УДК 616.124.2-008:616.12-008.64-036.1]-073.7
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.224710

Чи існує фенотип хронічної серцевої недостатності з «проміжною» фракцією викиду лівого шлуночка? Додаткові ехокардіографічні критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу з фракцією викиду в «сірій зоні»

В. В. Сиволап[A,C,E], **В. А. Лисенко***[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

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, фракція викиду, кардіальне ремоделювання, систолічна функція.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 322-330

***E-mail:** Vladm.d22@gmail.com

Хворі на хронічну серцеву недостатність (ХСН) із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у діапазоні 40–55 % формують окрему групу з «проміжною» або «помірно зниженою» ФВ ЛШ. Оскільки в ехокардіографії крім ФВ є і додаткові критерії оцінювання систолічної функції ЛШ (TEI, MAPSE, систолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана (S'), E/e', dP/dt мітральної регургітації тощо), їхнє використання може стати корисним в остаточному визначенні наявності систолічної дисфункції у хворих на ХСН, які мають ФВ ЛШ у межах «сірої зони».

Мета роботи – з'ясувати можливості застосування ехографічних показників систолічної функції ЛШ як додаткових діагностичних критеріїв систолічної дисфункції та розробити алгоритм її діагностики у хворих на ХСН із ФВ ЛШ у межах «сірої зони» (40–55 %).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 79 (49 чоловіків, 30 жінок) хворих на ХСН ішемічного ґенезу з ФВ ЛШ від 40 % до 55 % (основна група), яких поділили на дві підгрупи: перша (n = 40) – хворі з ФВ ЛШ у межах «сірої зони 45–55 %», друга (n = 39) – пацієнти з ФВ менше ніж 45 %. Група порівняння – 90 хворих на ішемічну хворобу серця без ознак ХСН (40 (44,5 %) чоловіків; 50 (55,5 %) жінок). Групи зіставні за віком, статтю, зростом, вагою, площею поверхні тіла хворих. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія).

Результати. У 90 % (71/79) хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ зареєстрована мітральна регургітація. Додаткове врахування систолічного показника dP/dT менше ніж 1200 мм рт. ст./с за потоком мітральної регургітації дало змогу класифікувати хворих на ХСН із «сірої зони» (ФВ ЛШ 40–55 %) до фенотипу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, а це майже половина пацієнтів – 50,6 % (40/79). Встановили критичні точки розподілу для показників Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка >0,56 ум. од., правого шлуночка >0,51 ум. од., зниження систолічного показника dP/dT ≤1000 мм рт. ст./с, систолічної швидкості руху медіального (S med ≤7 см/с) і латерального (S lat ≤7 см/с) фіброзного кільця мітрального клапана, амплітуди руху медіального (MAPSE med ≤11,7 мм) і латерального (MAPSE lat ≤11,1 мм) фіброзного кільця мітрального клапана.

Висновки. Когорта хворих на ХСН із «проміжною» ФВ ЛШ є неоднорідною групою, до якої потрапляють пацієнти за одним формальним критерієм – ФВ ЛШ у межах 40–55 %. ФВ ЛШ – сурогатний маркер, недостатній для остаточного визначення фенотипу ХСН. Додатковими критеріями наявності систолічної дисфункції слід вважати TEI шлуночків, dP/dT мітральної регургітації, систолічну швидкість (S), амплітуду (MAPSE) руху медіального та латерального фіброзного кільця мітрального клапана. Якщо виявили 2 і більше додаткових ехографічних критерії систолічної дисфункції ЛШ, хворих на ХСН з ФВ ЛШ у межах 40–55 % слід класифікувати як пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ.

Key words: heart failure, ventricular ejection fraction, cardiac remodeling, systole.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 322-330

Is there the phenotype of chronic heart failure with "intermediate" left ventricular ejection fraction? Additional echocardiographic criteria for left ventricular systolic dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic origin with ejection fraction in the "gray area"

V. V. Syvolap, V. A. Lysenko

Patients with chronic heart failure (CHF) with left ventricular ejection fraction (LV EF) in the range of 40–55 % form a separate group with "intermediate" or "moderately reduced" LV EF. Since there are a number of additional criteria in echocardiography other than EF for determining LV systolic function (TEI, MAPSE, systolic velocity of the fibrous ring of the mitral valve (S'), E/e', dP/dt mitral regurgitation, etc.), their use may be helpful in the final identification of systolic dysfunction in CHF patients with LV EF within the "gray area".

The aim of the work – to find out the possibility of using ultrasound parameters of LV systolic function as additional diagnostic criteria for systolic dysfunction and to develop an algorithm for its diagnosis in CHF patients with LV EF within the "gray zone" (40–55 %).

Materials and methods. The study included 79 patients (men – n = 49; women – n = 30) with CHF of ischemic origin with LV EF from 40 % to 55 % (main group) who were divided into two subgroups: the first subgroup (n = 40) – patients with LV EF within the "gray area 45–55 %", the second subgroup (n = 39) – patients with LV EF less than 45 %. The comparison group – 90 patients with coronary heart disease without signs of CHF (men – n = 40, 44.5 %; women – n = 50, 55.5 %). The patient

groups were age-, sex-, height-, weight-, body surface area-matched. Doppler echocardiographic examination was performed on the device Esaote MyLab Eight (Italy).

Results. According to our results, 90 % (71/79) of CHF patients with reduced LV EF had mitral regurgitation. Additional examination of the systolic index dP/dT of less than 1200 mm Hg/s on the flow of mitral regurgitation allowed to classify CHF patients from the "gray area" (LV EF 40–55 %) to the CHF phenotype with reduced LV EF, and that was almost half of patients – 50.6 % (40/79). Cut off points were established for Myocardial Performance Index TEI of the LV >0.56 r. u., the right ventricle >0.51 r. u., decrease in systolic dP/dT ≤1000 mm Hg/s, systolic velocity of the medial (S med ≤7 cm/s) and the lateral (S lat ≤7 cm/s) fibrous ring of the mitral valve, the amplitude of the medial (MAPSE med ≤11.7 mm) and the lateral (MAPSE lat ≤11.1 mm) fibrous ring of the mitral valve.

Conclusions. The cohort of CHF patients with "intermediate" LV EF is a heterogeneous group, which includes patients according to one formal criterion – LV EF in the range of 40–55 %. LV EF is a surrogate marker, insufficient for the final determination of the CHF phenotype. Additional criteria for systolic dysfunction include ventricular TEI, dP/dT mitral regurgitation, systolic velocity (S), and amplitude (MAPSE) of the medial and lateral fibrous ring of the mitral valve. In the presence of two or more additional ultrasound criteria for systolic LV dysfunction, CHF patients with LV EF within 40–55 % should be considered as patients with reduced LV EF.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, кардиальное ремоделирование, систолическая функция.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 322-330

Существует ли фенотип хронической сердечной недостаточности с «промежуточной» фракцией выброса левого желудочка? Дополнительные эхокардиографические критерии систолической дисфункции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с фракцией выброса в пределах «серой зоны»

В. В. Сыволап, В. А. Лысенко

Больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в диапазоне 40–55 % формируют отдельную группу с «промежуточной» или «умеренно сниженной» ФВ ЛЖ. Поскольку в эхокардиографии кроме ФВ существуют дополнительные критерии оценки систолической функции ЛЖ (TEI, MAPSE, систолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (S'), E/e', dP/dt митральной регургитации и т. д.), их использование может стать полезным в окончательном определении наличия систолической дисфункции у больных ХСН, имеющих ФВ ЛЖ в пределах «серой зоны».

Цель работы – выяснить возможности применения эхографических показателей систолической функции ЛЖ в качестве дополнительных диагностических критериев систолической дисфункции и разработать алгоритм ее диагностики у больных ХСН с ФВ ЛЖ в пределах «серой зоны» (40–55 %).

Материалы и методы. В исследование включены 79 (49 мужчин, 30 женщин) больных ХСН ишемического генеза с ФВ ЛЖ от 40 % до 55 % (основная группа), которых поделили на две подгруппы: первая (n = 40) – больные с ФВ ЛЖ в пределах «серой зоны 45–55 %», вторая (n = 39) – больные с ФВ менее 45 %. Группа сравнения – 90 больных ишемической болезнью сердца без признаков ХСН (40 (44,5 %) мужчин, 50 (55,5 %) женщин). Группы сопоставимы по возрасту, полу, росту, весу, площади поверхности тела больных. Допплер-эхокардиографическое исследование выполнено на аппарате Esaote MyLab Eight (Италия).

Результаты. У 90 % (71/79) больных ХСН со сниженой ФВ ЛЖ зарегистрирована митральная регургитация. Дополнительное рассмотрение систолического показателя dP/dT менее чем 1200 мм рт. ст./с по потоку митральной регургитации позволило отнести больных ХСН из «серой зоны» (ФВ ЛЖ 40–55 %) к фенотипу ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, а это практически половина больных – 50,6 % (40/79). Установлены критические точки распределения для показателей Myocardial Performance Index TEI левого желудочка >0,56 у. е., правого желудочка >0,51 у. е., снижение систолического показателя dP/dT ≤1000 мм рт. ст./с, систолической скорости движения медиального (S med ≤7 см/с) и латерального (S lat ≤7 см/с) фиброзного кольца митрального клапана, амплитуды движения медиального (MAPSE med ≤11,7 мм) и латерального (MAPSE lat ≤11,1 мм) фиброзного кольца митрального клапана.

Выводы. Когорта больных ХСН с «промежуточной» ФВ ЛЖ – неоднородная группа, в которую попадают пациенты по одному формальному критерию – ФВ ЛЖ в пределах 40–55 %. ФВ ЛЖ – суррогатный маркер, недостаточный для окончательного определения фенотипа ХСН. Дополнительные критерии наличия систолической дисфункции – TEI желудочков, dP/dT митральной регургитации, систолическая скорость (S) и амплитуда (MAPSE) движения медиального и латерального фиброзного кольца митрального клапана. При наличии двух и более дополнительных эхографических критериев систолической дисфункции ЛЖ больных ХСН с ФВ ЛЖ в пределах 40–55 % следует рассматривать как пациентов со сниженной ФВ ЛЖ.

Оцінювання систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) є провідним у діагностиці функціональних порушень у хворих на серцево-судинні захворювання. Воно відіграє важливу роль у визначенні тактики лікування та ведення хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) [1]. Найбільш вживаний ехокардіографічний параметр систолічної функції ЛШ – фракція викиду (ФВ), що визначається як частка ударного від кінцевого діастолічного об'єму [2].

Поділ хворих на ХСН на когорти залежно від ФВ ЛШ надзвичайно важливий у клінічному аспекті через різну етіологію, демографічні показники, супутні захворювання та відповідь на терапію. Суттєвим обмеженням підходу, що базується на оцінюванні ФВ ЛШ, є невизначеність її «нормальних» значень. Майже половина хворих на ХСН мають збережену ФВ ЛШ (≥55 %), а її поширеність щодо форми ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (<40 %) збільшується з частотою 1 % на рік [3].

ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (ХСНзн ФВ) асоціюється з порушенням насосної функції ЛШ, а ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ пов'язана насамперед із порушеннями діастолічного наповнення, спричиненими підвищеною ригідністю міокарда або порушенням його релаксації [4].

Хворі на ХСН із ФВ ЛШ у діапазоні 40–55 % потрапляють у «сіру зону», формують окрему групу з «проміжною» або «помірно зниженою» ФВ ЛШ. Це зумовлює необхідність додаткових досліджень для завершення визначення характерних ознак популяції таких пацієнтів [5].

Оскільки в ехокардіографії крім ФВ є додаткові критерії оцінювання систолічної функції ЛШ (TEI, MAPSE, систолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана (S'), E/e', dP/dt мітральної регургітації тощо), зробили спробу використати їх для остаточного визначення наявності систолічної дисфункції у хворих на ХСН, котрі мають ФВ ЛШ від 40 % до 55 %.

Мета роботи

З'ясувати можливості застосування ехографічних показників систолічної функції ЛШ як додаткових діагностичних критеріїв систолічної дисфункції та розробити алгоритм її діагностики у хворих на ХСН із ФВ ЛШ у межах «сірої зони».

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя) відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено етичним комітетом ЗДМУ.

Після підписання інформованої згоди обстежили 79 (49 чоловіків, 30 жінок) хворих на ХСН ішемічного ґенезу з ФВ ЛШ від 40 % до 55 % (основна група). Пацієнтів поділили на дві підгрупи: перша (n = 40) – хворі з ФВ ЛШ у межах «сірої зони 45–55 %», друга (n = 39) – хворі з ФВ менше ніж 45 %. У групу порівняння залучили 90 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) без ознак ХСН (40 (44,5 %) чоловіків, 50 (55,5 %) жінок). Групи зіставні за віком, статтю, зростом, вагою, площею поверхні тіла хворих.

Діагноз ХСН ішемічного ґенезу встановлювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [6].

Тканинну доплер-ехокардіографію виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою з визначенням базових показників [7]: кінцево-діастолічного, кінцево-систолічного розмірів лівого шлуночка (КДР, см; КСР, см), кінцево-діастолічного, кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка (КДО, $см^3$; КСО, $см^3$), фракції викиду (ФВ, %), систолічного показника dP/dT, Myocardial Performance Index (TEI) лівого та правого шлуночків, систолічних швидкостей руху медіального (S med) та латерального (S lat) фіброзного кільця мітрального клапана. Показники амплітуди руху медіального (MAPSE med), латерального (MAPSE lat) фіброзного кільця мітрального клапана, TAPSE фіброзного кільця тристулкового клапана визначили за даними М-модального сканування.

Індекс TEI в режимі тканинної доплерографії розраховували за максимальною швидкістю руху фіброзного кільця атріовентрикулярних клапанів як відношення різниці часового інтервалу між початком позитивної хвилі ізоволюмічного скорочення до початку E'(a) і часом систолічної хвилі S'(b) за формулою: (ab)/(b), де E' – максимальна швидкість раннього діастолічного руху фіброзного кільця, S' – максимальна систолічна швидкість руху фіброзного кільця.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, USA), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення (M ± SD). Для показників, що мали розподіл, котрий відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана, нижній і верхній квартилі – Me (Q_{25}; Q_{75}). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стьюдента (для нормального розподілу ознак), Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізняється від нормального). Для встановлення критичних значень ехографічних показників виконали ROC-аналіз. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Усі тести двобічні.

Результати

У 90 % (71/79) хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ виявлена мітральна регургітація: у 24 % (17/71) – першого, у 58 % (41/71) – другого, у 17 % (12/71) – третього, в 1 % (1/71) – четвертого ступеня. Через об'ємне перевантаження лівого шлуночка внаслідок мітральної регургітації у хворих виникають умови для формування «формально» збереженої ФВ ЛШ. Як наслідок, частку хворих із систолічною дисфункцією за формальними ознаками, а саме ФВ понад 40 %, хибно класифікують як фенотип ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Додаткове врахування зниженого (менше ніж 1200 мм рт. ст./с) систолічного показника dP/dT потоку мітральної регургітації дало змогу визначити хворих на ХСН із «сірої зони» (ФВ ЛШ 40–55 %) до фенотипу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, а це майже половина пацієнтів цієї групи – 50,6 % (40/79).

Але систолічний показник dP/dT мітральної регургітації має певні обмеження під час використання для оцінювання систолічної функції ЛШ: його неможливо розрахувати у хворих без мітральної недостатності, а також він недостатньо коректний, коли є гіпертрофія ЛШ.

Щодо першого обмеження – мітральної недостатності, то її не виявили тільки у 10 % (8/79) хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Такий малий відсоток істотно не вплинув на оцінювання систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН за показником dP/dT мітральної регургітації. У 90 % хворих мали змогу оцінити цей показник. У групі хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ він становив 721,16 мм рт. ст./с

проти 2256,82 мм рт. ст./с (p = 0,0001) у хворих на ІХС без ознак ХСН із мітральною регургітацією, що свідчить про вірогідне зниження систолічного показника dP/dT у хворих на ХСН.

Друге обмеження для коректного оцінювання показника dP/dT мітральної регургітації – гіпертрофія ЛШ. Коли зафіксована гіпертрофія ЛШ, можна отримати хибні значення систолічного показника dP/dT мітральної регургітації. Оскільки в нашому дослідженні 94 % хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мали гіпертрофію (ексцентричну в 70 % і концентричну у 24 % випадків), ми не могли не враховувати ці положення, оцінюючи систолічний показник dP/dT мітральної регургітації.

Тому для підтвердження наявності систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН, крім ФВ і dP/dT мітральної регургітації, як третій критерій застосували Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка, що розраховували за тканинною доплерографією. Показник TEI лівого шлуночка на 56 % більший у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН (0,65 ± 0,23 проти 0,42 ± 0,09; p = 0,0001), що свідчить про суттєве зниження систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН. Одночасно зі зниженням систолічної функції ЛШ отримали підтвердження систолічної дисфункції правого шлуночка. У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ індекс TEI правого шлуночка також більший на 33 %, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН (0,57 ± 0,18 проти 0,43 ± 0,11; p = 0,0001). Про наявність систолічної дисфункції правого шлуночка у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ також свідчить зниження показника TAPSE на 17 % (19,31 ± 5,21 проти 23,27 ± 4,51; p = 0,004) порівняно з відповідним показником хворих на ІХС без ознак ХСН.

Оскільки індекс TEI показує стан не тільки систолічної, але й діастолічної функції, результати свідчать про наявність важкої тотальної дисфункції міокарда обох шлуночків у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Найпереконливіші докази наявності систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН отримали впродовж аналізу показників систолічного руху кільця мітрального клапана за даними тканинної доплерографії та М-модального сканування.

У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ систолічна швидкість руху медіального фіброзного кільця (S med) була на 44 % (5,64 ± 2,36 см/с проти 9,99 ± 2,61 см/с; p = 0,0001), латерального фіброзного кільця (S lat) на 34 % (6,36 ± 1,90 см/с проти 9,65 ± 2,00; p = 0,0001), амплітуда руху медіального фіброзного кільця (MAPSE med) на 22 % (10,36 ± 3,10 мм проти 13,35 ± 2,81 мм; p = 0,016) менша, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН. У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ спостерігали зниження систолічної швидкості руху фіброзного кільця тристулкового клапана (Stk) на 20 % (11,93 ± 4,88 см/с проти 14,99 ± 3,28 см/с; p = 0,0003) щодо показника хворих на ІХС без ознак ХСН.

Використані додаткові ехокардіографічні систолічні показники не поступаються ФВ ЛШ у діагностиці систолічної дисфункції, підтвердили свою високу інформативність і чутливість. Оскільки ФВ ЛШ – сурогатний маркер, що має певні обмеження, а її розрахунок не завжди реально показує зниження систолічної функції ЛШ, справедливе припущення, що частина хворих на ХСН із систолічною дисфункцією потрапляють до «сірої зони».

Отже, наявність ФВ ЛШ у межах 40–55 % потребує додаткового аналізу показників систолічної функції ЛШ для коректного оцінювання фенотипу ХСН. Коли ФВ ЛШ у межах 40–55 %, доцільно, по-перше, за наявності мітральної регургітації оцінити систолічний показник dP/dT; по-друге, розрахувати Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка; по-третє, оцінити систолічні швидкості руху медіального (S med) і латерального (S lat) фіброзного кільця мітрального клапана за даними тканинної доплерографії; по-четверте, проаналізувати показники амплітуди руху медіального (MAPSE med) та латерального (MAPSE lat) фіброзного кільця мітрального клапана за даними М-модального сканування.

Для визначення граничних значень наведених показників у хворих на ХСН виконали ROC-аналіз. Для систолічного показника dP/dT мітральної регургітації критерій розподілу ознаки – значення ≤1000 мм рт. ст./с (площа під ROC кривою (AUC) 0,986; стандартна похибка 0,0121; 95 % довірчий інтервал 0,939–0,998; z статистика 40,3; рівень значущості P (площа = 0,5) 0,0001). Для показника Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка критерій розподілу ознаки – значення >0,56 (площа під ROC кривою (AUC) 0,834; стандартна похибка 0,0327; 95 % довірчий інтервал 0,768–0,887; z статистика 10,2; рівень значущості P (площа = 0,5) 0,0001). Для показника Myocardial Performance Index TEI правого шлуночка критерій розподілу ознаки – значення >0,51 (площа під ROC кривою (AUC) 0,741; стандартна похибка 0,0393; 95 % довірчий інтервал 0,666–0,806; z статистика 6,1; рівень значущості P (площа = 0,5) 0,0001). Для показника систолічної швидкості руху медіального фіброзного кільця S med критерій розподілу ознаки – значення ≤7 (площа під ROC кривою (AUC) 0,905; стандартна похибка 0,0252; 95 % довірчий інтервал 0,843–0,948; z статистика 16,051; рівень значущості P (площа = 0,5) 0,0001). Для показника систолічної швидкості руху латерального фіброзного кільця S lat критерій розподілу ознаки – значення ≤7 (площа під ROC кривою (AUC) 0,881; стандартна похибка 0,0314; 95 % довірчий інтервал 0,806–0,935; z статистика 12,126; рівень значущості P (площа = 0,5) 0,0001). Для показника амплітуди систолічного руху медіального фіброзного кільця MAPSE med критерій розподілу ознаки – значення ≤11,7 мм (площа під ROC кривою (AUC) 0,702; стандартна похибка 0,0768; 95 % довірчий інтервал 0,571–0,812; z статистика 2,624; рівень значущості P (площа = 0,5) 0,0087). Для показника амплітуди систолічного руху латерального фіброзного кільця MAPSE lat критерій розподілу ознаки – значення ≤11,1 мм (площа під ROC кривою (AUC) 0,718; стандартна похибка 0,122; 95 % довірчий інтервал 0,469–0,896; z статистика 1,787; рівень значущості P (площа = 0,5) 0,0739).

Отже, критичними точками розподілу слід вважати для показників Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка >0,56 ум. од., правого шлуночка >0,51 ум. од., зниження систолічного показника dP/dT ≤1000 мм рт. ст./с, систолічної швидкості руху медіального (S med ≤7 см/с) та латерального (S lat ≤7 см/с) фіброзного кільця мітрального клапана, амплітуди руху медіального (MAPSE med ≤11,7 мм) та латерального (MAPSE lat ≤11,1 мм) фіброзного кільця мітрального клапана.

Таблиця 1. Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу з ФВ ЛШ у межах 45–55 % і в пацієнтів із ФВ ЛШ менше ніж 45 %, M ± SD, Me (Q_{25}; Q_{75})

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХСН із «формально» збереженою ФВ ЛШ, n = 40	Хворі на ХСН із «дійсно» зниженою ФВ ЛШ, n = 39	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Вік, роки	71,20 ± 10,90	66,36 ± 11,08	0,141
Зріст, см	167,43 ± 9,70	172,21 ± 9,06	0,572
Вага, кг	78,34 ± 15,70	79,19 ± 19,43	0,487
ППТ, м^2	1,87 ± 0,20	2,03 ± 0,23	0,309
Ао, см	3,34 ± 0,39	3,58 ± 0,46	0,212
РЛПд, см	4,91 ± 0,71	5,18 ± 0,65	0,909
КДР, см	5,92 ± 0,77	6,29 ± 0,86	0,309
КДО, мл	178,65 ± 51,88	204,37 ± 62,02	0,911
ІКДО, мл/м^2	94,65 ± 23,25	101,23 ± 29,88	0,909
КСР, см	4,08 ± 0,90	5,23 ± 0,81	0,0002
ФВ, %	50,33 ± 11,43	33,13 ± 8,90	0,0001
ТМЖПд, см	1,10 ± 0,27	1,16 ± 0,34	0,909
ТЗСЛШд, см	1,07 ± 0,26	1,20 ± 0,39	0,141
ВТСЛШ, см	0,37 ± 0,11	0,39 ± 0,15	0,733
ВТМШП, см	0,38 ± 0,13	0,38 ± 0,14	0,429
ВТЗСЛШ,см	0,37 ± 0,10	0,40 ± 0,18	0,054
ІММЛШ Penn, г/м^2	171,58 ± 50,62	199,49 ± 59,15	0,735
ІММЛШ ASE, г/м^2	144,03 ± 39,79	165,48 ± 47,39	0,141
Діаметр ПШ, см	2,17 ± 0,64	2,46 ± 0,93	0,141
Вільна стінка ПШ, см	0,24 ± 0,06	0,29 ± 0,09	0,911
НПВ, см	20,53 ± 4,66	23,52 ± 6,57	0,911
VE МК	62,35 ± 26,02	66,69 ± 22,89	0,735
GE МК, мм рт. ст.	1,81 ± 1,44	1,99 ± 1,38	0,735
E/A, ум. од.	1,45 ± 1,27	1,41 ± 1,29	0,531
dP/dt, мм рт. ст./с	674,46 ± 173,75	767,86 ± 310,49	0,779
V Ao, см/с	166,58 ± 101,21	153,80 ± 114,87	0,570
G Ao, мм рт. ст.	8,0 (5,0; 13,8)	5,3 (3,7; 10,8)	0,911
VE ТК, см/с	40,20 ± 13,45	42,41 ± 10,68	0,427
GE ТК, мм рт. ст.	0,72 ± 0,59	0,75 ± 0,36	0,141
V AP, см/с	84,30 ± 28,21	78,23 ± 20,11	0,911
G AP, мм рт. ст.	5,63 ± 15,79	2,59 ± 1,29	0,309
Середній ТЛА, мм рт. ст.	19,66 ± 9,87	21,71 ± 8,77	0,671
Систолічний ТЛА, мм рт. ст.	48,82 ± 12,52	56,89 ± 20,27	0,551
E/e' мед., ум.од.	10,77 ± 6,27	15,20 ± 10,81	0,911
E/e' лат., ум.од.	7,48 ± 3,82	9,51 ± 4,43	0,572
E/e' сер., ум.од.	8,44 ± 4,27	10,90 ± 5,30	0,212
e' мед., см/с	6,55 ± 2,43	5,41 ± 2,07	0,911
e' лат., см/с	9,15 ± 3,09	7,79 ± 2,98	0,909
e' ТК, см/с	11,29 ± 3,75	10,93 ± 5,35	0,155
a', см/с	8,46 ± 4,57	7,14 ± 3,29	0,326
S med., см/с	6,08 ± 2,73	5,24 ± 1,94	0,262
S lat., см/с	6,67 ± 1,64	6,06 ± 2,13	0,289
S tk, см/с	13,00 ± 6,07	11,00 ± 3,51	0,612
TEI ЛШ, ум. од.	0,64 ± 0,23	0,67 ± 0,24	0,564
TEI ПШ, ум. од.	0,55 ± 0,14	0,59 ± 0,21	0,458
TAPSE, см	20,06 ± 4,90	18,76 ± 5,58	0,522
ТЗЛК, мм рт. ст.	15,25 ± 7,77	20,74 ± 13,40	0,911
ТПП, мм рт. ст.	7,01 ± 1,85	7,78 ± 3,52	0,637
S*8	31,60 ± 29,27	31,18 ± 22,83	0,949
ФВ ПШ, %	64,18 ± 15,67	55,41 ± 23,87	0,367
MAPSE med., мм	9,03 ± 4,26	9,74 ± 4,07	0,522
MAPSE lat., мм	13,70 ± 4,24	13,02 ± 4,44	0,785
ІОЛП, см^3	38,17 ± 11,06	41,56 ± 9,85	0,128
Довга вісь ЛП, см	6,17 ± 0,32	6,39 ± 0,43	0,452

Коли є 2 і більше критеріїв систолічної дисфункції ЛШ, хворих на ХСН із ФВ ЛШ у межах 40–55 % слід вважати пацієнтами зі зниженою ФВ ЛШ.

Для підтвердження життєздатності та придатності цієї концепції для використання в клінічній практиці виконали субаналіз і поділили хворих на ХСН на дві підгрупи: перша – пацієнти з ФВ ЛШ у межах «сірої зони 45–55 %», друга – хворі з ФВ менше ніж 45 %. Виконали аналіз на наявність або відсутність статистично вірогідної різниці структурно-геометричних і функціональних ехокардіографічних показників у створених підгрупах (*табл. 1*).

Результати підтвердили гіпотезу щодо абсолютної зіставності за всіма ехокардіографічними показниками хворих на ХСН із «дійсно» зниженою ФВ ЛШ і хворих на ХСН із «формально» збереженою ФВ ЛШ. Підгрупи статистично вірогідно різнились тільки за показниками КСР і ФВ ЛШ.

Обговорення

У клінічній практиці використовують багато функціональних показників, як-от фракція викиду лівого шлуночка, приріст градієнта тиску за одиницю часу (dP/dt) за потоком мітральної регургітації, жорсткість, максимальна еластичність тощо. Кількість показників серцевої функції вказує на те, що лівий шлуночок виконує кілька функцій протягом одного серцевого циклу, і кожен показник серцевої функції показує тільки певний аспект цього гетерогенного процесу [8].

Тканинна доплерографія (ТД) – перевірений неінвазивний інструмент для вимірювання функцій серця та прогнозування серцево-судинних захворювань. ТД радикально змінила кількісне оцінювання функції міокарда. Вона дала змогу дослідити сигнали низької швидкості та високої амплітуди від руху міокарда, які отримують із застосуванням фільтра низьких частот. Зазвичай сигнал ТД за один серцевий цикл дає три хвилі: позитивну систолічну та дві негативні діастолічні. Позитивна систолічна хвиля (швидкість S' або Sm) асоціюється зі скороченням міокарда. Негативні хвилі представляють ранню діастолічну релаксацію міокарда (швидкість E', Ea або Em) та активне скорочення передсердь у пізню діастолу (a'). Доведено, що ТД – надійна ехокардіографічна методика для кількісного оцінювання глобальної та регіональної скорочувальної функції міокарда, а також релаксації лівого шлуночка, а показник E/e' показує кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка й, на думку K. K. Kadappu et al., є замінником ФВ ЛШ [9].

Показники тканинної доплерографії вважають також потужними валідними прогностичними маркерами систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ при різних серцево-судинних захворюваннях [10]. Систолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана (S'), що вимірюється на бічній стінці, корелює з ФВ ЛШ і піком dP/dT, чутливо змінюється при ішемії [11].

ТД дає змогу вимірювати атріовентрикулярну кільцеву та регіональну швидкості міокарда та може бути чутливішою, ніж звичайна ехокардіографія, коли виявлені порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ [12]. Показник Sm достовірно корелює з MAPSE і у

стані спокою, і під час фізичних навантажень у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою ФВ ЛШ [13].

За даними фахової літератури, систолічна швидкість руху фіброзного кільця атріовентрикулярного та мітрального клапанів, амплітуда їхніх рухів корелюють із глобальною скоротливістю шлуночків. Так, порівнюючи максимальну систолічну швидкість руху медіального й латерального відділів фіброзного кільця мітрального клапана (S'), що виміряна в режимі ТД, із фракцією викиду ЛШ, визначеною під час радіонуклідної вентрикулографії, виявили: показник S' <8 см/с асоціювався зі зниженою фракцією викиду (<50 %). Чутливість показника ТД – руху медіального відділу фіброзного кільця становила 80 %, латерального – 92 %, специфічність – 89 %. У низці робіт встановлена менша залежність руху фіброзного кільця порівняно з трансмітральним кровотоком від стану переднавантаження. Отже, рух фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів із використанням мінімальних вимірювань дає змогу визначати нормальну або знижену глобальну скоротливу здатність, а також оцінити діастолічну функцію шлуночків серця [14].

За даними, що отримали, у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ систолічна швидкість руху медіального фіброзного кільця (S med) менша на 44 %, латерального фіброзного кільця (S lat) – на 34 %, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН. Водночас у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ спостерігали зниження систолічної швидкості руху фіброзного кільця тристулкового клапана (Stk) на 20 % щодо показника пацієнтів з ІХС без ознак ХСН. Критичними точками розподілу для обстеженої когорти пацієнтів слід вважати зниження систолічної швидкості руху медіального (S med ≤7 см/с) і латерального (S lat ≤7 см/с) фіброзного кільця мітрального клапана.

За даними дослідження [9], систолічна швидкість руху медіального (S med фіброзного кільця мітрального клапана) вимірює поздовжнє скорочення ЛШ і може визначати систолічну функцію ЛШ. Систолічна швидкість S' (у середньому для чотирьох базальних сегментів) показала вірогідну кореляцію з фракцією викиду ЛШ; S' <7,5 см/с мали чутливість 79 % і специфічність 88 % під час прогнозування ФВ ЛШ <50 %. Показано, що артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, кардіоміопатії та серцева недостатність змінюють функцію субендокардіальних волокон зі зменшенням швидкості S', незважаючи на збережений показник ФВ ЛШ. Швидкість S' зменшена в ішемічних та інфарктних сегментах у хворих на ішемічну хворобу серця, які є чималою часткою пацієнтів у звичайній кардіологічній практиці [9].

У дослідженні Fang et al. обстежили 101 безсимптомного пацієнта із серцево-судинною патологією та цукровим діабетом. Пацієнтам виконали ехокардіографію, призначали фізичне навантаження для виключення осіб із серцевою дисфункцією або ішемією. Субклінічна систолічна дисфункція ЛШ зі зниженим показником S' діагностована у 24 % обстежених [15].

На підтвердження наявності систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН отримали додаткові докази під час аналізу показників систолічного руху кільця мітрального клапана за даними ТД і М-модального сканування.

Показник MAPSE (Mitral Annular Plane Systolic Excursion) – простий і чутливий ехокардіографічний параметр для оцінювання глобальної поздовжньої скоротливості ЛШ. Знижений MAPSE здебільшого пов'язаний із субендокардіальною ішемією або, певним чином, із фіброзом. Цей параметр набагато чутливіший за ФВ ЛШ для виявлення ранніх відхилень, особливо корисний у пацієнтів із поганою візуалізацією [16].

Зниження MAPSE асоціюється з гіршим прогнозом у пацієнтів із різними серцево-судинними захворюваннями [12].

MAPSE показує величину зміщення мітральної кільцевої площини до вершини, оцінюючи в такий спосіб глобальну зміну розміру порожнини ЛШ (у напрямі довгої осі). Показник можна інтерпретувати як зміну об'єму під час викиду, і тому є припущення про тісний взаємозв'язок між скороченням довгої осі та фракцією викиду в різних групах пацієнтів із нормальною або зниженою функцією ЛШ.

За даними дослідження [12], середнє нормальне значення MAPSE, отримане для чотирьох кільцевих ділянок (перетинкової, передньої, латеральної та задньої), становило 12–15 мм, а значення MAPSE <8 мм пов'язане зі зниженням ФВ ЛШ (<40 %) зі специфічністю 82 % і чутливістю 98 %.

У нашому дослідженні у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ амплітуда руху медіального фіброзного кільця (MAPSE med) на 22 % (10,36 ± 3,10 мм проти 13,35 ± 2,81 мм; p = 0,016) менша, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН. ROC-аналіз дав змогу встановити критичні точки розподілу амплітуди систолічного руху медіального (MAPSE med ≤11,7 мм) та латерального (MAPSE lat ≤11,1 мм) фіброзного кільця мітрального клапана у хворих на ХСН із помірно зниженою ФВ ЛШ (40–55 %).

Willenheimer et al. показали: зниження показника MAPSE зареєстровано у 88 із 1350 обстежених із візуально нормальним рухом стінки ЛШ. Пацієнти зі зниженим MAPSE мали або інфаркт міокарда (60 %), або ІХС без інфаркту (33 %), або неконтрольовану гіпертензію (2 %), а остаточні докази серцево-судинних захворювань відсутні тільки у 4 % пацієнтів зі зниженим MAPSE. Отже, знижений MAPSE в разі нормального руху стінки ЛШ може бути ехокардіографічним критерієм функціональних порушень міокарда, переважно дисфункції субендокарда [12], а це збігається з даними, що отримали.

Крім того, MAPSE суттєво корелював із доплерівськими змінними діастолічного наповнення ЛШ, особливо часом уповільнення раннього наповнення, вказуючи, що зниження рівня MAPSE може бути наслідком порушення наповнення ЛШ і систолічної дисфункції. MAPSE – корисне та доступне вимірювання (особливо під час фізичних навантажень) для скринінгу пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою ФВ ЛШ. У таких хворих значення MAPSE корелювало з систолічною швидкістю руху мітрального фіброзного кільця, поздовжньою деформацією ЛШ і ФВ ЛШ [12].

Найпереконливіші докази наявності систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН отримали, аналізуючи показник Myocardial Performance Index (індекс TEI) лівого шлуночка, що розраховували за тканинною доплерографією.

Індекс TEI – чутливий ехокардіографічний показник кількісного оцінювання систолічної та діастолічної функ-

ції лівого та правого шлуночків. Ідея створення цього показника належить C. Tei et al., які вперше запропонували розраховувати його за доплерівським спектром трансмітрального та трансаортального потоків під час доплер-ехокардіографії [17].

У діагностиці міокардіальної дисфункції лівого шлуночка індекс TEI можна розраховувати у двох режимах: за даними імпульсно-хвильової доплер-ехокардіографії та за даними ТД. В останньому випадку його зазвичай називають модифікованим індексом TEI [14]. Суть індексу TEI полягає в оцінюванні співвідношення потенційної та кінетичної енергій міокарда ЛШ; отже, він характеризує глобальну (за рухом фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів) або сегментарну (за рухом певного сегмента стінки шлуночків) функцію міокарда ЛШ. Індекс TEI включає і систолічний, і діастолічний часові інтервали для оцінювання глобальної серцевої функції [18].

Показник TEI – легко відтворюваний параметр за допомогою ТД. Стандартизація індексу TEI не потрібна, оскільки в низці досліджень зафіксовано, що TEI не залежить від артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, геометрії шлуночків, регургітації атріовентрикулярного клапана, перевантажень і попереднього навантаження в пацієнтів, які перебувають у положенні лежачи [18].

Індекс TEI вважають раннім маркером гіпертрофії міокарда ЛШ при гіпертонічній хворобі. Він характеризує глобальну скоротливість ЛШ у разі таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, дилатаційна кардіоміопатія [19,20].

Індекс TEI – незалежний предиктор результату лікування хронічної серцевої недостатності. При цьому ТД є найкращим методом у практиці, бо найменш чутливий до варіабельності серцевого ритму [21].

У дослідженні Sanchez Mejia et al. [22] встановлено: індекс TEI, розрахований у режимі ТД міжшлуночкової перетинки, показує ступінь тяжкості серцевої недостатності в дітей, є точнішим, ніж фракція викиду ЛШ. Оптимальні значення чутливості (100 %) і специфічності (60 %) оцінювання ступеня тяжкості ХСН за допомогою індексу TEI отримали при величині показника >0,51 ум. од.

Bruch C. et al. [23] визначили діагностичну значущість індексу TEI у хворих із вираженою мітральною недостатністю різного генезу за даними ТД. У групі з вторинною мітральною регургітацією виявили вірогідне зниження фракції викиду ЛШ (29 ± 13 %, p < 0,001) порівняно з контрольною та першою групою, індекс TEI виявився максимальним, становлячи 0,87 ± 0,3 ум. од., 0,42 ± 0,07 ум. од. і 0,38 ± 0,05 ум. од. відповідно (p < 0,001). Крім того, в пацієнтів із вторинною мітральною регургітацією визначили суттєву кореляцію цього показника з кінцево-систолічним об'ємом ЛШ. Автори наголосили, що значення індексу TEI >0,51 ум. од. із чутливістю 92 % і специфічністю 88 % дає змогу диференціювати вторинну мітральну регургітацію від первинної. Отже, цей показник – чутливий індикатор систолічної дисфункції в пацієнтів із вираженою недостатністю мітрального клапана, його можна використовувати як маркер вторинної мітральної регургітації [23].

За нашими даними, показник TEI лівого шлуночка виявився на 56 % більшим у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН (0,65 ± 0,23 проти 0,42 ± 0,09; p = 0,0001). Це свідчить про суттєве зниження систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН.

Діагностичне значення індексу TEI у виявленні діастолічної дисфункції доведено в роботі M. Baykan et al. у пацієнтів із синдромом Іценка–Кушинга. Індекс TEI, розрахований за даними ТД латеральної частини мітрального фіброзного кільця, в осіб із цією патологією виявився суттєво вищим, ніж у контрольній групі, позитивно корелював із рівнем кортизолу в сироватці крові [24].

Одночасно зі зниженням систолічної функції ЛШ отримали підтвердження систолічної дисфункції правого шлуночка. У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ індекс TEI правого шлуночка також був більшим на 33 %, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН (0,57 ± 0,18 проти 0,43 ± 0,11; p = 0,0001).

За даними А. Ю. Васюк і співавт., зменшення індексу TEI на тлі антигіпертензивної терапії – найбільш ранній маркер поліпшення діастолічної функції міокарда лівого та правого шлуночків у режимах ТД.

У дослідженні J. M. Hilde et al. доведено успішне використання індексу TEI для оцінювання функції ПШ у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) без ознак легеневої гіпертензії. Встановили кореляцію індексу TEI, що виміряний за даними ТД базальної частини бічної стінки правого шлуночка, з величиною систолічного тиску в легеневій артерії, товщиною стінки ПШ. У цій роботі показано, що індекс TEI – ранній індикатор правошлуночкової дисфункції, маркер субклінічної стадії ХОЗЛ у пацієнтів без ознак легеневої гіпертензії [25].

Не викликає сумніву актуальність індексу, оскільки його успішно використовують під час різних захворювань серцево-судинної системи [14]. У роботах P. K. Bhat et al. [26], Н. Г. Потешкіної та співавт. [27] індекс TEI застосовували для оцінювання функції правого шлуночка при гіпертрофічній кардіоміопатії.

У нашому дослідженні критичними точками розподілу для показників Myocardial Performance Index (TEI) лівого шлуночка є величина >0,56 ум. од., правого шлуночка >0,51 ум.од., що відповідає результатам інших авторів.

Отже, за наявності двох і більше названих критеріїв систолічної дисфункції ЛШ хворих на ХСН із ФВ ЛШ у межах 40–55 % слід вважати пацієнтами зі зниженою ФВ ЛШ. Результати дослідження підтвердили гіпотезу щодо повної ідентичності за всіма ехокардіографічними показниками хворих на ХСН із «дійсно» зниженою ФВ ЛШ і хворих на ХСН із «формально» збереженою ФВ ЛШ, що дає змогу визначити їх до фенотипу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Висновки

1. Когорта хворих на ХСН із «проміжною» ФВ ЛШ – неоднорідна група, в яку потрапляють пацієнти за одним критерієм – ФВ ЛШ у межах 40–55 %. ФВ ЛШ – сурогатний маркер, недостатній для остаточного визначення фенотипу ХСН.

2. Додатковими критеріями наявності систолічної дисфункції слід вважати зростання показників Myocardial

Performance Index (TEI) лівого шлуночка >0,56 ум. од., правого шлуночка >0,51 ум. од.; зниження систолічного показника мітральної регургітації dP/dT ≤1000 мм рт. ст./с, систолічної швидкості руху медіального (S med ≤7 см/с) та латерального (S lat ≤7 см/с) фіброзного кільця мітрального клапана; амплітуди руху медіального (MAPSE med ≤11,7 мм) та латерального (MAPSE lat ≤11,1 мм) фіброзного кільця мітрального клапана.

3. Якщо виявили 2 і більше додаткових ехографічних критерії систолічної дисфункції ЛШ, хворих на ХСН із ФВ ЛШ у межах 40–55 % слід класифікувати як пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)».

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

Надійшла до редакції / Received: 18.01.2021
Після доопрацювання / Revised: 09.02.2021
Прийнято до друку / Accepted: 15.02.2021

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9865-4325
Лисенко В. А., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7502-0127

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Lysenko V. A., MD, Postgraduate student of the Department of Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Сыволап В. В, д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Лысенко В. А., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

[1] Luis S. A., Chan J., Pellikka P. A. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function: An Overview of Contemporary Techniques, Including Speckle-Tracking Echocardiography. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019. Vol. 94. Issue 1. P. 125-138. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.07.017

[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] Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions / J. Butler et al. *JACC: Heart Failure*. 2014. Vol. 2. Issue 2. P. 97-112. https://doi.org/10.1016/j. jchf.2013.10.006

[4] 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128. Issue 16. P. 1810-1852. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807

[5] Cikes M., Solomon S. D. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 21. P. 1642-1650. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv510

[6] 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.

[7] 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 / WRITING COMMITTEE MEMBERS et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134. Issue 13. P. e282-e293. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435

[8] Tei C., Otsuji Y. Chapter 16 – Evaluation of Tei Index in Heart Failure / eds. A. L. Klein, M. J. Garcia. *Diastology*. Saunders, 2008. P. 193-201. https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-3754-5.50022-6

[9] Kadappu K. K., Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart, Lung & Circulation*. 2015. Vol. 24. Issue 3. P. 224-233. http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2014.10.003

[10] Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh et al. *European Journal of Echocardiography*. 2009. Vol. 10. Issue 2. P. 165-193. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep007

[11] Mitral annular peak systolic and diastolic velocities are characteristic of healthy hearts: A Doppler tissue imaging study / T. F. Simpson et al. *Echocardiography*. 2019. Vol. 36. Issue 3. P. 433-438. https://doi.org/10.1111/echo.14247

[12] Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease / K. Hu et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2013. Vol. 14. Issue 3. P. 205-212. https://doi.org/10.1093/ehjci/jes240

[13] Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction / F. W. Wenzelburger et al. *European Journal of Heart Failure*. 2011. Vol. 13. Issue 9. P. 953-960. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr081

[14] Фоменко Е. В. Особенности ультразвукового исследования центральной гемодинамики у лиц с дисплазией соединительной ткани : дис. … канд. мед. наук : 14.01.13 / Москва, 2019. 136 с.

[15] Screening for heart disease in diabetic subjects / Z. Y. Fang et al. *American Heart Journal*. 2005. Vol. 149. Issue 2. P. 349-354. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.021

[16] Left ventricular long axis function assessed during cine-cardiovascular magnetic resonance is an independent predictor of adverse cardiac events / V. Rangarajan et al. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016. Vol. 18. Issue 1. P. 35. https://doi.org/10.1186/s12968-016-0257-y

[17] Recurrent Stroke and Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. H. Katsanos et al. *Stroke*. 2014. Vol. 45. Issue 11. P. 3352-3359. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007109

[18] Goroshi M., Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart Journal*. 2016. Vol. 68. Issue 1. P. 83-87. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.022

[19] Соколов А. А., Марцинкевич Г. И., Сморгон А. В. Диагностическое значение эхокардиографического миокардиального индекса TEI в оценке нарушений насосной и контрактильной функций левого желудочка, возрастные и нозологические аспекты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019. Т. 34. № 1. С. 61-68. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-61-68

[20] Feasibility of Myocardial Performance Index for Evaluation of Left Ventricular Function during Dobutamine Stress Echocardiography before and after Coronary Artery Bypass Grafting / N. Hashemi et al. *Echocardiography*. 2014. Vol. 31. Issue 8. P. 989-995. https://doi.org/10.1111/echo.12488

[21] Индекс Tei – ранний маркер диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани / Е. В. Фоменко и др. *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 4. № 36. С. 42-48.

[22] Tissue Doppler Septal Tei Index Indicates Severity of Illness in Pediatric Patients With Congestive Heart Failure / A. A. Sanchez Mejia et al. *Pediatric Cardiology*. 2014. Vol. 35. Issue 3. P. 411-418. https://doi.org/10.1007/s00246-013-0794-1

[23] Tei-index in symptomatic patients with primary and secondary mitral regurgitation / C. Bruch et al. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2002. Vol. 18. Issue 2. P. 101-110. https://doi.org/10.1023/a:1014664418322

[24] Assessment of Left Ventricular Diastolic Function and Tei Index by Tissue Doppler Imaging in Patients with Cushing's Syndrome / M. Baykan et al. *Echocardiography*. 2008. Vol. 25. Issue 2. P. 182-190. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00572.x

[25] Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension / J. M. Hilde et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62. Issue 12. P. 1103-1111. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.091

[26] Right Ventricular Myocardial Performance Index Derived from Tissue Doppler Echocardiography Is Useful in Differentiating Apical Ballooning Syndrome from Cardiomyopathy Due to Left Anterior Descending Coronary Artery Disease / P. K. Bhat et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014. Vol. 27. Issue 1. P. 101-106. https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.09.001

[27] Вклад дисфункции правого желудочка в картину хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Н. Г. Потешкина и др. *Российский кардиологический журнал*. 2016. № 8. С. 53-57. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-53-57

References

[1] Luis, S. A., Chan, J., & Pellikka, P. A. (2019). Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function: An Overview of Contemporary Techniques, Including Speckle-Tracking Echocardiography. *Mayo Clinic Proceedings, 94*(1), 125-138. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.07.017

[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] Butler, J., Fonarow, G. C., Zile, M. R., Lam, C. S., Roessig, L., Schelbert, E. B., Shah, S. J., Ahmed, A., Bonow, R. O., Cleland, J. G., Cody, R. J., Chioncel, O., Collins, S. P., Dunnmon, P., Filippatos, G., Lefkowitz, M. P., Marti, C. N., McMurray, J. J., Misselwitz, F., Nodari, S., … Gheorghiade, M. (2014). Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions. *JACC: Heart Failure, 2*(2), 97-112. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.10.006

[4] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., … Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation, 128*(16), 1810-1852. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807

[5] Cikes, M., & Solomon, S. D. (2016). Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European Heart Journal, 37*(21), 1642-1650. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv510

[6] 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 kardiolohiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannia 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 Ukranian].

[7] 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., Masoudi, 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

[8] Tei, C., & Otsuji, Y. (2008). Chapter 16 – Evaluation of Tei Index in Heart Failure. In A. L. Klein & M. J. Garcia (Eds.), *Diastology* (pp. 193-201). Saunders. https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-3754-5.50022-6

[9] Kadappu, K. K., & Thomas, L. (2015). Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart, Lung & Circulation, 24*(3), 224-233. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.10.003

[10] Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A., & Evangelisa, A. (2009). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography, 10*(2), 165-193. https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep007

[11] Simpson, T. F., Tyler, J. M., Thomas, R. C., Fang, Q., Bibby, D., & Schiller, N. B. (2019). Mitral annular peak systolic and diastolic velocities are characteristic of healthy hearts: A Doppler tissue imaging study. *Echocardiography, 36*(3), 433-438. https://doi.org/10.1111/echo.14247

[12] Hu, K., Liu, D., Herrmann, S., Niemann, M., Gaudron, P. D., Voelker, W., Ertl, G., Bijnens, B., & Weidemann, F. (2013). Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 14*(3), 205-212. https://doi.org/10.1093/ehjci/jes240

[13] Wenzelburger, F. W., Tan, Y. T., Choudhary, F. J., Lee, E. S., Leyva, F., & Sanderson, J. E. (2011). Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure, 13*(9), 953-960. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr081

[14] Fomenko, E. V. (2019). *Osobennosti ul'trazvukovogo issledovaniya tsentral'noi gemodinamiki u lits s displaziei soedinitel'noi tkani*. Dis. … kand. med. nauk. [Features of ultrasound examination of central hemodynamics in persons with connective tissue dysplasia. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].

[15] Fang, Z. Y., Schull-Meade, R., Leano, R., Mottram, P. M., Prins, J. B., & Marwick, T. H. (2005). Screening for heart disease in diabetic subjects. *American Heart Journal, 149*(2), 349-354. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.021

[16] Rangarajan, V., Chacko, S. J., Romano, S., Jue, J., Jariwala, N., Chung, J., & Farzaneh-Far, A. (2016). Left ventricular long axis function assessed during cine-cardiovascular magnetic resonance is an independent predictor of adverse cardiac events. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 18*(1), Article 35. https://doi.org/10.1186/s12968-016-0257-y

[17] Katsanos, A. H., Spence, J. D., Bogiatzi, C., Parissis, J., Giannopoulos, S., Frogoudaki, A., Safouris, A., Voumvourakis, K., & Tsivgoulis, G. (2014). Recurrent Stroke and Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke, 45*(11), 3352-3359. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007109

[18] Goroshi, M., & Chand, D. (2016). Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart Journal, 68*(1), 83-87. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.022

[19] Sokolov, A. A., Martsinkevich, G. I., & Smorgon, A. V. (2019). Diagnosticheskoe znachenie ekhokardiograficheskogo miokardial'nogo indeksa TEI v otsenke narushenii nasosnoi i kontraktil'noi funktsii levogo zheludochka, vozrastnye i nozologicheskie aspekty [The diagnostic value of the echocardiographic myocardial index of TEI in the estimation of disorders of the pump and contractile functions of the left ventricle]. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny, 34*(1), 61-68. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-61-68 [in Russian].

[20] Hashemi, N., Samad, B. A., Hedman, A., Brodin, L. Å., & Alam, M. (2014). Feasibility of Myocardial Performance Index for Evaluation of Left Ventricular Function during Dobutamine Stress Echocardiography before and after Coronary Artery Bypass Grafting. *Echocardiography, 31*(8), 989-995. https://doi.org/10.1111/echo.12488

[21] Fomenko, E. V., Beresten, N. F., Tkachenko, S. B., Kolesnikov, V. N., & Romanov, S. N. (2018). Indeks Tei – rannii marker diastolicheskoi disfunktsii LZh u lits s kardial'nymi proyavleniyami displazii soedinitel'noi tkani [Index Tei an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in persons with cardiac manifestations of connective tissue dysplasia]. *Meditsinskii alfavit, 4*(36), 42-48. [in Russian].

[22] Sanchez Mejia, A. A., Simpson, K. E., Hildebolt, C. F., Pahl, E., Matthews, K. L., Rainey, C. A., Canter, C. E., Jay, P. Y., & Johnson, M. C. (2014). Tissue Doppler Septal Tei Index Indicates Severity of Illness in Pediatric Patients With Congestive Heart Failure. *Pediatric Cardiology, 35*(3), 411-418. https://doi.org/10.1007/s00246-013-0794-1

[23] Bruch, C., Schmermund, A., Dagres, N., Katz, M., Bartel, T., & Erbel, R. (2002). Tei-index in symptomatic patients with primary and secondary mitral regurgitation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging, 18*(2), 101-110. https://doi.org/10.1023/a:1014664418322

[24] Baykan, M., Erem, C., Gedikli, O., Hacihasanoglu, A., Erdogan, T., Kocak, M., Kaplan, S., Kiriş, A., Orem, C., & Celik, S. (2008). Assessment of Left Ventricular Diastolic Function and Tei Index by Tissue Doppler Imaging in Patients with Cushing's Syndrome. *Echocardiography, 25*(2), 182-190. https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00572.x

[25] Hilde, J. M., Skjørten, I., Grøtta, O. J., Hansteen, V., Melsom, M. N., Hisdal, J., Humerfelt, S., & Steine, K. (2013). Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology, 62*(12), 1103-1111. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.091

[26] Bhat, P. K., Khan, I., Finkelhor, R. S., Bahler, R. C., & Rovner, A. L. (2014). Right Ventricular Myocardial Performance Index Derived from Tissue Doppler Echocardiography Is Useful in Differentiating Apical Ballooning Syndrome from Cardiomyopathy Due to Left Anterior Descending Coronary Artery Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography, 27*(1), 101-106. https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.09.001

[27] Poteshkina, N. G., Demkina, A. E., & Krylova, N. S., & Kovalenskaya, E. A., & Khashieva, F. M. (2016). Vklad disfunktsii pravogo zheludochka v kartinu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u patsientov s gipertroficheskoi kardiomiopatiei [Impact of the right ventricle dysfunction on chronic heart failure presentation in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, (8). 53-57. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-53-57 [in Russian].

УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.46-036.1]-053.9-07
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.224668

Ремоделювання серця у хворих похилого віку з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

С. О. Шейко*[A,E,F], Н. О. Колб[B,C,D]

Дніпровський державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – вивчити структурно-функціональний стан лівого шлуночка (ЛШ) у хворих похилого віку з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією (ІСАГ) та хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (ХСНзб ФВ).

Матеріали та методи. У дослідження після отримання інформованої згоди залучили 134 хворих похилого віку з ІСАГ. До основної групи включили 91 пацієнта віком 71,1 ± 3,5 року з ІСАГ, фракцією викиду (ФВ) ЛШ >50 % і рівнем NT-proBNP >125 пг/мл. Серед них – 61 жінка (67 %) і 30 (33 %) чоловіків. Група порівняння – 43 (27 жінок і 16 чоловіків віком 70,4 ± 3,7 року) пацієнти з ІСАГ, ФВ ЛШ >50 % і NT-proBNP <125 пг/мл.

Геометричні зміни ЛШ оцінювали, враховуючи індекс маси міокарда ЛШ і відносну товщину стінок ЛШ.

Результати. Ремоделювання серця у хворих похилого віку з ІСАГ і ХСНзб ФВ представлене різними геометричними варіантами ЛШ. У хворих основної групи переважала концентрична гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) – 73 (80,2 %) пацієнти, а у групі порівняння – концентричне ремоделювання (КР), виявлене у 25 (58,1 %) хворих ($p < 0,01$ за критерієм χ^2). КР діагностували у 18 (19,8 %) пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ. Концентричну ГЛШ визначили у 18 (41,9 %) пацієнтів групи порівняння ($p < 0,01$).

Гіперфункція лівого передсердя (ЛП) у пацієнтів з ІСАГ без ХСН мала компенсаторний характер. Індекс максимального об'єму ЛП (ІОЛПмакс.) у цих хворих – у межах 27–32 мл/м^2. Гіперфункція ЛП у пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ супроводжується статистично значущим збільшенням ІОЛПмакс. понад 34 мл/м^2.

Висновки. Поширеність ІСАГ серед пацієнтів похилого віку становить 35,6 %. Формування гіпертензивного серця в пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ характеризується переважанням концентричної ГЛШ (80,2 %) та гіперфункцією ЛП. Суттєве збільшення об'ємів ЛП свідчить про збільшення його внеску в наповнення ЛШ з формуванням діастолічної дисфункції ЛШ. Наявність концентричної ГЛШ і збільшення ІОЛПмакс. ≥34 мл/м^2 – критерій виявлення осіб високого та дуже високого ризику серед пацієнтів похилого віку з ІСАГ і ХСНзб ФВ.

Ключові слова: ізольована систолічна артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, серцевий викид.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 331-337

***E-mail:** doctor.sheyko@gmail.com

Heart remodeling in elderly patients with isolated systolic arterial hypertension and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

S. O. Sheiko, N. O. Kolb

The aim of the work was to study the structural and functional state of the left ventricle (LV) in elderly patients with isolated systolic arterial hypertension (ISAH) and chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF with PEF).

Materials and methods. After receiving an informed consent, 134 elderly patients with ISAH were enrolled in the study. The main group included 91 patients aged 71.1 ± 3.5 years with ISAH and ejection fraction (EF) of the LV >50 % and a level of natriuretic peptide (NT-proBNP) >125 pg/ml. Among them, there were 61 women (67 %) and 30 (33 %) men. The comparison group consisted of 43 patients (27 women and 16 men aged 70.4 ± 3.7 years) with ISAH, LV EF > 50% and NT-proBNP <125 pg/ml. The geometric changes of the LV were evaluated taking into account the LV myocardial mass index and the relative LV wall thickness.

Results. Cardiac remodeling in elderly ISAH patients with CHF and PEF was represented by the following geometric variants of the LV. In the main group patients, concentric LV hypertrophy (LVH) prevailed – 73 (80.2 %) patients, while in the comparison group, concentric modeling (CR) – 25 (58.1 %) patients ($P < 0.01$ by criterion χ^2).

CR in the ISAH patients with CHF and PEF was diagnosed in 18 (19.8 %) cases. Concentric LVH was verified in 18 (41.9 %) patients of the comparison group ($P < 0.01$). It was determined that the hyperfunction of the left atrium (LA) in the patients with ISAH without CHF was compensatory. The maximum volume index of the LA (VILAmax.) in these patients was in the range of 27–32 ml/m^2. Hyperfunction of the LA in the ISAH patients with CHF and PEF was accompanied by a statistically significant increase in VILAmax. over 34 ml/m^2.

Conclusions. The prevalence of ISAH among elderly patients is 35.6 %. The formation of a hypertensive heart in the ISAH patients with CHF and PEF is characterized by a predominant concentric LVH (80.2 %) and hyperfunction of the LA. A significant increase in the LA volumes testifies to increase in its contribution to the LV filling with the formation of LV diastolic dysfunction. The presence of concentric LVH and an increase in VILAmax. ≥34 ml/m^2 is a criterion for identifying individuals at high and very high risk among elderly ISAH patients with CHF and PEF.

Key words: isolated systolic arterial hypertension, chronic heart failure, cardiac output.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 331-337

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сердечный выброс.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 331-337

Ремоделирование сердца у больных пожилого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка

С. А. Шейко, Н. А. Колб

Цель работы – изучить структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у больных пожилого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (ХСН с сохранённой ФВ).

Материалы и методы. В исследование после получения информированного согласия включили 134 больных пожилого возраста с ИСАГ. В основную группу включили 91 пациента в возрасте 71,1 ± 3,5 года с ИСАГ, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ >50 % и уровнем натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл. Среди них – 61 (67 %) женщина и 30 (33 %) мужчин. Группа сравнения – 43 (27 женщин и 16 мужчин в возрасте 70,4 ± 3,7 года) пациента с ИСАГ, ФВ ЛЖ >50 % и NT-proBNP <125 пг/мл. Геометрические изменения ЛЖ оценивали с учётом индекса массы миокарда ЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ.

Результаты. Ремоделирование сердца у больных пожилого возраста с ИСАГ и ХСНсохрФВ представлено разными геометрическими вариантами ЛЖ. У больных основной группы преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) – 73 (80,2 %) пациента, а в группе сравнения – концентрическое ремоделирование (КР), установленное у 25 (58,1 %) больных ($p < 0,01$ по критерию χ^2). КР диагностировали у 18 (19,8 %) пациентов с ИСАГ и ХСН с сохранённой ФВ. Концентрическая ГЛЖ отмечена у 18 (41,9 %) пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Гиперфункция левого предсердия (ЛП) у пациентов с ИСАГ без ХСН носила компенсаторный характер. Индекс максимального объёма ЛП (ИОЛПмакс.) у этих больных – в пределах 27–32 мл/м^2. Гиперфункция ЛП у пациентов с ИСАГ и ХСН с сохранённой ФВ сопровождается статистически значимым увеличением ИОЛПмакс. более чем 34 мл/м^2.

Выводы. Распространённость ИСАГ среди пациентов пожилого возраста составляет 35,6 %. Формирование гипертензивного сердца у пациентов с ИСАГ и ХСН с сохранённой ФВ характеризуется преобладающей концентрической ГЛЖ (80,2 %) и гиперфункцией ЛП. Значительное увеличение объёмов ЛП свидетельствует об увеличении его вклада в наполнение ЛЖ с формированием диастолической дисфункции ЛЖ. Наличие концентрической ГЛЖ и увеличение ИОЛПмакс. ≥34 мл/м^2 – критерий выявления лиц высокого и очень высокого риска среди пациентов пожилого возраста с ИСАГ и ХСН с сохранённой ФВ.

Збільшення кількості хворих з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією (ІСАГ) спостерігають у всьому світі. Найчастіше її діагностують у людей похилого віку внаслідок зростання жорсткості великих артерій зі збільшенням рівня пульсового артеріального тиску (ПАТ) [1]. Відомо, що старіння людини супроводжується тенденцією до підвищення рівнів систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Але в людей похилого віку рівень САТ зростає, а ДАТ знижується, відповідно, збільшується ПАТ [1]. Незважаючи на те, що рівень ДАТ традиційно перебував у фокусі лікування артеріальної гіпертензії (АГ), в останні роки виявили, що саме САТ і ПАТ в осіб похилого віку мають більше значення для прогнозу розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН). За результатами Фремінгемського дослідження, кожне підвищення САД на 20 мм рт. ст. і ПАТ на 16 мм рт. ст. призводило до збільшення частоти випадків ХСН на 52 % і 55 % відповідно [1].

Аналіз результатів низки досліджень дає підстави стверджувати, що ІСАГ не тільки частіше діагностують в осіб цієї вікової категорії, але й вона має вагомий вплив на прогноз. Доведено, що ІСАГ збільшує смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 245 разів, загальну смертність – на 51 %, частоту інсультів – у 2,5 раза порівняно зі здоровими особами такого самого віку [2]. Підвищення САТ призводить до ураження органів-мішеней більше, ніж ДАТ. ІСАГ – потужний фактор ризику виникнення гострих порушень мозкового кровообігу, серцевої недостатності, гострих форм ішемічної хвороби серця та кардіоваскулярної смерті [3].

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – синдром, що розвивається внаслідок систолічної або діастолічної дисфункції серця, одна з найважливіших проблем сучасної кардіології [4]. Поширеність ХСН у загальній популяції становить 1,5–2,0 %, а серед осіб віком понад 65 років – 6,0–10,0 %. ХСН призводить до стійкої втрати працездатності, суттєвого скорочення тривалості та якості життя пацієнтів [5]. Діагностика та лікування ХСН в осіб похилого віку мають значущі особливості. Так, серед цих осіб зростає частка пацієнтів із ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ, ХСНзб ФВ) [5].

Ремоделювання серця – один із головних компонентів формування ХСН незалежно від її етіології [6–8]. З тривалим перебігом хвороби в пацієнтів з АГ і ХСН відбувається структурно-функціональна перебудова та порушення геометрії серця. Розрізняють чотири геометричні варіанти перебудови ЛШ: нормальну геометрію ЛШ, концентричне ремоделювання (КР), ексцентричну й концентричну гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) [9]. Наявність ГЛШ у хворого збільшує ризик серцево-судинних подій у 2–4 рази порівняно з пацієнтами з нормальною масою ЛШ [10]. Зменшення маси міокарда ЛШ на тлі антигіпертензивної терапії асоціюється зі зниженням ризику серцево-судинних захворювань і смертності пацієнтів [10].

Незважаючи на певні успіхи в діагностиці та лікуванні пацієнтів похилого віку з ІСАГ, недостатньо вивчений стан структурно-геометричного ремоделювання серця в цих хворих при ХСНзб ФВ, що дуже важливо для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком виникнення дисфункції серця та первинної профілактики ХСН у них.

Мета роботи

Вивчити структурно-функціональне ремоделювання лівого шлуночка у хворих похилого віку з ізольованою си-

столічною артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду.

Матеріали і методи дослідження

В умовах КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2 Криворізької міської ради» здійснили комплексне обстеження 492 пацієнтів похилого віку з АГ. Дослідження виконали, дотримуючись основних положень Гельсінської декларації. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду.

За рекомендаціями Європейського товариства з АГ та Європейського товариства кардіологів (2018), у 175 (35,6 %) хворих діагностували ІСАГ [11]. ІСАГ верифікували при підвищенні САТ >140 мм рт. ст. і значеннях ДАТ ≤90 мм рт. ст., коли ПАТ становив понад 50 мм рт. ст.

ХСНзб ФВ діагностували за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2017) та Європейського товариства кардіологів (2016) [4,12]. Критерії залучення – наявність клінічних симптомів та ознак серцевої недостатності (СН), ФВ ЛШ >50 %, рівень натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) >125 пг/мл, похилий вік. У 28 пацієнтів з ІСАГ ФВ ЛШ становила <50 %. Хворих зі зниженою ФВ у дослідження не включали.

Критерії виключення з дослідження: ожиріння, захворювання легень, цукровий діабет, гострий коронарний синдром, фібриляція та тріпотіння передсердь, тяжкі порушення провідності, вади серця, кардіоміопатія, системні захворювання сполучної тканини, захворювання щитовидної залози, тяжка печінкова та ниркова недостатність, онкологічні захворювання та зловживання алкоголем. За цими критеріями з дослідження виключили ще 13 пацієнтів.

Отже, критеріям залучення в дослідження (ІСАГ, ФВ ЛШ >50 %, рівень NT-proBNP >125 пг/мл) відповідали 134 пацієнти, яких поділили на 2 клінічні групи залежно від наявності ХСН. В основну групу включили 91 пацієнта віком 71,1 ± 3,5 року з ІСАГ, ФВ ЛШ >50 % і рівнем NT-proBNP >125 пг/мл. Серед них 61 (67 %) жінка і 30 (33 %) чоловіків. Група порівняння – 43 (27 жінок і 16 чоловіків віком 70,4 ± 3,7 року) пацієнти з ІСАГ, ФВ ЛШ >50 % і NT-proBNP <125 пг/мл. Середня тривалість захворювання у хворих основної групи – 7,5 ± 1,0 року, у групі порівняння – 7,1 ± 0,8 року. Клінічні групи статистично зіставні за віком ($p = 0,902$ за t-критерієм), статтю ($p = 0,629$ за χ^2) і тривалістю ІСАГ ($p = 0,796$ за t-критерієм).

Виконували загальноклінічне обстеження, рентгенографію органів грудної клітки. Оцінювали тест 6-хвилинної ходьби (ТШХ).

Електрокардіографію (ЕКГ) виконали на електрокардіографі «Юкард 200». Добове моніторування ЕКГ здійснили за допомогою реєстратора DX-АКМ 03 (DX-Комплекси, Україна). Результати опрацьовували за допомогою програми ArNika 2.0.5.3.2, враховуючи рекомендації сучасних керівництв. Моніторування АТ протягом доби виконували за допомогою програмно-апаратного комплексу «Кардіотехника-04-АД-1» (ЗАО «ИНКАРТ», м. Санкт-Петербург, РФ).

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- і двовимірної ехокардіографії (ЕХО-КГ) на апараті Esaote MyLab Class C за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з ехокардіографії [8,13]. Об'ємні показники розраховували за методом дисків (Simpson). Структурно-геометричне ремоделювання ЛШ визначали на підставі класифікації розподілу на геометричні моделі ЛШ за класифікацією A. Ganau et al. (1992). Аналізували індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) окремо для жінок і чоловіків, використовуючи норми залежно від статі [11].

Індекс жорсткості аорти (ІЖА) обчислювали як відношення між ПАТ та ударним об'ємом.

Трансмітральний кровотік оцінювали за рекомендаціями Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації та Американської асоціації ехокардіографії [8]. Реєстрували показники Е (пікову швидкість раннього діастолічного потоку) та А (пікову швидкість пізнього потоку в систолу передсердь), їхнє співвідношення – Е/А. NT-proBNP у плазмі крові визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу на аналізаторі Immulite 1000 (США).

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали з використанням методів параметричного й непараметричного аналізів за допомогою пакета програм Statistica v. 6.1 (серійний № AGAR909E415822FA). Гіпотезу про нормальність розподілу кількісних даних перевіряли за критерієм Шапіро–Вілка при $p < 0,01$. Середні показники наведені як середнє арифметичне (M) зі стандартною похибкою (m), відносні – як абсолютне значення та відсотки. Статистичну значущість відмінностей середніх величин оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок, враховуючи однорідність дисперсій (критерій Фішера), відносних величин – за критерієм відповідності χ^2 Пірсона, в тому числі з поправкою Йєтса при малих значеннях. Для аналізу кореляційного зв'язку між різними факторами застосовували метод парної кореляції Пірсона (r). Значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Тест 6-хвилинної ходьби проводили з кожним пацієнтом двічі з інтервалом 4–5 годин. Стан хворих, які здатні за 6 хвилин подолати 300–425 м, відповідав помірній ХСН, II функціональному класу (ФК); 150–300 м – середній ХСН, III ФК; менше ніж 150 м – тяжкій ХСН, IV ФК. З-поміж 91 пацієнта з ІСАГ і ХСНзб ФВ у 72 (79,1 %) осіб визначили II ФК ХСН, у 19 (20,9 %) – III ФК ХСН.

Показники структурно-функціонального стану серця ЛШ: товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗС ЛШд), товщина задньої стінки ЛШ у систолу (ТЗС ЛШс), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд), товщина міжшлуночкової перетинки в систолу (ТМШПс), значення відносної товщини стінок ЛШ (ВТС ЛШ), кінцево-діастолічний розмір (КДР), показники трансмітрального кровотоку, лінійні та об'ємні показники лівого передсердя наведені в *таблиці 1*.

Значення ТЗС ЛШд зіставні у групах пацієнтів ($p = 0,874$). Показник ТЗС ЛШс у хворих основної групи, зокрема при різних ФК ХСН, вірогідно більший, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$).

Значення ТМШП і в систолу, і в діастолу у хворих на ХСНзб ФВ вірогідно перевищували такі у групі порів-

Таблиця 1. Показники структурно-функціонального стану серця у хворих похилого віку основної групи та групи порівняння (M ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Група порівняння (n = 43)	Основна група (n = 91)		
		Загалом (n = 91)	II ФК ХСН (n = 72)	III ФК ХСН (n = 19)
ТЗС ЛШд, см	1,15 ± 0,01	1,15 ± 0,02	1,15 ± 0,02	1,14 ± 0,03
ТЗС ЛШс, см	1,22 ± 0,01	1,44 ± 0,02**	1,43 ± 0,02**	1,46 ± 0,03**
ТМШПд, см	1,15 ± 0,01	1,21 ± 0,02*	1,21 ± 0,02*	1,17 ± 0,01
ТМШПс, см	1,19 ± 0,01	1,37 ± 0,02**	1,36 ± 0,03**	1,38 ± 0,02**
ММ ЛШ, г	270,7 ± 3,3	284,4 ± 3,3*	282,3 ± 3,9*	292,5 ± 5,9**
ІММ ЛШ, г/м^2	150,3 ± 2,7	159,4 ± 2,3*	158,8 ± 2,8*	161,6 ± 3,7*
ВТС ЛШ	0,45 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,47 ± 0,02
ФВ ЛШ, %	62,0 ± 1,8	61,1 ± 1,4	61,3 ± 1,7	60,2 ± 1,8
ПЗР ЛП, см	3,71 ± 0,18	3,97 ± 0,24	3,92 ± 0,30	4,13 ± 0,26
ОЛПмакс., мл	52,3 ± 3,3	69,2 ± 2,7**	66,8 ± 3,3*	78,2 ± 3,4**
ІОЛПмакс., мл/м^2	29,1 ± 1,4	38,5 ± 1,1**	37,1 ± 1,3**	43,8 ± 1,4**

*: p < 0,05; **: p < 0,001 з групою порівняння (t-критерій).

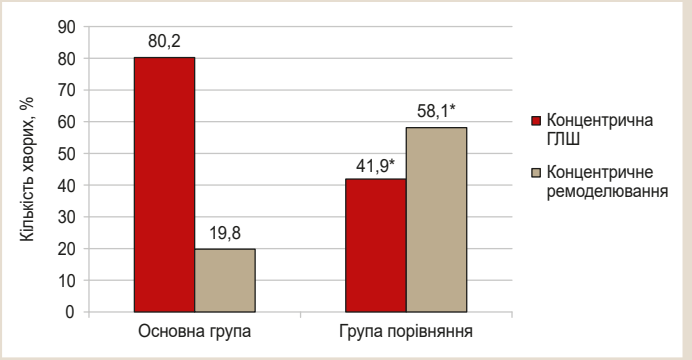


Рис. 1. Типи геометрії ЛШ у хворих основної групи та групи порівняння.

*: p < 0,001 порівняно з відповідним показником в основній групі (критерій χ^2).

няння (p < 0,05). Це пояснює більшу кількість діагностованої концентричної ГЛШ (80,2 %) в основній групі порівняно з групою пацієнтів з ІСАГ без ХСН (41,9 %) (p < 0,001 за χ^2).

Отже, у 73 (80,2 %) хворих похилого віку на ІСАГ і ХСНзб ФВ із концентричною ГЛШ реєстрували вірогідне потовщення стінок ЛШ і в систолу, і в діастолу.

У пацієнтів основної групи під час визначення ММ ЛШ в усіх випадках значення ІММЛШ перевищувало 125 г/м^2. У пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ ЛШ порівняно з хворими на ІСАГ без ХСН зареєстрували достовірне збільшення ММ ЛШ (p = 0,021). ММ ЛШ у цій групі мала тенденцію до зростання від II ФК ХСН до III ФК – від 282,3 ± 3,9 г до 292,5 ± 5,9 г (p = 0,307). Отже, у хворих на ІСАГ і ХСНзб ФВ форма камери ЛШ залежить від ФК ХСН і профілю його ремоделювання.

Отже, під час аналізу параметрів структури серця за допомогою традиційної доплер-ЕхоКГ у хворих на ІСАГ і ХСНзб ФВ порівняно з групою пацієнтів без ХСН виявили вірогідне збільшення ММ ЛШ, що свідчить про більш виражені ознаки ремоделювання ЛШ в основній групі. Під час оцінювання скоротливої функції ЛШ не виявили вірогідні відмінності (p = 0,621). В обох групах ФВ ЛШ відповідала нормальним значенням і становила ≥50 %.

Встановили прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПАТ та індексом ММ ЛШ (r = +0,543, p < 0,001), а також між товщиною міжшлуночкової перетинки і концентричною ГЛШ (r = +0,471, p < 0,001). Вищий рівень ПАТ корелював із рівнем САТ (r = +0,452, p < 0,001) і ДАТ (r = -0,191, p = 0,029).

ІЖА в пацієнтів основної групи суттєво перевищував відповідні значення у групі порівняння – 1,18 ± 0,02 проти 0,73 ± 0,02, p < 0,001. Встановили прямий кореляційний зв'язок між ІЖА і ІММ ЛШ (r = +0,487, p < 0,001), ІЖА і ВТС ЛШ (r = +0,223, p = 0,011); це вказує на вплив судинної жорсткості на ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ.

Геометричні зміни оцінювали, враховуючи ІММ ЛШ і відносну товщину стінок ЛШ (ВТС ЛШ). Якщо значення ІММ ЛШ становило ≥115 г/м^2 у чоловіків і ≥95 г/м^2 у жінок, діагностували ГЛШ. Нормальну геометрію та концентричне ремоделювання ЛШ визначали, коли значення ІММ ЛШ дорівнювали ≤115 (95) г/м^2. Згідно з класифікацією R. B. Devereux, геометричні типи ЛШ класифікували за критичним значенням ВТС ЛШ – 0,42. Концентричну гіпертрофію та концентричне ремоделювання ЛШ верифікували, коли ВТС ЛШ становила >0,42, а ексцентричну ГЛШ та нормальну геометрію – при ВТС ЛШ ≤0,42.

Встановлені міжгрупові відмінності ІММ ЛШ позначилися на розподілі за типами ремоделювання ЛШ (*рис. 1*).

У хворих основної групи переважала концентрична ГЛШ – 73 (80,2 %) пацієнти, а у групі порівняння – концентричне ремоделювання, 25 (58,1 %) хворих (p < 0,01 за критерієм χ^2). Концентричне ремоделювання діагностували у 18 (19,8 %) пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ. Концентричну ГЛШ верифікували у 18 (41,9 %) пацієнтів групи порівняння (p < 0,01).

Передньозадній розмір ЛП (ПЗРЛП) в основній групі порівняно з показником у групі порівняння загалом мав тенденцію до зростання. У хворих із III ФК ХСН він був найвищим і на 0,42 см перевищував показник у пацієнтів з ІСАГ без ХСН. Значення максимального об'єму ЛП (ОЛПмакс.) у хворих на ІСАГ і ХСНзб ФВ ЛШ суттєво відрізнялось від показника в пацієнтів групи порівняння (p < 0,001). Уже при II ФК ХСН в основній групі об'ємні показники ЛП вірогідно перевищували такі у групі порівняння (p < 0,05). При III ФК ХСН у хворих основної групи вони були вірогідно вищими, ніж у групі порівняння, p < 0,001. Значення ОЛПмакс. незалежно від статі перевищувало 58 мл, а індекс максимального об'єму ЛП (ІОЛПмакс.) перевищував 34 мл/м^2. У па-

Таблиця 2. Показники діастолічної функції ЛШ у хворих на ІСАГ із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від функціонального класу, M ± m

Показники, одиниці вимірювання	Група порівняння (n = 43)	Основна група (n = 91)		
		Загалом (n = 91)	II ФК (n = 72)	III ФК (n = 19)
E, см/с	59,7 ± 2,3	58,8 ± 2,8	49,3 ± 2,5*	94,8 ± 2,8**
A, см/с	63,5 ± 2,4	71,4 ± 2,4*	69,4 ± 2,8	79,0 ± 3,7**
E/A, ум. од.	0,94 ± 0,04	0,83 ± 0,03*	0,71 ± 0,02**	1,29 ± 0,02**

*: p < 0,05; **: p < 0,001 з групою порівняння.

цієнтів групи порівняння ІОЛПмакс. – у межах 27–32 мл/м^2, у всіх випадках <34 мл/м^2. Вірогідне збільшення ОЛПмакс. та ІОЛПмакс. у хворих основної групи порівняно з показниками пацієнтів з ІСАГ без ХСН свідчить про значуще збільшення об'єму ЛП, а отже і збільшення його внеску в наповнення ЛШ при ІСАГ із ХСНзб ФВ. Максимальний об'єм ЛП, віднесений до площі поверхні тіла, – непрямий показник тиску наповнення ЛШ.

Відомо, що зі збільшенням віку знижується пікова швидкість раннього діастолічного потоку E та співвідношення E/A, а пікова швидкість пізнього потоку в систолу передсердь A зростає. E/A – найбільш досліджений показник діастолічної функції (ДФ). Згідно з рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії, нормальні значення для досліджуваної вікової групи становлять (M ± SD) 0,96 ± 0,18 ум. од. [8]. Показники діастолічної функції ЛШ E і A, співвідношення E/A у хворих на ІСАГ і ХСНзб ФВ ЛШ залежно від функціонального класу наведено в *таблиці 2*.

Загалом у групі пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ зареєстрували вірогідне зниження показника E/A. Це вказує на розвиток діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ у них. Упродовж індивідуального аналізу виявилося, що в пацієнтів з II ФК ХСН показник E/A суттєво нижчий від значення пацієнтів із групи порівняння (p < 0,001). Але з підвищенням ФК ХСН показник зростав і вірогідно відрізнявся від такого в пацієнтів групи порівняння. Так, у хворих на ХСН II ФК порівняно з показником у пацієнтів з ІСАГ без ХСН він був нижчим на 24,5 % (p < 0,001), у пацієнтів з III ФК ХСН значення цього показника перевищували такі у хворих на ІСАГ без ХСН на 37,2 % (p < 0,001). Отже, суттєвіші порушення ДФ ЛШ виявляли в пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ, а саме при III ФК ХСН.

Середня величина максимальної швидкості піка A, що вказує на внесок систоли ЛП у пізнє діастолічне наповнення ЛШ, при ІСАГ з II ФК ХСНзб ФВ на 9,3 % і з III ФК ХСНзб ФВ на 24,4 % перевищувала відповідне значення у групі порівняння (p > 0,05 і p < 0,001 відповідно). Незважаючи на те, що в пацієнтів з ІСАГ без ХСН ІОЛПмакс. перебував у межах 27–32 мл/м^2, співвідношення E/A вірогідно не відрізнялося від референтних норм цієї вікової групи.

Обговорення

Результати дослідження показали певні особливості ремоделювання ЛШ у хворих на ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію та хронічну серцеву недостатність зі збереженою ФВ ЛШ. Показали, що в цих хворих переважала (80,2 %) концентрична ГЛШ. Концентричне ремоделювання діагностували у 18 (19,8 %) пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ. У хворих на ІСАГ без ХСН переважало концентричне ремоделювання ЛШ – у 25 (58,1 %) осіб. Концентричну ГЛШ верифікували у 18 (41,9 %) пацієнтів цієї групи.

Аналіз досліджень за участю пацієнтів з АГ також показав чималу поширеність ГЛШ [14]. Але окремі результати не збігаються з даними, що отримали. У дослідженні RESIST-POL концентрична ГЛШ як найпоширеніший тип ремоделювання ЛШ діагностована в 51,3 % пацієнтів з АГ, а ексцентрична ГЛШ – у 17,0 % хворих [7]. Нижча, ніж у нашому дослідженні, частота ГЛШ (56,4 %) встановлена в дослідженні за участі 69 пацієнтів з АГ, у котрому (як і в RESIST-POL) супутній цукровий діабет і серцево-судинні захворювання були критеріями виключення [7].

Імовірно, наявність високої судинної жорсткості, збільшення рівня ПАТ і вікові особливості серцево-судинної системи пояснюють високу частоту ГЛШ у пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ. Про вплив ПАТ на розвиток ГЛШ у нашому дослідженні свідчить прямий кореляційний зв'язок між рівнем ПАТ та індексом ММ ЛШ (r = +0,543, p < 0,001), а також між товщиною міжшлуночкової перетинки та концентричною ГЛШ (r = +0,471, p < 0,001). Більший рівень ПАТ корелював із рівнем САТ (r = +0,452, p < 0,001) і ДАТ (r = -0,191, p = 0,029). Про вплив судинної жорсткості на ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ свідчить доведений прямий кореляційний зв'язок між ІЖА і ІММ ЛШ (r = +0,487, p < 0,001), ІЖА і ВТС ЛШ (r = +0,223, p = 0,011).

Показали, що в розвитку гіпертензивного серця пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ чільне місце посідає концентрична ГЛШ, що переважає, та гіперфункція ЛП. Результати дослідження відповідають результатам інших авторів: ризик кардіоваскулярних ускладнень у хворих на АГ залежить від ремоделювання ЛШ. Учені зробили висновок, що найбільш несприятливою є концентрична ГЛШ, коли ймовірність виникнення ускладнень за 10 років становить 30 % [15].

Ми виявили, що у хворих на ІСАГ і ХСНзб ФВ концентрична ГЛШ є підґрунтям для розвитку ДД ЛШ. Дослідження R. Padwal et al. також довело, що ГЛШ – головна дезадаптивна реакція на хронічне перевантаження тиском, незалежний від рівня АТ фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при АГ [7].

Суттєве зростання розмірів та об'ємів ЛП вказує на збільшення його внеску в наповнення ЛШ і формування ДД ЛШ. Гіперфункція ЛП у пацієнтів з ІСАГ без ХСН має компенсаторний характер. ІОЛПмакс. у цих хворих – у межах 27–32 мл/м^2, в усіх випадках <34 мл/м^2. Гіперфункція ЛП у пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ супроводжується статистично значущим збільшенням об'єму ЛП. В основній групі ІОЛПмакс. перевищував 34 мл/м^2. За результатами попередніх досліджень, макси-

мальний рівень ІОЛПмакс., що перевищує 34 мл/м^2, є предиктором несприятливого прогнозу [9].

Отже, аналіз об'ємних показників ЛП важливий для визначення стану діастолічної функції ЛШ. Індекс максимального об'єму ЛП – інформативний і доступний показник хронічного підвищення кінцево-діастолічного тиску у ЛШ.

Оцінювання ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ІСАГ і ХСНзб ФВ – важливий інструмент не тільки для виявлення та моніторингу серцево-судинних ризиків, але й для прогнозування дисфункції серця та планування первинної профілактики ХСН у таких хворих.

Наявність концентричної ГЛШ та збільшення ІОЛПмакс. ≥34 мл/м^2 може бути критерієм виявлення осіб високого та дуже високого ризику серед хворих похилого віку з ІСАГ і ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Висновки

1. Поширеність ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії серед пацієнтів похилого віку з АГ становить 35,6 %.

2. Формування гіпертензивного серця в пацієнтів похилого віку з ІСАГ і ХСН зі збереженою ФВ характеризується переважанням концентричної ГЛШ (80,2 %), гіперфункцією ЛП. Істотне збільшення об'ємів ЛП свідчить про збільшення його внеску в наповнення ЛШ і формування його діастолічної дисфункції в таких хворих.

3. Наявність концентричної ГЛШ і збільшення ІОЛПмакс. ≥34 мл/м^2 – критерій виявлення осіб високого та дуже високого ризику серед хворих похилого віку з ІСАГ і ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення діастолічної функції ЛШ у хворих похилого віку з ІСАГ і ХСН.

Фінансування

Дослідження є фрагментом НДР Дніпровського державного медичного університету: «Обґрунтування комплексних підходів до клініко-лабораторної діагностики, профілактики та лікування захворювань кардіореспіраторної системи та коморбідних станів у віковому аспекті», № держреєстрації 0117U004728.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.02.2021
Після доопрацювання / Revised: 20.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2021

Відомості про авторів:

Шейко С. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7906-7360
Колб Н. О., асистент каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1260-201X

Information about authors:

Sheiko S. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics of the Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Ukraine.
Kolb N. O., MD, Assistant of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics of the Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Шейко С. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО, Днепровский государственный медицинский университет, Украина.
Колб Н. А., ассистент каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО, Днепровский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

[1] Arterial Hypertension and Heart Failure in General Practice / V. M. Zhdan et al. *Семейная медицина*. 2020. № 1-2. С. 85-86. https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2020.204541
[2] Профілактика серцево-судинних захворювань: теоретичні засади та практичне впровадження / Д. Д. Дячук та ін. Київ : ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, 2019. 176 с. https://doi.org/10.31612/9786176968719
[3] Jayarajah U., Seneviratne S. L. Environmental Aspects of Hypertension / eds. H. Uzun, P. Atukeren. *Current and Future Developments in Hypertension. Volume 1. Novel Strategies and Approaches in Hypertension Therapy*. Bentham E Books, 2019. P. 1-56. https://doi.org/10.2174/9789811422720119010004
[4] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка та ін. Київ : МОРІОН, 2016. 189 с.
[5] 36 months survivability and its predictors in patients with chronic heart failure and decreased fraction of left ventricular ejection depending on sex / L. Voronkov et al. *EUREKA: Health Sciences*. 2017. № 5. С. 44-49. https://doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00408
[6] Myocardial Remodeling in Hypertension / A. González et al. *Hypertension*. 2018. Vol. 72. Issue 3. P. 549-558. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125
[7] Тирічна динаміка структурних показників лівого шлуночка у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі чотирикомпонентної терапії / О. О. Матова, Л. А. Міщенко, О. Г. Купчинська, К. І. Сербенюк. *Запорожский медицинский журнал*. Т. 22. № 6. С. 740-748. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218296
[8] Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / T. H. Marwick и др. *Системная гипертензия*. 2017. Т. 14. № 2. С. 6-28. https://doi.org/10.26442/2075-082x_14.2.6-28
[9] Left ventricular remodeling in hypertension: evolution of the approach (review) / T. Ashcheulova et al. *Inter Collegas*. 2017. Vol. 4. Issue 4. P. 167-172. https://doi.org/10.35339/ic.4.4.167-172
[10] Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network) / M. T. Lønnebakken et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. Issue 3. P. e004152. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004152
[11] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams et al. *Journal of Hypertension*. 2018. Vol. 36. Issue 10. P. 1953-2041. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940
[12] Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku / P. Ponikowski et al. *Kardiologia Polska*. 2016. Vol. 74. Issue 10. P. 1037-1147. https://doi.org/10.5603/KP.2016.0141
[13] Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH) / P. Perrone-Filardi et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017. Vol. 18. Issue 9. P. 945-960. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex094
[14] High Normal Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy Echocardiographic Findings From the PAMELA Population / C. Cuspidi et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 73. Issue 3. P. 612-619. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12114
[15] Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin et al. *Circulation*. 2019. Vol. 139. Issue 10. P. e56-e528. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659

References

[1] Zhdan, V. M., Kitura, O. Ye., Kitura, Ye. M., Babanina, M. Yu., & Tkachenko, M. V. (2020). Arterial Hypertension and Heart Failure in General Practice. *Semeinaya meditsin*a, (1-2), 85-86. https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2020.204541

[2] Diachuk, D., Moroz, H., Hidzynska, I., Kravchenko, A., Lasytsya, T., & Dzizinska, O. (2019). *Profilaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan: teoretychni zasady ta praktychne vprovadzhennia [Prevention of cardiovascular diseases: theoretical principles and practical implementation]*. DNU «NPTs PKM» DUS. https://doi.org/10.31612/9786176968719 [in Ukrainian].

[3] Jayarajah, U., & Seneviratne, S. L. (2019). Environmental Aspects of Hypertension. In H. Uzun & P. Atukeren (Eds.), *Current and Future Developments in Hypertension. Volume 1. Novel Strategies and Approaches in Hypertension Therapy* (pp. 1-56). Bentham E Books. https://doi.org/10.2174/9789811422720119010004

[4] Kovalenko, V. M., Lutai, M. I., Sirenko, Yu. M., & Sychov, O. S. (Eds.). (2016). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnostyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment]*. MORION. [in Ukrainian].

[5] Voronkov, L., Filatova, E., Lyashenko, A., Tkach, N., & Babych, P. (2017). 36 months survivability and its predictors in patients with chronic heart failure and decreased fraction of left ventricular ejection depending on sex. *EUREKA: Health Sciences*, (5), 44-49. https://doi.org/10.21303/2504-5679.2017.00408

[6] González, A., Ravassa, S., López, B., Moreno, M. U., Beaumont, J., San José, G., Querejeta, R., Bayés-Genís, A., & Díez, J. (2018). Myocardial Remodeling in Hypertension. *Hypertension, 72*(3), 549-558. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125

[7] Matova, O. O., Mishchenko, L. A., Kupchynska, O. H., & Serbeniuk, K. I. (2020). Tryrichna dynamika strukturnykh pokaznykiv livoho shlunochka u khvorykh na rezystentnu arterialnu hipertenziiu na tli chotyrykomponentnoi terapii [Three-year dynamics of left ventricular structural parameters in patients with resistant arterial hypertension on four-component therapy]. *Zaporozhye medical journal*, (6), 740-748. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218296

[8] Marwick, T. H., Gillebert, T. C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., Gottdiener, J., Haluska, B., Ofili, E., Segers, P., Senior, R., Tapp, R. J., & Zamorano, J. L. (2017). Rekomendatsii po primeneniyu ekhokardiografii pri arterial'noi gipertenzii u vzroslykh: otchet Evropeiskoi assotsiatsii po serdechno-sosudistoi vizualizatsii (EACVI) i Amerikanskogo ekhokardiograficheskogo obshchestva (ASE) [Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)]. *Sistemnaya gipertenziya, 14*(2), 6-28. https://doi.org/10.26442/2075-082x_14.2.6-28 [in Russian].

[9] Ashcheulova, T., Honchar, O., Smyrnova, V., Gerasimchuk, N., & Ivanchenko, S. (2017). Left ventricular remodeling in hypertension: evolution of the approach (review). *Inter Collegas, 4*(4), 167-172. https://doi.org/10.35339/ic.4.4.167-172

[10] Lønnebakken, M. T., Izzo, R., Mancusi, C., Gerdts, E., Losi, M. A., Canciello, G., Giugliano, G., De Luca, N., Trimarco, B., & de Simone, G. (2017). Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *Journal of the American Heart Association, 6*(3), Article e004152. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004152

[11] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., … Authors/Task Force Members. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension, 36*(10), 1953-2041. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940

[12] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., 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. M., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., … van der Meer, P. (2016). Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska, 74*(10), 1037-1147. https://doi.org/10.5603/KP.2016.0141

[13] Perrone-Filardi, P., Coca, A., Galderisi, M., Paolillo, S., Alpendurada, F., de Simone, G., Donal, E., Kahan, T., Mancia, G., Redon, J., Schmieder, R., Williams, B., & Agabiti-Rosei, E. (2017). Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 18*(9), 945-960. https://doi.org/10.1093/ehjci/jex094

[14] Cuspidi, C., Facchetti, R., Bombelli, M., Tadic, M., Sala, C., Grassi, G., & Mancia, G. (2019). High Normal Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy Echocardiographic Findings From the PAMELA Population. *Hypertension, 73*(3), 612-619. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12114

[15] Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., … American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation, 139*(10), e56-e528. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659

UDC 616.379-008.64:616.12-008.331.1:612.14]:575
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.220651

Association study between *BGLAP* RS1800247-polymorphic variant and type 2 diabetes mellitus development among hypertensive and non-hypertensive Ukrainians

Ya. D. Chumachenko*[1,D], M. O. Kyrychenko[1,B], D. M. Ramazanova[2,B], M. V. Smiianova[3,C], V. Yu. Harbuzova[1,A,E], O. V. Ataman[1,F]

[1]Medical Institute of the Sumy State University, Ukraine, [2]Kyiv Regional Perinatal Center, Ukraine, [3]Medical Center "Medeya", Sumy, 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: type 2 diabetes mellitus, hypertension, osteocalcin, single nucleotide polymorphism, TT-homozygote, TC-heterozygote, CC-homozygote.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 338-342

***E-mail:** yaroslavus.dm@gmail.com

The risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) development depends on a hereditary predisposition. According to the current data, bone tissue enhances insulin gene expression in pancreatic β-cells as well as increases insulin sensitivity of adipocytes, myocytes and hepatocytes through the secretion of undercarboxylated osteocalcin (unOCN).

The aim. To analyze the relation between rs1800247 SNP and T2DM occurrence depending on the arterial hypertension (AH) presence, as well as association between rs1800247 and systolic, diastolic, pulse, mean blood pressure among patients with T2DM.

Materials and methods. This study included 153 patients with diagnosed T2DM and 311 individuals without any carbohydrate metabolism disorders. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) was used for *BGLAP* rs1800247-genotyping. Logistic regression with interaction term "genotype × AH" was used to estimate the association between *BGLAP* rs1800247-genotypes and T2DM development in dominant, recessive, over-dominant and additive models of inheritance. Linear regression was performed to examine the influence of minor C-allele on the arterial blood pressure. Lipid profile characteristics of T2DM patients were stratified by rs1800247-genotype using ANOVA with Bonferroni post hoc test. All calculations were performed using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, version 22.0, Chicago, IL, USA). A value of $P < 0.05$ was considered as significant.

Results. No association was found between rs1800247 single nucleotide polymorphism and T2DM development neither in AH patients, nor in subjects without AH ($P_a^{int\ b} > 0.05$). There was no impact of rs1800247 genotypes on systolic, diastolic, pulse and mean blood pressure among patients with T2DM ($P > 0.05$). It was showed that T2DM non-hypertensive CC-carriers had significantly lower levels of total cholesterol ($P = 0.012$) and LDL cholesterol ($P = 0.04$), but higher concentration of HDL cholesterol ($P = 0.015$) compared to the TT-genotype.

Conclusions. It was showed that CC-carriers had more favorable parameters of lipid metabolism among T2DM non-hypertensive Ukrainians. However, there was no association between rs1800247 SNP and T2DM development as well as blood pressure parameters.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, остеокальцин, однонуклеотидний поліморфізм, ТТ-домінантна гомозигота, ТС-гетерозигота, СС-рецесивна гомозигота.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 338-342

Вивчення зв'язку між RS1800247-поліморфним варіантом гена *BGLAP* і розвитком цукрового діабету 2 типу серед українців з артеріальною гіпертензією та нормальним артеріальним тиском

Я. Д. Чумаченко, М. О. Кириченко, Д. М. Рамазанова, М. В. Сміянова, В. Ю. Гарбузова, О. В. Атаман

Ризик виникнення цукрового діабету 2 типу (ЦД2) залежить від генетичної схильності. За сучасними даними, кісткова тканина підвищує експресію гена інсуліну β-клітинами підшлункової залози, а також збільшує чутливість адипоцитів, міоцитів і гепатоцитів до інсуліну шляхом продукування декарбоксильованого остеокальцину (unOCN).

Мета роботи – проаналізувати зв'язок між rs1800247-однонуклеотидним поліморфізмом і виникненням ЦД2 залежно від наявності артеріальної гіпертензії (АГ), а також зв'язок між rs1800247 і систолічним, діастолічним, пульсовим, середнім кров'яним тиском в осіб із ЦД2.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 153 пацієнтів з діагностованим ЦД2 і 311 осіб без будь-яких порушень вуглеводного обміну. Генотипування осіб за rs1800247-поліморфізмом гена *BGLAP* виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Для оцінювання зв'язку між генотипами за rs1800247-поліморфізмом гена *BGLAP* і розвитком ЦД2 застосували логістичну регресію (враховуючи незалежну змінну «генотип × АГ») у межах домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної моделей спадкування.

Для дослідження впливу мінорного С-алеля на рівень артеріального тиску використали метод лінійної регресії. Показники ліпідного обміну в пацієнтів із ЦД2 залежно від rs1800247-генотипу порівнювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу та тесту Бонферроні. Усі розрахунки виконали, використовуючи програму для статистичного опрацювання даних SPSS 22.0. Значення $p < 0,05$ свідчило про статистичну значущість результатів.

Результати. Встановили відсутність зв'язку між rs1800247-однонуклеотидним поліморфізмом і розвитком ЦД2 і в осіб з АГ, і в обстежених із нормальним артеріальним тиском ($p_a^{int\ b} > 0,05$). Вплив генотипів за rs1800247-поліморфізмом на рівні систолічного, діастолічного, пульсового та середнього тиску в осіб із ЦД2 відсутній ($p > 0,05$). Однак носії СС-генотипу у

групі хворих на ЦД2 без АГ мають істотно нижчий рівень загального холестеролу (p = 0,012), ЛПНЩ (p = 0,04) і вищий рівень ЛПВЩ (p = 0,015) порівняно з ТТ-генотипом.

Висновки. Виявили, що носії СС-генотипу мають сприятливіші показники ліпідного метаболізму серед українців із ЦД2 та без АГ. Але відсутній зв'язок між rs1800247-однонуклеотидним поліморфізмом, виникненням ЦД2 і показниками артеріального тиску.

Изучение связи между RS1800247-полиморфным вариантом гена *BGLAP* и развитием сахарного диабета 2 типа среди украинцев с артериальной гипертензией и нормальным артериальным давлением

Я. Д. Чумаченко, Н. А. Кириченко, Д. М. Рамазанова, М. В. Смеянова, В. Ю. Гарбузова, А. В. Атаман

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, остеокальцин, однонуклеотидный полиморфизм, ТТ-доминантная гомозигота, ТС-гетерозигота, СС-рецессивная гомозигота.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 338-342

Риск возникновения сахарного диабета 2 типа (СД2) зависит от генетической предрасположенности. В соответствии с современными данными, костная ткань увеличивает экспрессию гена инсулина β-клетками поджелудочной железы, а также повышает чувствительность адипоцитов, миоцитов и гепатоцитов к инсулину путём продукции декарбоксилированного остеокальцина (unOCN).

Цель работы – проанализировать связь между rs1800247-однонуклеотидным полиморфизмом и возникновением СД2 в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ), а также связь между rs1800247 и систолическим, диастолическим, пульсовым, средним кровяным давлением у пациентов с СД2.

Материалы и методы. В исследование включили 153 пациента с диагностированным СД2 и 311 лиц без каких-либо нарушений углеводного обмена. Генотипирование участников исследования по rs1800247-полиморфизмом гена *BGLA*P проведено при помощи полимеразной цепной реакции с анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Для оценки связи между rs1800247-полиморфизмом гена *BGLAP* и развитием СД2 использована логистическая регрессия (с учётом независимой переменной «генотип × АГ») в пределах доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной моделей наследования.

Для исследования влияния минорного С-аллеля на уровень артериального давления использован метод линейной регрессии. Показатели липидного обмена у пациентов с СД2 в зависимости от rs1800247-генотипа сравнивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа и теста Бонферрони. Все расчёты проведены с использованием программы для статистической обработки данных SPSS 22.0. Значение p < 0,05 свидетельствовало о статистической значимости результатов.

Результаты. Установлено отсутствие связи между rs1800247-однонуклеотидным полиморфизмом и развитием СД2 среди лиц и с АГ, и с нормальным артериальным давлением ($p_a^{int\,b}$ > 0,05). Влияние генотипов по rs1800247-полиморфизму на уровни систолического, диастолического, пульсового и среднего давления у лиц с СД2 отсутствует (p > 0,05). Однако носители СС-генотипа в группе больных СД2 без АГ имеют значительно более низкий уровень общего холестерола (p = 0,012), ЛПНП (p = 0,04) и более высокий уровень ЛПВП (p = 0,015) в сравнении с ТТ-генотипом.

Выводы. Установлено, что носители СС-генотипа имеют более благоприятные показатели липидного метаболизма среди украинцев с СД2 и без АГ. Однако отсутствует связь между rs1800247-однонуклеотидным полиморфизмом и возникновением СД2, а также показателями артериального давления.

Nowadays it is known about at least two proteins of bone tissue that could influence on systemic energy metabolism. The first one is undercarboxylated osteocalcin (unOCN), which directly stimulates insulin production in pancreatic β-cells and increases peripheral tissue sensitivity to this hormone. The second one, osteotesticular tyrosine phosphatase (OST-PTP), regulates OCN gene expression in accordance with metabolic requirements of the bone tissue [1]. Bone reparation was the priority process of energy substrate distribution in animals, as the integrity of bones was vitally needed. Thus, active OST-PTP dephosphorylates the β-subunits of insulin receptor that leads to inhibition of metabolic and proliferative effects of this hormone. The consequence is the decreased rate of Runx 2, which is the crucial transcription factor for OCN gene expression. Temporary reducing of unOCN level in systemic circulation leads to hypoinsulinaemia, as well as decreased adipose, muscle and liver tissue sensitivity to insulin. As the result, more glucose reaches a bone cell that is important for synthesis and resorption of bone tissue [1–3].

The involvement of unOCN in the energy metabolism was confirmed in experimental and clinical studies. It is known that OCN gene-knockout mouse (*Bglap*$^{-/-}$) have increased bone tissue formation without the influence on bone resorption. In the same time their phenotype was opposite to OST-PTP gene-knockout mouse (*Ptprv*$^{-/-}$), which showed an impaired glucose tolerance and overweight [4,5]. unOCN binds to specific GPRC6A receptors and enhances insulin and adiponectin expression, as well as β-cell proliferation [6].

Meta-analysis indicates the presence of reverse correlation between OCN plasma concentration and insulin, fasting glucose and glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [7]. Moreover, rs1800247-single nucleotide polymorphism (SNP) of *BGLAP* gene was associated with decreased risk of arterial hypertension (AH) and lower diastolic blood pressure [8].

Aim

Therefore, the aim of this study was to analyze the relation between rs1800247 SNP and T2DM occurrence depending on the AH presence, as well as association between rs1800247 and systolic, diastolic, pulse, mean blood pressure among patients with T2DM.

Table 1. Characteristics of the study population

With AH			
Parameters, units	**T2DM (n = 107)**	**Control (n = 156)**	**P**
Age, years	64.49 ± 8.11	69.53 ± 11.31	< 0.001
Sex, female/male	56/52	101/55	0.036
Body mass index, kg/m^2	29.7 ± 4.98	27.62 ± 4.69	0.001
Current smokers, n (%)	36 (33.3)	48 (30.8)	0.66
Fasting glucose, mmol/L	10.35 ± 3.77	5.22 ± 0.68	<0.001
Total cholesterol, mmol/L	5.24 ± 1.18	4.56 ±1.26	<0.001
HDL cholesterol, mmol/L	0.94 ± 0.28	1.09 ± 0.28	<0.001
LDL cholesterol, mmol/L	3.36 ± 1.16	2.8 ± 1.22	0.003
Triglyceride, mmol/L	1.76 ± 0.66	1.44 ± 0.65	0.002
Systolic BP, mmHg	151.71 ± 14.78	174.46 ± 22.69	<0.001
Diastolic BP, mmHg	92.31 ± 8.6	97.05 ± 13.89	0.002
Pulse BP, mmHg	59.4 ± 13.43	77.4 ± 19.32	<0.001
Mean BP, mmHg	112.12 ± 9.06	122.85 ± 14.74	<0.001
Without AH			
Parameter, units	**T2DM (n = 46)**	**Control (n = 155)**	**P**
Age, years	65.26 ± 8.49	61.75 ± 12.61	0.078
Sex, female/male	23/23	51/104	0.035
Body mass index, kg/m^2	28.35 ± 4.74	27.38 ± 4.72	0.222
Current smokers, n (%)	14 (30.4)	43 (27.7)	0.722
Fasting glucose, mmol/L	9.86 ± 2.57	5.23 ± 0.73	<0.001
Total cholesterol, mmol/L	5.65 ± 1.35	4.14 ± 1.15	<0.001
HDL cholesterol, mmol/L	0.96 ± 0.31	1.09 ± 0.19	0.038
LDL cholesterol, mmol/L	3.54 ± 1.39	2.48 ± 1.12	0.001
Triglyceride, mmol/L	2.22 ± 2.49	1.25 ± 0.51	0.051
Systolic BP, mmHg	126.09 ± 8.02	126.84 ± 11.09	0.67
Diastolic BP, mmHg	79.67 ± 4.76	79.58 ± 7.05	0.933
Pulse BP, mmHg	46.41 ± 6.02	47.26 ± 9.01	0.551
Mean BPs, mmHg	95.14 ± 5.34	95.33 ± 7.49	0.874

AH: arterial hypertension; **T2DM:** type 2 diabetes mellitus; **HDL:** high density lipoproteins; **LDL:** low density lipoproteins; BP: blood pressure.

Materials and methods

Study population and genotyping. This study included 153 patients (75 females and 78 males; mean age [±SD] 64.67 ± 8.2 year) with diagnosed T2DM and 311 individuals (106 females and 205 males; mean age 65.65 ± 12.58 year) without any carbohydrate metabolism disorders. Final T2DM diagnosis was determined in the presence of specific clinical manifestations (polydipsia, polyuria, polyphagia and weight loss), fasting glucose level and glucose tolerance test results according to the World Health Organization criteria (WHO, 1999).

Relatively healthy subjects without any carbohydrate metabolism disorders (which was confirmed by a fasting plasma glucose level less than 5.6 mmol/L and a 75 g oral glucose tolerance test result less than 7.8 mmol/L) and negative family history of diabetes were enrolled in the control group. All the examined individuals were selected from hospital records in the 5th Sumy Clinical Hospital and Sumy Regional Diagnostic Center between 2011–2019. AH was diagnosed in 107 T2DM patients and 156 control subjects with systolic blood pressure higher than 140 mmHg and/or diastolic blood pressure higher than 90 mmHg and no antihypertensive therapy (according to the WHO, 1999). Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) was used for *BGLAP* rs1800247-genotyping. Full information about genotyping protocol was presented in our previous research [9].

The study design complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethic Committee of Medical Institute of Sumy State University and the Ethic Committee of Medical Institute of Sumy State University (number 4/02.18.09). A written informed consent was obtained from all participants.

Statistical analysis. Continuous variables were presented as the mean ± SD, categorical – as absolute and percentage values. Chi square (χ^2) test was used for comparing the categorical variables. Two-tailed Student's t-test was used to compare the mean values of two groups (with preliminary verification of the data distribution for normality through the Shapiro-Wilk test). The mean values of three groups were compared using ANOVA with further Bonferroni post hoc test. Logistic regression with interaction term "genotype × AH" was used for the association analysis between four models of inheritance: dominant, recessive, over-dominant and additive.

The adjustment for age, sex, smoking and body mass index (BMI) was used to exclude the influence of other T2DM risk factors. Bonferroni correction was applied for accurate results. The impact of rs1800247-C minor allele on systolic, diastolic, pulse and mean arterial blood pressure among diabetic patients was estimated via linear regression. All calculations were performed using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, version 22.0, Chicago, IL, USA). A value of $P < 0.05$ was considered as significant.

Results

The clinical characteristics of compared groups are shown in *Table 1*. Statistically significant differences in age, sex, BMI, fasting glucose, lipid profile and blood pressure parameters ($P < 0.05$), but not among smokers ($P = 0.66$), was found in groups with AH. In contrast, T2DM patients and controls without AH were comparable in age, BMI, smoking status, triglyceride concentration and blood pressure parameters ($P > 0.05$), but not in sex, fasting glucose levels, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol and low density lipoprotein (LDL) cholesterol concentrations ($P < 0.05$).

Logistic regression with interaction term was used to study the influence of rs1800247 genotypes on the T2DM development There was no statistically significant associations neither in AH patients, nor in non-AH individuals in all models of inheritance (*Table 2*).

Then we performed the linear regression models to compare the rs1800247 genotype impact on the arterial blood pressure values. No significant differences were found for systolic, diastolic, pulse and mean arterial blood pressure among T2DM patients (*Table 3*).

Table 4 indicates the parameters of lipid profile in T2DM patients with and without AH stratified by rs1800247 genotypes. Statistically significant differences were found between TT and CC carriers in total cholesterol ($P = 0.012$), HDL cholesterol ($P = 0.015$) and LDL cholesterol ($P = 0.04$) concentrations among T2DM individuals without AH.

Table 2. Association analysis between *BGLAP* rs1800247 and T2DM development among AH and non-AH individuals

Regression model[1]	Covariate	P_c	OR_c (95 % CI)	P_c^{int}	P_a	OR_a (95 % CI)	P_a^{int}	P_a^b	$P_a^{int\,b}$
Dominant	TC+CC vs TT	0.268	0.748 (0.448–1.25)	0.976	0.199	0.708 (0.417–1.200)	0.754	0.796	1
		0.429	0.758 (0.382–1.506)		0.565	0.814 (0.405–1.639)		1	
Recessive	CC vs TT+TC	0.681	1.264 (0.413–3.873)	0.412	0.674	1.279 (0.406–4.036)	0.367	1	1
		0.11	2.433 (0.818–7.242)		0.082	2.662 (0.883–8.027)		0.382	
Over-dominant	CT vs TT+CC	0.183	0.696 (0.408–1.187)	0.504	0.131	0.655 (0.378–1.134)	0.653	0.524	1
		0.084	0.505 (0.233–1.095)		0.109	0.525 (0.239–1.156)		0.436	
Additive	CT vs TT	0.199	0.702 (0.409–1.205)	0.622	0.149	0.664 (0.381–1.157)	0.779	0.596	1
		0.14	0.552 (0.25–1.215)		0.181	0.577 (0.258–1.291)		0.724	
	CC vs TT	0.841	1.123 (0.361–3.387)	0.468	0.833	1.135 (0.351–3.673)	0.363	1	1
		0.215	2.022 (0.665–6.151)		0.127	2.422 (0.778–7.539)		0.508	

1: Upper row shows the results for individuals with AH and lower row – for those without AH; **Pc:** crude value; **Pcint:** crude value for interactive term; **Pa:** value adjusted for age, sex, smoking status, and body mass index; **Paint:** value adjusted for age, sex, smoking status, and body mass index for interaction term; **Pab:** value adjusted for Bonferroni correction; **Paint b:** value adjusted for Bonferroni correction for interaction term; **T2DM:** type 2 diabetes mellitus; **AH:** arterial hypertension, **TT:** homozygous dominant, **TC:** heterozygous, **CC:** homozygous recessive.

Discussion

It is known that T2DM patients have lower carboxylated osteocalcin (cOCN) and unOCN concentrations than relatively healthy subjects [10,11]. The meta-analysis showed significantly decreased baseline serum total OCN in T2DM compared with non-T2DM subjects. Moreover, a unit elevation in serum total OCN was correlated with a mean increase in HOMA-B, as well as mean reduction in HbA1c, fasting plasma glucose, HOMA-IR and BMI [12].

In this study, we continued to study the association between *BGLAP* rs1800247 SNP and T2DM development among Ukrainians. The lack of studied correlation matches both our previous research [9] and Das et al. study, which excluded *BGLAP* rs1800247 SNP as a T2DM potential risk factor [13].

Cardiovascular diseases are widespread chronic complications in patients with T2DM. Animal and in vitro studies showed the protective effect of unOCN on vessels. This was explained by the enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and nitric oxide (NO) production [14]. Lower serum OCN concentration was found among hypertensive men, but not women. Moreover, serum OCN level was inversely associated with systolic blood pressure in Chinese men, but not women [15].

Another study showed that *BGLAP* rs1800247 was associated with lower risk of AH and diastolic blood pressure in Chinese population [8]. In contrast, our study indicates no relation between *BGLAP* rs1800247 and blood pressure level among T2DM Ukrainians that can be explained by ethnic differences. Despite this, in present study, we showed that T2DM non-hypertensive CC-carriers had significantly lower levels of total cholesterol and LDL cholesterol, but higher concentration of HDL cholesterol compared to those in the TT-genotype. The results obtained may indicate more favorable conditions for the lipid metabolism in CC-homozyguous of the examined groups among Ukrainians.

Conclusions

1. Non-hypertensive T2DM CC-carriers had significantly lower levels of total cholesterol (P = 0.012) and LDL cholesterol (P = 0.04), but higher concentration of HDL cholesterol (P = 0.015) compared to the TT-genotype in Ukrainian population.

Table 3. Association analysis between *BGLAP* rs1800247 and blood pressure value among T2DM patients

Regression model	B	P	r^2
Systolic blood pressure			
TC vs TT	2.363	0.476	0.01
CC vs TT	-4.596	0.396	
Constant	143.762	<0.001	
Diastolic blood pressure			
TC vs TT	-0.239	0.895	<0.001
CC vs TT	-0.281	0.925	
Constant	88.614	<0.001	
Pulse blood pressure			
TC vs TT	2.601	0.291	0.018
CC vs TT	-4.315	0.284	
Constant	55.149	<0.001	
Mean blood pressure			
TC vs TT	0.625	0.768	0.003
CC vs TT	-1.722	0.62	
Constant	107	<0.001	

B: regression coefficient; **r2:** r-squared value; **T2DM:** type 2 diabetes mellitus; **TT:** homozygous dominant; **TC:** heterozygous; **CC:** homozygous recessive.

Table 4. Lipid profile in T2DM patients with and without AH stratified by *BGLAP* rs1800247 genotypes

With AH					
Parameters, units	**Genotype**			**F**	**P**
	TT (n = 71)	**TC (n = 30)**	**CC (n = 6)**		
Total cholesterol, mmol/L	5.26 ± 1.22	5.19 ± 1.11	5.14 ± 1.28	0.057	0.945
HDL cholesterol, mmol/L	0.96 ± 0.28	0.86 ± 0.27	1.05 ± 0.22	2.004	0.14
LDL cholesterol, mmol/L	3.33 ± 1.17	3.42 ± 1.14	3.36 ± 1.22	0.065	0.937
Triglyceride, mmol/L	1.73 ± 0.66	1.88 ± 0.65	1.58 ± 0.75	0.763	0.469
Without AH					
Parameters, units	**Genotype**			**F**	**P**
	TT (n = 30)	**TC (n = 10)**	**CC (n = 6)**		
Total cholesterol, mmol/L	5.95 ± 1.32	5.04 ± 1.23	4.27 ± 0.54	5.666	0.007[1]
HDL cholesterol, mmol/L	0.94 ± 0.26	1.01 ± 0.39	1.32 ± 0.12	4.368	0.019[2]
LDL cholesterol, mmol/L	3.8 ± 1.41	2.85 ± 1.07	2.33 ± 0.63	4.53	0.016[3]
Triglyceride, mmol/L	2.43 ± 3.04	1.88 ± 0.74	1.68 ± 0.62	0.332	0.719

AH: arterial hypertension; **T2DM:** type 2 diabetes mellitus; **HDL:** high density lipoproteins; **LDL:** low density lipoproteins; **1:** significant difference between the TT and CC genotypes (P = 0.012) by Bonferroni post hoc test; **2:** significant difference between the TT and CC genotypes (P = 0.015) by Bonferroni post hoc test; **3:** significant difference between the TT and CC genotypes (P = 0.04) by Bonferroni post hoc test; **TT:** homozygous dominant, **TC:** heterozygous, **CC:** homozygous recessive.

2. No association was found between rs1800247 SNP and T2DM development among hypertensive Ukrainians ($P_a^{int\,b} > 0.05$).

3. No association was found between rs1800247 SNP and T2DM development among non-hypertensive Ukrainians ($P_a^{int\,b} > 0.05$).

4. There was no relation between rs1800247 SNP and blood pressure parameters (systolic, diastolic, pulse and mean blood pressure) among T2DM Ukrainians ($P > 0.05$).

Perspectives for further research. Further studies with extended groups of comparison are needed for the confirmation of results. Moreover, it will be useful to study the association between other *BGLAP* SNPs and T2DM and AH development.

Funding

This research was a part of the scientific project "Molecular-genetic and morphological features of lower limb tissues regeneration under conditions of chronic hyperglycemia", state registration No. 0117U003926.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.12.2020
Після доопрацювання / Revised: 02.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2021

Information about authors:

Chumachenko Ya. D., MD, PhD student, Sumy State University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4803-5435
Kyrychenko M. O., MD, Intern, Sumy State University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9661-3052
Ramazanova D. M., MD, Intern, obstetrician-gynecologist, Kyiv Regional Perinatal Center, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5891-3214
Smiianova M. V., Medical Director of Medical Center "Medeya", Sumy, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4336-4157
Harbuzova V. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Sumy State University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-7183-6997
Ataman O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Sumy State University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-1941-740X

Відомості про авторів:

Чумаченко Я. Д., аспірант, Сумський державний університет, Україна.
Кириченко М. О., лікар-інтерн, Сумський державний університет, Україна.
Рамазанова Д. М., лікар-інтерн акушер-гінеколог, КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», Україна.
Сміянова М. В., заступник директора з медичної частини, ТОВ «Медея», м. Суми, Україна.
Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор каф. фізіології та патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Україна.
Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіології та патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Чумаченко Я. Д., аспирант, Сумский государственный университет, Украина.
Кириченко Н. А., врач-интерн, Сумский государственный университет, Украина.
Рамазанова Д. М., врач-интерн акушер-гинеколог, КНП КОР «Киевский областной перинатальный центр», Украина.
Смеянова М. В., зам. директора по медицинской части, ООО «Медея», г. Сумы, Украина.
Гарбузова В. Ю., д-р биол. наук, профессор каф. физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, Украина.
Атаман А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, Украина.

References

[1] Kassi, E., & Papavassiliou, A. G. (2008). A possible role of osteocalcin in the regulation of insulin secretion: human in vivo evidence? *The Journal of Endocrinology, 199*(2), 151-153. https://doi.org/10.1677/JOE-08-0294

[2] Mizokami, A., Kawakubo-Yasukochi, T., & Hirata, M. (2017). Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochemical Pharmacology, 132*, 1-8. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.001

[3] Liu, D. M., Mosialou, I., & Liu, J. M. (2018). Bone: Another potential target to treat, prevent and predict diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism, 20*(8), 1817-1828. https://doi.org/10.1111/dom.13330

[4] Fernández-Real, J. M., & Ricart, W. (2011). Osteocalcin: a new link between bone and energy metabolism. Some evolutionary clues. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 14*(4), 360-366. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328346df4e

[5] Clemens, T. L., & Karsenty, G. (2011). The osteoblast: An insulin target cell controlling glucose homeostasis. *The American Society for Bone and Mineral Research, 26*(4), 677-680. https://doi.org/10.1002/jbmr.321

[6] Pi, M., Kapoor, K., Ye, R., Nishimoto, S. K., Smith, J. C., Baudry, J., & Quarles, L. D. (2016). Evidence for Osteocalcin Binding and Activation of GPRC6A in β-Cells. *Endocrinology, 157*(5), 1866-1880. https://doi.org/10.1210/en.2015-2010

[7] Liu, D. M., Guo, X. Z., Tong, H. J., Tao, B., Sun, L. H., Zhao, H. Y., Ning, G., & Liu, J. M. (2015). Association between osteocalcin and glucose metabolism: a meta-analysis. *Osteoporosis International, 26*(12), 2823-2833. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3197-8

[8] Ling, Y., Gao, X., Lin, H., Ma, H., Pan, B., & Gao, J. (2016). A common polymorphism rs1800247 in osteocalcin gene is associated with hypertension and diastolic blood pressure levels: the Shanghai Changfeng study. *Journal of Human Hypertension, 30*(11), 679-684. https://doi.org/10.1038/jhh.2016.16

[9] Chumachenko, Y. D., Harbuzova, V. Y., & Ataman, A. V. (2019). Association Study between BGLAP Gene HindIII Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Development in Ukrainian Population. *Journal of Diabetes Research, 2019*, Article 9302636. https://doi.org/10.1155/2019/9302636

[10] Darwish, L., Nguyen, M. M., Saleem, M., Eakin, K. A., Herrmann, N., Sugamori, K. S., Oh, P. I., Yang, P., Mitchell, J., Lanctôt, K. L., & Swardfager, W. (2019). Lower serum osteocalcin concentrations in patients with type 2 diabetes and relationships with vascular risk factors among patients with coronary artery disease. *Journal of Diabetes and its Complications, 33*(5), 390-397. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.01.003

[11] Riquelme-Gallego, B., García-Molina, L., Cano-Ibáñez, N., Sánchez-Delgado, G., Andújar-Vera, F., García-Fontana, C., González-Salvatierra, S., García-Recio, E., Martínez-Ruiz, V., Bueno-Cavanillas, A., Muñoz-Torres, M., & García-Fontana, B. (2020). Circulating Undercarboxylated Osteocalcin as Estimator of Cardiovascular and Type 2 Diabetes Risk in Metabolic Syndrome Patients. *Scientific Reports, 10*(1), Article 1840. https://doi.org/10.1038/s41598-020-58760-7

[12] Kunutsor, S. K., Apekey, T. A., & Laukkanen, J. A. (2015). Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *European Journal of Epidemiology, 30*(8), 599-614. https://doi.org/10.1007/s10654-015-0058-x

[13] Das, S. K., Sharma, N. K., & Elbein, S. C. (2010). Analysis of osteocalcin as a candidate gene for type 2 diabetes (T2D) and intermediate traits in Caucasians and African Americans. *Disease Markers, 28*(5), 281-286. https://doi.org/10.3233/DMA-2010-0701

[14] Lin, X., Onda, D. A., Yang, C. H., Lewis, J. R., Levinger, I., & Loh, K. (2020). Roles of bone-derived hormones in type 2 diabetes and cardiovascular pathophysiology. *Molecular Metabolism, 40*, Article 101040. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101040

[15] Xu, Y., Ma, X., Xiong, Q., Hu, X., Zhang, X., Yuan, Y., & Bao, Y. (2018). Association between serum osteocalcin level and blood pressure in a Chinese population. *Blood Pressure, 27*(2), 106-111. https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1408005

UDC 797.212.012.6:[612.172+612.13+612.766.1]
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.229452

Original research

Effect of year-round training on parameters of heart rate variability, central hemodynamics and physical working capacity in short-distance swimmers

Ye. L. Mykhaliuk*[1,A,C,D,F], V. V. Syvolap[1,A,F], Ye. Yu. Horokhovskyi[2,B,C,D], M. S. Potapenko[1,C,E]

[1]Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, [2]Zaporizhzhia National 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

Dynamic examination of athletes is of great interest for sports medicine specialists, as it allows measuring changes in athletes' functional state in parallel with increasing athletic performance in a one-year training cycle.

The aim of the work is to assess dynamic changes in parameters of heart rate variability, central hemodynamics and physical performance in short-distance swimmers during preparatory and competitive periods of the training process.

Materials and methods. The swimmers (n = 94) qualified from the second-class sport qualification to Master of Sports of International Class were examined during the preparatory and competitive periods of the training process. Short ECG recordings of 5 minutes were used for the heart rate variability (HRV) analysis according to the International Standard.

Results. In the preparatory period, the autonomic equilibrium index had a mean value of 3.104 ± 0.494 1/s^2, and in the competitive period – 2.459 ± 0.248 1/s^2 (P = 0.295). The initial distribution of athletes depending on the value of autonomic tone, according to the classification proposed by R. M. Bayevskiy, had the following ratio in the preparatory period: 75.0 % / 20.0 % / 5.0 %, vagotonic, normotonic and sympathotonic individuals, respectively, statistically significantly indicating the prevalence of athletes with vagotonia over normotonic individuals (P = 0.0005). In the competitive period, this ratio was 60.0 % / 40.0 % / 0 %. The central hemodynamic indices showed a downward trend as evidenced by a decrease in the cardiac index from 2.954 ± 0.126 l·min^{-1}·m^{-2} to 2.862 ± 0.088 l·min^{-1}·m^{-2} (P = 0.510), although these values matched to the eukinetic circulatory type (CT) during both training periods. However, the ratio of hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic CT in the preparatory period was 45.0 % / 45.0 % / 10 0 %, and in competitive period – 45.0 % / 55.0 % / 0 %, respectively. The mean value of physical working capacity ($PWC_{170/kg}$) in the preparatory period was 15.54 ± 0.66 kgm·min^{-1}·kg^{-1}, and in the competitive period it was 18.09 ± 0.53 kgm·min^{-1}·kg^{-1}, making an increase of 16.41 % (P = 0.0001). The functional state index (FSI) increased significantly by 25.08 % from 5.558 ± 0.322 r. u. to 6.952 ± 0.272 r. u. (P = 0.00001). The correlation analysis during the preparatory period showed a significant positive correlation between Mo and $PWC_{170/kg}$ (r = 0.46, P = 0.040), ARI and CI (r = 0.50, P = 0.026), IARP and CI (r = 0.53, P = 0.017), stress-index and SI (r = 0.52, P = 0.019) and negative – between Mo and CI (r = -0.56, P = 0.009). In the competitive period, the general tendency of correlation interaction was remained, as evidenced by revealed positive relationships between Mo and FSI (r = 0.53, P = 0.017), ARI and SI (r = 0.51, P = 0.020).

Conclusions. Short-distance swimmers in the competitive period had significantly higher level of physical working capacity (by 16.4 %), the functional state index (by 25.1 %), as well as parasympathetic tone of ANS in comparison with the preparatory period. The above-mentioned hemodynamic changes and autonomic balance indicators were associated with the increase in athletic performance: 4 (20 %) swimmers qualified for the title of Master of Sports of Ukraine, 2 (10 %) swimmers – for Candidate Master of Sports, and 2 (10 %) swimmers – for first-class sport qualification.

Key words: short-distance swimmers, qualification rank from first-class athletes to master of sports of international class, heart rate variability, central hemodynamics, physical working capacity, periods of the training process.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 343-347

***E-mail:** evg.mikhalyuk@gmail.com

Вплив цілорічного тренування на показники варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки та фізичної працездатності плавців на короткі дистанції

Є. Л. Михалюк, В. В. Сиволап, Є. Ю. Гороховський, М. С. Потапенко

Динамічне спостереження за спортсменами викликає чималий науковий інтерес для фахівців спортивної медицини, оскільки дає змогу констатувати зміни функціонального стану спортсменів паралельно зі зростанням спортивного результату протягом однорічного циклу тренувального процесу.

Мета роботи – оцінити зміни параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР), центральної гемодинаміки та фізичної працездатності плавців на короткі дистанції в підготовчий і змагальний періоди тренувального процесу.

Матеріали та методи. У підготовчому та змагальному періодах тренувального процесу обстежили плавців (n = 94) на короткі дистанції кваліфікації від майстра спорту міжнародного класу до спортсмена 2 розряду. Для аналізу ВСР використали короткі (5-хвилинні) записи ЕКГ відповідно до міжнародного стандарту.

Результати. У підготовчому періоді 75,0 % плавців мали ознаки ваготонії, 20,0 % – нормотонії, 5,0 % – симпатикотонії. Різниця питомої ваги ваготоніків і нормотоніків вірогідна (p = 0,0005). У змагальний період відбувся зсув співвідношення вегетативного балансу в бік нормотонії: 60,0 % / 40,0 % / 0 % відповідно. Поділ плавців за типами кровообігу в підготовчому періоді: гіпокінетичний – 45,0 %, еукінетичний – 45,0 %, гіперкінетичний – 10,0 %; у змагальному періоді – 45,0 %, 55,0 %, 0 % відповідно. Середнє значення $PWC_{170/кг}$ зросло на 16,41 % (p = 0,0001). Індекс функціонального стану збільшився на 25,08 % (p = 0,00001). Кореляційний аналіз у підготовчий і змагальний періоди показав, що збільшення фізичної працездатності пов'язане зі збільшенням індексу Мо, зменшення індексу CI – зі зменшенням ВПР і ПАПР і збільшенням Мо, а також зменшення CI – зі зниженням індексу стресу. Покращилися спортивні результати: 20 % (n = 4) плавців ви-

Ключові слова: плавці на короткі дистанції, кваліфікаційний ранг від спортсмена 1 розряду до майстра спорту міжнародного класу, варіабельність серцевого ритму, центральна гемодинаміка, фізична працездатність, періоди тренувального процесу.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 343-347

конали норматив майстра спорту України, 10 % (n = 2) спортсменів стали кандидатами в майстри спорту, 10 % (n = 2) стали спортсменами 1 розряду.

Висновки. Плавці на короткі дистанції у змагальний період мали на 25,1 % вищий рівень функціонального стану, на 16,4 % – фізичної працездатності, збільшення тонусу парасимпатичного відділу АНС порівняно з підготовчим періодом. У змагальному періоді збереглися кореляційні зв'язки, що виявлені в підготовчому періоді. Поліпшення спортивних результатів плавців на короткі дистанції асоціювалося з названими змінами показників гемодинаміки та вегетативного балансу.

Ключевые слова: пловцы на короткие дистанции, квалификационный ранг от спортсмена 1 разряда до мастера спорта международного класса, вариабельность сердечного ритма, центральная гемодинамика, физическая работоспособность, периоды тренировочного процесса.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 343-347

Влияние круглогодичной тренировки на показатели вариабельности сердечного ритма, центральной гемодинамики и физической работоспособности пловцов на короткие дистанции

Е. Л. Михалюк, В. В. Сыволап, Е. Ю. Гороховский, М. С. Потапенко

Динамическое наблюдение за спортсменами представляет большой интерес для специалистов спортивной медицины, поскольку позволяет констатировать изменения функционального состояния спортсменов параллельно с ростом спортивного результата в течение годичного цикла тренировочного процесса.

Цель работы – оценить изменения параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР), центральной гемодинамики и физической работоспособности пловцов на короткие дистанции в подготовительный и соревновательный периоды тренировочного процесса.

Материалы и методы. В подготовительном и соревновательном периодах тренировочного процесса обследовали пловцов (n = 94) на короткие дистанции квалификации от мастера спорта международного класса до спортсмена 2 разряда. Для анализа ВСР использовали короткие (5-минутные) записи ЭКГ в соответствии с международным стандартом.

Результаты. В подготовительном периоде 75,0 % пловцов имели признаки ваготонии, 20,0 % – нормотонии, 5,0 % – симпатикотонии. Разница удельного веса ваготоников и нормотоников достоверна (p = 0,0005). В соревновательный период произошло смещение соотношения вегетативного баланса в сторону нормотонии: 60,0 % / 40,0 % / 0 % соответственно. Распределение пловцов по типам кровообращения в подготовительном периоде: гипокинетический – 45,0 %, эукинетический – 45,0 %, гиперкинетический – 10,0 %; в соревновательном периоде – 45,0 %, 55,0 %, 0 % соответственно. Среднее значение $PWC_{170/кг}$ выросло на 16,41 % (p = 0,0001). Индекс функционального состояния увеличился на 25,08 % (p = 0,00001). Корреляционный анализ в подготовительный и соревновательный периоды показал, что увеличение физической работоспособности связано с увеличением индекса Мо, уменьшение индекса СИ – с уменьшением ВПР и ПАПР и увеличением Мо, а также уменьшение СИ – со снижением индекса стресса. Улучшились спортивные результаты: 20 % (n = 4) пловцов выполнили норматив мастера спорта Украины, 10 % (n = 2) спортсменов стали кандидатами в мастера спорта, 10 % (n = 2) стали спортсменами 1 разряда.

Выводы. Пловцы на короткие дистанции в соревновательный период имели на 25,1 % выше уровень функционального состояния, на 16,4 % – физической работоспособности, увеличение тонуса парасимпатического отдела АНС по сравнению с подготовительным периодом. В соревновательном периоде сохранились корреляционные связи, которые проявлялись в подготовительном периоде. Улучшение спортивных результатов пловцов на короткие дистанции ассоциировалось с указанными изменениями показателей гемодинамики и вегетативного баланса.

Dynamics of the functional state of the athlete's body during the sports season with the most pronounced shifts in the competitive period with their return to standards in the transition period, when the athlete practically does not train, is the most important sports medicine feature [2].

Such dynamic examinations represent a great interest for sports medicine specialists, as it allows measuring changes in the functional state of athletes in parallel with increasing athletic performance in a one-year training cycle [6].

At the same time, there are some difficulties in organizing the process of these examinations, mainly due to a lack of motivation among athletes, being officially allowed to compete, to undergo repeated loading tests on the eve of the responsible start, or if an athlete is in another phase of training session, for the next start preparation. That is why groups of examined athletes are often small, and similar examinations are occasional. In particular, we carried out such studies analyzing brain and central hemodynamic indicators during a one-year training cycle among shot putters including 98 athletes (31 women and 67 men) as early as 1989 [5]. Slightly smaller compared groups, for known reasons, were in dynamic studies among sprinters [8,10], and middle-distance 400-meter runners of both sexes [7,9].

Our international colleagues face this kind of challenges. The above assertions appeared to be justified by the fact that Polish researchers were able to compare heart rate variability indicators in pre-competitive and competitive periods in only 11 volleyball players [15], dynamic changes in the physical working capacity among 9 elite handball players [13]. International research of scientists from Brazil, Australia, and Spain combined the results of examinations among 15 futsal players [14]. Comprehensive study on assessing the state of heart rate variability and physical working capacity among 22 handball players throughout the season of play (6 examinations) was conducted by O. N. Kudrya [3]. Thus, in the scientific literature, there are very few studies examining the dynamics of heart rate variability, central hemodynamics and physical working capacity in athletes during preparatory and competitive periods of the training process.

Aim

To assess dynamic changes in parameters of heart rate variability, central hemodynamics and physical performance in short-distance swimmers during preparatory and competitive periods of the training process.

Materials and methods

Swimmers (n = 94) qualified Master of Sports of International Class, Master of Sports, Candidate Master of Sports, first- and second-class sport qualification were assigned in a group (n = 20). Athletes of this group were examined in the competitive period of the training process in addition to the preparatory period. At the beginning of the preparatory period, the group consisted of 3 athletes qualified for the title of Master of Sports of Ukraine, 9 athletes – Candidate Master of Sports, 6 athletes – first-class sport qualification and 2 athletes – second-class sport qualification.

Mathematical and spectral methods of heart rate variability (HRV) analysis were used to assess the state of the neurohumoral heart regulation mechanisms, activity of segmental and suprasegmental levels of the autonomous nervous system (ANS) [4]. 5-minute short ECG recordings were used for the HRV analysis according to the International Standard [16].

The analysis of the ANS was carried out using a stress-index, an integral indicator of HRV. Based on the recommendation of R. M. Bayevskiy [1], vagotonia is assumed if the stress-index is less than 50 relative units (r. u.), normotonia – if the stress-index is within the range of 51–199 r. u. and sympathicotonia – if the stress-index is more than 200 r. u.

Central hemodynamic parameters were examined by an automated tetrapolar rheography method according to W. Kubiček et al. (1970) Y. T. Pushkar et al. modified (1970) [12]. Stroke volume (SV) and cardiac output (CO), stroke and cardiac indices (SI, CI), systemic vascular resistance (SVR) and systemic vascular resistance index (SVRI) were calculated.

Physical working capacity was measured according to a common technique on a cycling ergometer using a submaximal PWC_{170} test [14] and calculating the relative value of physical working capacity, i.e. $PWC_{170/kg}$. The functional state index (FSI) was calculated according to the formula that we had proposed and patented [11].

The study results were analyzed statistically with Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). All the data were presented as the sample mean (M) ± the standard error (m). The significance of mean differences was analyzed by a two-tailed t-test for dependent variables. The difference between two subsets of data was considered statistically significant at a value of P less than 0.05. Pair-wise Pearson's correlation was used to analyze an association between HRV, central hemodynamic and physical working capacity indices.

Results

Most researchers think that analysis of resting heart rhythm variability is the best objective, informative and sensitive method to assess functional state and physical preparation in sports. A comparison between studied HRV indicators showed no significant differences in most of them. A favorable upward trend in mode (Mo) from 0.890 ± 0.035 s to 0.938 ± 0.036 s (P = 0.153) and range of variability (D) from 0.523 ± 0.006 s to 0.599 ± 0.119 s (P = 0.616) as well as a downward trend in AMo/D from 105.67 ± 29.21 %/s to 78.16 ± 10.93 %/s (P = 0.381) and in the stress-index from 60.09±15.72 r.u. to 43.73 ± 6.73 r.u. (P = 0.358) was observed in time-domain HRV indicators in the competitive period. The resulting shifts indicated favorable changes in autonomous balance with a trend towards predominantly parasympathetic effects of the ANS. The results obtained were confirmed by a downward trend in mean heart rate (HR) value from 60.05 ± 2.63 bpm to 57.95 ± 2.10 bpm (P = 0.250).

It is known that the autonomous rhythm index (ARI) allows ascertaining the autonomous balance and the higher its activity, the less the ARI; the more the autonomous balance is shifted towards the parasympathetic arm of the ANS predominance, the higher the adaptive reserve including sports one. In the preparatory period, the autonomous balance index had a mean value of 3.104 ± 0.494 $1/s^2$, and in the competitive period – 2.459 ± 0.248 $1/s^2$ (P = 0.295), respectively.

The initial distribution of athletes according to the value of autonomous tone based on the classification proposed by R. M. Bayevskiy [1] in the preparatory period was as followis: 75.0 % / 20.0 % / 5.0 %, vagotonic, normotonic and sympathotonic individuals, respectively, statistically significantly indicating the prevalence of athletes with vagotonia over normotonic individuals (P = 0.0005). In the competitive period, this ratio was 60.0 % / 40.0 % / 0 %. It should be noted that there were no significant differences between vagotonic and eutonic individuals (P = 0.206) among the examined swimmers, at the same time, there were not sympathotonic individuals.

A decreasing trend in the central hemodynamic parameters was in the cardiac index from 2.954 ± 0.126 $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ to 2.862 ± 0.088 $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ (P = 0.510), while these values matched to the eukinetic circulatory type (CT) during both training periods. However, the percentage of CT was 45.0 % / 45.0 % / 10.0 % in the preparatory period, and 45.0 % / 55.0 % / 0 % – in the competitive period, hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic CT, respectively. Despite an increase of two swimmers (10 %) in the number of athletes with eukinetic CT, we believe that there were beneficial developments in the competitive period since the absence of athletes with unfavorable hyperkinetic CT.

The relative values of physical working capacity and functional state index (FSI) significantly changed. The mean value of $PWC_{170/kg}$ was 15.54 ± 0.66 $kgm \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ in the preparatory period, and increased by 16.41 % (P = 0.0001) and totaling 18.09 ± 0.53 $kgm \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ in the competitive period.

The FSI increased significantly by 25.08 % from 5.558 ± 0.322 r. u. to 6.952 ± 0.272 r. u. (P = 0.00001). Based on our classification, low FSI score was in the preparatory period, and it increased to below the average in the competitive period. The individually assessed functional state in the preparatory period was as follows: low score in 12 swimmers (60.0 %), lower the average score in 7 (35.0 %), medium score in 1 swimmer (5.0 %). In the competitive period, the FSI was low in 7 (35.0 %), lower the average score in 10 (50.0 %), and medium in 3 swimmers (15.0 %). Thus, in the competitive period, the number of swimmers with medium score increased by 10.0 %, with below the average – by 15.0 %, and the number of swimmers with low score decreased by 25.0 %.

The correlation analysis during the preparatory period showed a significant positive correlation between Mo and

$PWC_{170/kg}$ (r = 0.46, P = 0.040), ARI and CI (r = 0.50, P = 0.026), indicator of the adequacy of regulation processes (IARP) and CI (r = 0.53, P = 0.017), stress-index and SI (r = 0.52, P = 0.019) and negative – between Mo and CI (r = -0.56, P = 0.009). Mo is known to be an indicator showing a probable level of cardiovascular functioning and the higher it is, the higher parasympathetic effect of the ANS and, in our case, the higher $PWC_{170/kg}$.

The ARI made it possible to assess autonomous balance and effect of its reduction on the CI valuing the premise of a shift towards the dominance of parasympathetic regulation and a decrease in CI. A decrease in the IARP values also indicated the prevalence of parasympathetic effects and a decrease in CI. The decrease in the stress-index unidirectionally contributed to the decrease in SI, and finally, a reliable increase in the Mo advantageously led to a decrease in SI, resulting in its economy when the values corresponding to the hypokinetic CT were reached.

In the competitive period, the general tendency of correlation interaction was remained, as evidenced by revealed positive relationships between Mo and FSI (r = 0.53, P = 0.017), ARI and SI (r = 0.51, P = 0.020).

The dynamics of increasing athletic performance in a one-year training cycle was quite interesting. In the competitive period, four athletes CMS qualified for the title of MS, two first-class swimmers – for the CMS title, and two second-class swimmers – for the first-class athletes. Thus, there were seven MS of Ukraine, seven swimmers CMS and six first-class swimmers in the examined group.

Discussion

As shown above, few studies were carried out on dynamic observations of the functional state among athletes. Dynamic examinations of 15 futsal players showed a significant improvement in pedagogical tests and some indices of HRV in the competitive period as compared to those during short 3-week preparatory period indicating the prevalence of parasympathetic regulation among examined athletes [14]. The authors suppose that monitoring the results of these tests and HRV indicators can help to assess a level of adaptation in athletes and/or to detect signs of deadaptation earlier. Examination of HRV carried out during pre-competition and competition periods among 11 volleyball players showed significant differences in spectral and time-domain HRV parameters [15]. The significant increase in very low frequency (VLF) (%) in the competitive period could be due to a state of increased psychophysiological arousal. The authors suggest that the resting bradycardia identified by the time-domain HRV parameters analysis may be the result of internal changes in the sinoatrial node possibly reflecting an impact of long-term training on the cardiac conduction system. The high level of physical activity in volleyball players during the studied periods can certainly contribute to the vagal tone reduction and a shift of the ANS balance towards the sympathetic arm, which might reflect their decline.

Dynamic observations [13] of the 9 handball players conducted at the end of the competitive period and at the beginning of the preparatory period which was preceded by the 4-week total endurance training for the next sports season showed a significant increase in $PWC_{170/kg}$ from 2.73 ± 0.51 W/kg to 3.06 ± 0.42 W/kg (P < 0.01).

Studies conducted by O. N. Kudrja [3] showed that 22 handball players qualified from first-class athletes to MS experienced a significant increase in $PWC_{170/kg}$ from 18.10 ± 0.77 to 21.00 ± 0.67 $kgm \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$, heart rate reduction from 65.0 ± 2.09 to 55.1 ± 1.96 and stress-index decrease from 64.01 ± 6.98 to 35.94 ± 5.26 r. u. (P < 0.05) between the beginning of the preparatory period and the beginning of the competitive period.

Thus, in the competitive period, in line with improvements in the pedagogical tests among team-sport athletes, there were significant favorable developments in ANS and physical working capacity. The data obtained by us in swimmers also has shown a positive dynamics of HRV and PWC and, most importantly, athletic performance has been reflected in achieving the normative of MS of Ukraine, CMS and first-class athletes by some swimmers. It is also worthwhile noting that in team sports, some players might have had reduced functional state and overexertion, especially on the cardiovascular system and ANS, that was dwarfed by a high level of functional state in other team members who ensured the athletic team achievement. For this reason, athletes engaged in individual sports were at a substantial disadvantage as a decrease in functional state showed a decrease in athletic performance.

Conclusions

1. There was the substantial prevalence of parasympathetic tone of the ANS with the upward trend in the number of athletes with vagotonia, absence of athletes with hyperkinetic CT, the significant increase in physical working capacity by 16.41 % and FSI by 25.08 % among short-distance swimmers in the competitive period as compared to the preparatory one.

2. Correlation analysis carried out in the preparatory period of the training process showed favorable relationships that were reflected in the increased physical working capacity of swimmers as Mo values were increased, decreased CI values as ARI and IARP were decreased, increased Mo and decreased SI as the stress-index was decreased.

3. In the competitive period, these relationships remained, as well as the increased athletic performance since four swimmers qualified for the title of Master of Sports of Ukraine, two first-class swimmers qualified for Candidate Master of Sports, and two second-class swimmers – for first-class athletes.

Study limitations. Statistically insignificant changes in some studied indicators in our work are explained by the low statistical power of the study as well as the heterogeneity of the group by the level of sports qualification. The latter points to the need for a stronger focus on the development of certain physical performance for further progression in the sport chosen at the training process stages, rather than on an enforcing the sport achievements, for athletes of mass categories (first- and second-class).

The prospects for further research are to study the effect of training loads from the preparatory to the competitive period of the training process on the HRV indicators, central hemodynamics and physical working capacity among athletes in other sports including sex differences.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.11.2020
Після доопрацювання / Revised: 18.01.2021
Прийнято до друку / Accepted: 21.01.2021

Information about authors:
Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-3607-7619
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9865-4325
Horokhovskyi Ye. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of General and Applied Ecology and Zoology, Zaporizhzhia National University, Ukraine.
Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:
Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гороховський Є. Ю., канд. біол. наук, доцент каф. загальної та прикладної екології і зоології, Запорізький національний університет, Україна.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Гороховский Е. Ю., канд. биол. наук, доцент каф. общей и прикладной экологии и зоологии, Запорожский национальный университет, Украина.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

[1] Baevskii, R. M., & Berseneva, A. P. (1997). Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevanii [Assessment of adaptation capabilities of the organism and a risk of disease development]. Meditsina. [in Russian].
[2] Karpman, V. L. (1980). Funkcional'naya diagnostika v sportivnoj medicine [Functional diagnostics in sports medicine]. Klinicheskaya medicina, (6), 3-7. [in Russian].
[3] Kudrya, O. N. (2014). Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya i fizicheskoi podgotovlennosti sportsmenov po pokazatelyam variabel'nosti serdechnogo ritma [Evaluation of functional state and physical preparedness of athletes on indicators of the heart rate variability]. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta, (1), 185-196. [in Russian].
[4] Mikhailov, V. M. (2002). Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda [Heart rate variability: the experience of practical implementation of the method] (2nd ed.). Ivanovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya. [in Russian].
[5] Mikhalyuk, E. L. (1989). Sostoyanie tsentral'noi i regionarnoi gemodinamiki u legkoatletov-metatelei v godichnom tsikle trenirovochnogo protsessa. (Avtoref. dis. … kand. med. nauk). [Central and peripheral hemodynamic parameters in throwers in the process of an annual training cycle]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
[6] Mikhalyuk, Ye. L. (2015). Osoblyvosti naukovykh doslidzhen u sportyvnii medytsyni na suchasnomu etapi [Specifics of scientific research in sports medicine at the present stage]. Zaporozhye medical journal, (5), 82-84. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.5.53821 [in Ukrainian].
[7] Mikhalyuk, Ye. L., Didenko, M. V., & Malakhova, S. N. (2016). Vplyv tsilorichnykh trenuvan na stan sertsevo-sudynnoi, avtonomnoi nervovoi systemy ta fizychnoi pratsezdatnosti u zhinok-bihuniv na 400 metriv [Influence of yearlong training on the state of cardiovascular, autonomic nervous system and physical performance in female 400 meters runners]. Pathologia, (1), 54-60. https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.71189 [in Ukrainian].
[8] Mikhaluk, E. L., Didenko, M. V., & Malakhova, S. N. (2016). Zminy intehralnykh pokaznykiv funktsionalnoho stanu lehkoatletok-sprynteriv u richnomu tsykli trenuvalnoho protsesu [Change in integral functional status of female athletes-sprinters in the annual cycle of training process]. Bukovynskyi medychnyi visnyk, 20(2), 91-95 [in Ukrainian].
[9] Mikhalyuk, Ye. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2016). Dynamichni sposterezhennia za vehetatyvnym zabezpechenniam tsentralnoi hemodynamiky ta fizychnoi pratsezdatnosti bihuniv na dystantsii 400 metriv [Dynamic observation of vegetative support of central hemodynamics and physical performance in 400-m runners]. Zaporozhye medical journal, (1), 29-34. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64052 [in Ukrainian].
[10] Mikhalyuk, Ye. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2016). Shchorichni sposterezhennia za funktsionalnym stanom lehkoatletiv-sprynteriv [Yearlong observation of functional status of athletes-sprinters]. Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen, 4(2), 201-208. [in Ukrainian].
[11] Mykhaliuk, Ye. L., Syvolap, V. V., & Tkalich, I. V. (2008). Sposib otsinky funktsionalnoho stanu orhanizmu osib, shcho zaimaiutsia fizychnoiu kulturoiu ta sportom [Method for assessing functional state of body in persons practicing sports] (Ukraine. Patent No. 36013). Ukraina. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy. https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=124703 [in Ukrainian].
[12] Karpman, V. L., Belotserkovskii, Z. B., & Gudkov, I. A. (1988). Testirovanie v sportivnoi meditsine [Testing in sports medicine]. Fizkul'tura i sport. [in Russian].
[13] Boraczyński, T., & Urniaż, J. (2008). Changes in Aerobic and Anaerobic Power Indices in Elite Handball Players Following a 4-Week General Fitness Mesocycle. Journal of Human Kinetics, 19(1), 131-140. https://doi.org/10.2478/v10078-008-0010-1
[14] Oliveira, R. S., Leicht, A. S., Bishop, D., Barbero-Álvarez, J. C., & Nakamura, F. Y. (2013). Seasonal Changes in Physical Performance and Heart Rate Variability in High Level Futsal Players. International Journal of Sports Medicine, 34(5), 424-430. https://doi.org/10.1055/s-0032-1323720
[15] Podstawski, R., Boraczyński, M., Nowosielska-Swadźba, D., & Zwolińska, D. (2014). Heart rate variability during pre-competition and competition periods in volleyball players. Biomedical Human Kinetics, 6(1), 19-26. https://doi.org/10.2478/bhk-2014-0004
[16] (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation, 93(5), 1043-1065. https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

УДК 618.39-085.851
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.208711

Психологічні складові невиношування вагітності. Шляхи подолання

А. А. Живецька-Денисова*[B,D,E], В. Б. Ткаченко[A,B,C,D], І. І. Воробйова[A,E,F]

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

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

Ключові слова: вагітність, невиношування, хронічний стрес, психотерапія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 348-355

***E-mail:** alla.zhivetskaya.denisova@gmail.com

Звичне невиношування вагітності – сильний стресовий стан і фактор фрустрації для подружжя. Психоемоційний стан вагітної суттєво впливає на перебіг вагітності та визначає сценарії її наслідків. Враховуючи, що психологічну складову можна корегувати, визначення шляхів подолання стресу – перспективний напрям запобігання репродуктивним утратам.

Мета роботи – дослідити психологічні складові невиношування вагітності та визначити шляхи їх усунення.

Матеріали та методи. Рівень хронічного стресу дослідили за показниками психоемоційного напруження, стану вегетативної нервової системи, ступеня активації стрес-реалізувальних систем у вагітних із клінічними проявами загрози переривання вагітності, репродуктивними втратами в анамнезі (основна група), а також у вагітних із фізіологічним перебігом гестації, неускладненим анамнезом (контроль). Результати оцінювали за шкалами PSS, PSM-25 в адаптації Н. Є. Водоп'янової, шкалою Спілбергера–Ханіна, шкалою Л. Д. Малкової, за індексом Баєвського, вмістом кортизолу у крові та сечі. Невиношування вагітності – мультифакторне захворювання, його психологічну складову можна скорегувати, тому в комплекс лікування включили немедикаментозну стрес-протективну терапію. Для оцінювання ефективності лікування в межах основної групи сформували підгрупи: 1 – із застосуванням психотерапії, 2 – без неї.

Результати. Високий рівень особистісної перцепції стресу, тривожності та астенії визначають психоемоційний стан вагітних основної групи. У межах основної групи встановили два домінантних психотипи: А – високий рівень тривожності та низька нейропсихічна резистентність; В – урівноваженість і хороша адаптивна здатність на тлі надмірного стресового навантаження. Немедикаментозна стрес-протективна терапія в комплексі лікування невиношування сприяє зниженню психоемоційного напруження у вагітних психотипу А у 2,6 раза, рівня тривожності в 1,7 раза, рівня астенії у 2,3 раза; у вагітних психотипу В зменшення становило 1,6, 3,9 і 2,5 раза відповідно ($p < 0,05$); зниженню частоти передчасного переривання вагітності на понад 11 %.

Висновки. Високий рівень особистісної перцепції стресу, тривожності й астенії – психологічна складова невиношування вагітності. Стрес-протективна терапія в комплексі з патогенетичною терапією невиношування покращує наслідки вагітності для матері та плода. Доцільна прегравідарна підготовка за участю психолога в жінок із репродуктивними втратами в анамнезі для подолання психологічної складової сприйняття стресу, розширення адаптаційного потенціалу, підвищення нервово-психічної стійкості, формування позитивної орієнтації на вагітність і материнство.

Key words: pregnancy, miscarriage, chronic stress, psychotherap.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 348-355

Psychological components of miscarriage. Ways to overcome

A. A. Zhyvetska-Denysova, V. B. Tkachenko, I. I. Vorobiova

Habitual miscarriage is a stressful condition and a significant factor of frustration for married couples. The psycho-emotional state of the pregnant woman affects the course of the subsequent pregnancy and its outcome. Correction of the psychological component of habitual miscarriage is a promising direction for preventing reproductive losses.

The aim of the work is to study the psychological components of miscarriage and determine the ways of their correction.

Materials and methods. The level of chronic stress was studied in pregnant women with symptoms of miscarriage and a history of habitual reproductive losses (main group) based on indicators of psychoemotional state, the condition of the autonomic nervous system, and the degree of activation of stress-implementing systems. The results were evaluated with the scale PSS, PSM-25 as adapted by N. Ye. Vodopianova, Spielberger–Khanin inventory and the scale by L. D. Malkova, Baevsky index, cortisol content in the blood and urine. The pregnant women with a physiological course of pregnancy and uncomplicated history were included in the control group. Based on the fact that the etiology of habitual miscarriage is multifactorial, and the psychological component is amenable to correction, stress-protective therapy was included in the treatment complex of habitual miscarriage. To assess the effectiveness of treatment, the main group was divided into subgroups: 1 – with psychotherapy, 2 – without psychotherapy.

Results. A high level of personal perception of stress, anxiety and asthenia determine the psycho-emotional state of the main group pregnant women, among whom two dominant psycho types were identified: A – a high level of anxiety and low neuropsychic resistance; B – poise and good adaptive ability against the background of stress. Non-drug stress-protective therapy in the complex of miscarriage treatment contributes to: a decrease in psycho-emotional stress in pregnant women with psycho type A – 2.6 times, anxiety level – 1.7 times, asthenia level – 2.3 times; and also: a decrease in similar indicators in pregnant women with psycho type B – 1.6 times, 3.9 times and 2.5 times, respectively ($P < 0.05$); a decrease in the frequency of premature termination of pregnancy by more than 11 %.

Conclusions. The psychological component of miscarriage is a high level of personal perception of stress, anxiety and asthenia. Stress-protective therapy in combination with pathogenetic therapy of miscarriage improves pregnancy outcomes for the mother and the fetus. It is advisable to conduct pregravid training with the participation of a psychologist in women with a history of reproductive losses in order to overcome the psychological component of stress perception, expand adaptive potential, increase neuropsychic stability, and form a positive orientation toward pregnancy and motherhood.

Психологические составляющие невынашивания беременности. Пути преодоления

А. А. Живецкая-Денисова, В. Б. Ткаченко, И. И. Воробьёва

Ключевые слова: беременность, невынашивание беременности, хронический стресс, психотерапия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 348-355

Привычное невынашивание беременности – сильное стрессовое состояние и фактор фрустрации у супружеских пар. Психоэмоциональное состояние беременной влияет на течение беременности и её исход. Учитывая, что психологическую составляющую можно корректировать, определения путей преодоления стресса – перспективное направление предотвращения репродуктивных потерь.

Цель работы – изучить психологические составляющие невынашивания беременности и определить пути их коррекции.

Материалы и методы. Уровень хронического стресса изучен у беременных с симптомами невынашивания и репродуктивными потерями в анамнезе (основная группа) на основании показателей психоэмоционального напряжения, состояния вегетативной нервной системы и степени активации стресс-реализующих систем. Результаты оценены по шкалам PSS, PSM-25 в адаптации Н. Е. Водопьяновой, шкале Спилбергера–Ханина, шкале Л. Д. Малковой, индексу Баевского, содержанию кортизола в крови и моче. Контроль – беременные с физиологической гестацией и неосложненным анамнезом. Исходя из того, что природа невынашивания беременности мультифакторна, а психологическая составляющая поддаётся коррекции, в комплекс лечения включена стресс-протективная терапия. Для оценки эффективности лечения в рамках основной группы сформированы подгруппы: 1 – с психокоррекцией, 2 – без неё.

Результаты. Высокий уровень личностной перцепции стресса, тревожности и астении определяют психоэмоциональное состояние беременных основной группы, среди которых определены два доминирующих психотипа: А – высокий уровень тревожности и низкая нейропсихическая резистентность; В – уравновешенность и хорошие адаптивные способности на фоне стрессового напряжения. Немедикаментозная стресс-протективная терапия в комплексе лечения невынашивания способствует снижению психоэмоционального напряжения у беременных с психотипом А в 2,6 раза, уровня тревожности в 1,7 раза, уровня астении в 2,3 раза; у беременных с психотипом В уменьшение составило 1,6, 3,9 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,05$); снижению частоты преждевременного прерывания беременности более чем на 11 %.

Выводы. Высокий уровень личностной перцепции стресса, тревожности и астении – психологическая составляющая невынашивания беременности. Стресс-протективная терапия в комплексе с патогенетической терапией невынашивания улучшает исходы беременности для матери и плода. Целесообразна прегравидарная подготовка с участием психолога у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе для преодоления психологической составляющей восприятия стресса, расширения адаптационного потенциала, повышения нервно-психической устойчивости, формирования позитивной ориентации на беременность и материнство.

В умовах різкого зниження народжуваності, забезпечення та всебічне сприяння реалізації жінкою функції материнства, – основне завдання сучасного акушерства. Незважаючи на численні наукові дослідження, невиношування вагітності (НВ) – одна з найважливіших проблем акушерської науки [1,2]. Прямі репродуктивні втрати від НВ щороку становлять 36–40 тисяч ненароджених бажаних дітей. Ризик втрати вагітності після першого викидня становить 13–17 %; при кожній наступній вагітності в разі звичного невиношування – 24–40 % [3–5]. Причини репродуктивних утрат надзвичайно різноманітні [6]. Ембріо-ендометріальні зв'язки регулюються за участю багатьох систем на аутокринному та паракринному рівнях [7,8]. Психоемоційний стан жінки, її настрій, тривожність, усвідомлення материнської ролі впливають на перебіг вагітності, фізичне та психічне здоров'я дитини [9–11].

В умовах осмислення психологічної характеристики майбутньої матері важливе значення має фізіологічна домінанта вагітності – психологічна складова свідомого підходу до батьківства, що формується напередодні вагітності, керує всіма нейро-імуно-гормональними процесами, що відбуваються в системі «мати – плацента – плід» упродовж гестації. Доведено безпосередній зв'язок між стресом і втратою вагітності. Звичне НВ – сильний стресовий стан і фактор фрустрації для родин, які не зазнали радості батьківства [12–15].

Стрес – універсальний біологічний феномен, сформований під час еволюції як адаптаційно-пристосувальний процес. Емоційна сфера жінки належить до первинної ланки адаптивних реакцій організму, що миттєво реагує на зміни умов існування, визначає наступні гуморальні впливи. Одна з найважливіших функцій імуно-нейро-ендокринної системи – узгоджена дія її складових у реакціях на стрес [16]. Психофізичний стан людини пов'язаний із корковими та підкорковими регуляторними центрами головного мозку, лімбічною системою, відділами вегетативної нервової системи, від діяльності яких залежить формування симпато-адреналової та ваго-інсулярної реакцій, що є механізмом адаптації у відповідь на стрес. Активація стрес-реалізувальних систем, збільшення синтезу катехоламінів є адекватною реакцією організму на стрес. Коли вагітність діє як надмірний подразник, порушується функціональна активність симпато-адреналової системи. Надмірна секреція адреналіну та норадреналіну ініціює імунологічні девіації: активацію гуморального імунітету, пригнічення клітинного імунітету, зростання продукції низки цитокінів. Ці фактори спричиняють локальне запалення, інтенсифікацію апоптозу, в результаті пошкоджуються клітини, вагітність переривається.

Визначення ролі та місця психологічної складової хронічного стресу в розвитку НВ дасть змогу вдосконалити лікувально-профілактичні технології подолання проблеми.

Мета роботи

Дослідити психологічні складові невиношування вагітності та визначити шляхи їх усунення.

Матеріали і методи дослідження

Вагітні, які взяли участь у дослідженні, перебували під спостереженням в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства

Таблиця 1. Методи корекції сприйнятого стресу та модифікації способу життя в жінок із НВ

Складова впливу	Метод корекції
Психологічна	– психотерапія індивідуальна або групова з використанням рефреймінгу та створенням керованих психічних образів; – копінг-стратегія; – психологічна саморегуляція.
Поведінкова	– рекомендації щодо організації режиму сну, праці та відпочинку; – рекомендації щодо харчового раціону; – рекомендації щодо усунення шкідливих звичок; – інструктаж із тайм-менеджменту; – усвідомлення особистої відповідальності та правомірності вимог психолога до пацієнтки; – рекреаційні заходи.
Соціальна	– рекомендації щодо виходу з соціальної ізоляції та розширення кола соціальної підтримки.

і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». Середній вік жінок – 33,4 ± 5,2 року. Згідно з дизайном дослідження вагітних поділили на групи: основна – 190 жінок із клінічними проявами загрози переривання вагітності, обтяженим репродуктивним анамнезом; контрольна – 30 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, неускладненим анамнезом.

Рівень хронічного стресу в обстежених визначали за показниками психоемоційного напруження, стану вегетативної нервової системи та ступеня активації стрес-реалізувальних систем. Скринінг-діагностику рівня хронічного стресу здійснили на підставі визначення рівня сприйнятого стресу, особистісної тривожності, астенії.

Рівень переживання стресу оцінили за Perceived Stress Scale (PSS, Cohen & Williamson, 1988) [17], за якою показник понад 32 бали відповідає високому рівню переживання стресу.

Рівень психоемоційного напруження в поточний період визначили за шкалою PSM-25 в адаптації Н. Є. Водоп'янової, де показник менше ніж 100 балів указує на психологічну адаптацію до стресових навантажень, 101–155 балів – середній рівень психоемоційного напруження, понад 155 балів – стан дезадаптації та психологічного дискомфорту [18].

Рівень особистісної та ситуативної тривожності визначили за шкалою Спілбергера–Ханіна, де показник 20–34 бали відповідає низькому, 35–45 балів – середньому, понад 45 балів – високому рівню тривожності [19].

Рівень астенічного стану оцінили за шкалою Л. Д. Малкової, що адаптована Т. Г. Чертовою за допомогою Міннесотського багатопрофільного особистісного опитувальника (MMPI), де 50 балів указує на відсутність астенії, 51–75 балів – слабку, 76–100 балів – помірну, 101–120 балів – виразну астенію [20].

Стан вегетативної нервової системи дослідили за показниками частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, зросту, ваги та віку, обчислили за допомогою індексу функціональних змін (ІФЗ) Баєвського [21]. ІФЗ менше ніж 2,6 бала вказує на задовільну адаптацію, 2,6–3,0 бала – напруження механізмів адаптації, 3,1–3,5 бала – незадовільну адаптацію, понад 3,5 бала – зрив адаптації.

Ступінь активації стрес-реалізувальних систем визначили за допомогою імуно-ферментного аналізу на підставі вимірювання базального рівня сироваткового кортизолу та концентрації кортизолу в добовій сечі.

Враховуючи, що психологічну складову можна скорегувати, у схему патогенетичного лікування НВ включили немедикаментозну стрес-протективну терапію, що є доступною, ефективною, безпечною та спрямована на обмеження надмірної стресової реакції та виношування вагітності. Залежно від лікування в межах основної групи сформували підгрупи: 1 – вагітні, яким у комплекс лікування НВ включили психотерапію (рекомендована терапія); 2 – вагітні, яким психотерапію не призначали (базова терапія).

Перший крок супроводу жінок із НВ – надання чітких рекомендацій щодо модифікації способу життя, без якої неможлива ефективна терапія стрес-індукованих розладів; медикаментозне лікування тільки сприяє скорішому відновленню порушених функцій на клітинному, органному та системному рівнях. Розрізняли психологічні, поведінкові та соціальні складові сприйнятого стресу, що потребували корекції. Методи корекції складової сприйнятого стресу та модифікації способу життя, застосовані в жінок із НВ, наведені в *таблиці 1*.

Немедикаментозні методи терапії психо-вегетативних порушень у жінок із НВ – дихальна гімнастика, прогресивна м'язова релаксація, релаксація за участю глибокого абдомінального дихання, масаж і фізіотерапевтичні процедури. Психологічна та м'язова релаксація сприяє вивільненню венозної крові, депонованої при стресовому напруженні, оптимальному енергетичному забезпеченню функцій організму в разі здатності до підтримки адаптації, відновленню процесів оксигенації.

Результати клінічних досліджень опрацювали статистично на ПК за допомогою пакета Microsoft Excel-2016 і програми BioStat з використанням сучасних методів варіаційної статистики. Для порівняння абсолютних чисел між групами дослідження застосували критерій Стьюдента з правкою Бонферроні; для порівняння в межах групи – парний критерій Стьюдента. Для аналізу відносних показників застосували метод кутового перетворення Фішера (φ). Різницю між двома показниками вважали вірогідною при $p < 0,05$ (показник вірогідності понад 95 %). Пакет досліджень схвалено комісією з медичної етики ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМНУ» (протокол № 3 від 07.06.2017 р.).

Результати

Протягом тривалого періоду невдалих репродуктивних спроб неможливість народити здорову дитину від бажаної вагітності та страх перед наступною вагітністю були потужним стресовим фактором у жінок основної групи. В анамнезі в обстежених – від 2 до 9 вагітностей; звичне невиношування діагностовано у 35,8 % жінок. Втрачали вагітність у I триместрі 76,3 % жінок, у II триместрі – 7,9 %. Позаматкова вагітність раніше була в 5,8 % жінок. Неплідних 10,6 % подружніх пар, які неодноразово намагалися завагітніти за допомогою сучасних допоміжних технологій. Передчасні пологи в анамнезі відбулись у 21,2 % жінок. Унаслідок ранніх передчасних пологів діти народилися мертвими у 100 % випадків. У результаті пізніх передчасних пологів діти народилися живими, але глибоко недоношеними та потребували тривалої реабілітації. Інваліди дитинства – 2 (5,6 %) малюки з церебральним паралічем.

Таблиця 2. Показники стресового напруження в жінок із НВ протягом вагітності залежно від психотипу та обраної терапії, M ± m, бали

Підгрупа вагітних	n	До лікування	Показник за терміном вагітності (тжн) на тлі лікування			
			до 12	13–24	25–36	37–40
A1	60	159,1 ± 2,4	131,6 ± 2,1	125,2 ± 1,8	110,8 ± 2,4	109,6 ± 2,2
A2	54	153,6 ± 2,8	144,2 ± 2,2*	138,2 ± 2,8*	124,4 ± 3,4*	135,2 ± 3,1*
B1	46	156,4 ± 2,6	128,1 ± 2,8	112,3 ± 2,1	114,2 ± 1,8	112,3 ± 2,1
B2	30	153,2 ± 3,1	146,2 ± 3,3*	124,8 ± 3,6*	120,8 ± 3,1*	126,2 ± 2,8*

*: вірогідність щодо показника 1 підгрупи – $p < 0,05$.

Таблиця 3. Показники особистісної тривожності в жінок із НВ упродовж вагітності залежно від психотипу та обраної терапії, M ± m, бали

Підгрупа вагітних	n	До лікування	Показник за терміном вагітності (тжн) на тлі лікування			
			до 12	13–24	25–36	37–40
A1	60	46,2 ± 2,2	38,4 ± 1,8	34,1 ± 1,8	30,2 ± 2,1	29,5 ± 2,9
A2	54	45,2 ± 2,8	39,6 ± 2,4	36,4 ± 2,6	35,6 ± 2,6	35,4 ± 2,9
B1	46	38,4 ± 1,8	32,4 ± 2,0	32,3 ± 2,1	30,4 ± 1,6	30,1 ± 2,2
B2	30	36,5 ± 1,9	36,2 ± 1,6	35,8 ± 1,9	34,6 ± 1,8	34,2 ± 2,6

*: вірогідність щодо показника 1 підгрупи – $p < 0,05$.

Жінки контрольної групи в повсякденному житті не зазнавали впливу потужних стресових факторів, які суттєво змінили б психологічні ознаки особистості; рівень сприйнятого стресу в них не виходив за фізіологічну межу.

У результаті дослідження у вагітних основної групи встановили високий рівень особистісної перцепції стресу за шкалою PSS – 39,8 ± 0,4 бала, у контролі – 26,2 ± 0,3 бала ($p < 0,05$).

На підставі психоаналізу в межах основної групи визначили два домінантних психотипи: А – високий рівень тривожності та низька нейропсихічна резистентність (60 % жінок); В – урівноваженість і хороша адаптивна здатність на тлі надмірного стресового навантаження (40 % жінок).

Показники стресового напруження, особистісної тривожності та астенічного стану у вагітних основної групи вивчали залежно від психотипу та обраної терапії НВ.

Рівень стресового напруження за шкалою PSM-25 у вагітних психотипів А і В до лікування відповідав стану дезадаптації та психологічного дискомфорту (*табл. 2*).

Під впливом стрес-протективної терапії у вагітних підгруп А1 і В1 показник психоемоційного напруження знизився на 31,1 % і 28,2 % відповідно; зменшення цього показника у вагітних підгруп А2 і В2 відбулося на 12,0 % і 17,6 % відповідно ($p < 0,05$). Психоемоційне напруження у вагітних підгруп А1 і В1 уже в І триместрі гестації знизилося з украй високого до середнього рівня, який зберігся до пологів.

Психоемоційне напруження повільніше зменшувалось у вагітних підгруп А2 та В2, яким стрес-протективну терапію не призначали. Показник стресового напруження в них суттєво знизився тільки наприкінці ІІ триместру гестації, коли минули так звані «критичні» терміни попередніх репродуктивних втрат і з'явилася тенденція до сприятливого виношування вагітності. Однак після 36 тижнів знову зросло психоемоційне напруження у вагітних підгрупи А2, що пов'язано з занепокоєністю щодо результату майбутніх пологів. Вагітні психотипу А у ІІ триместрі гестації перебували у стані більшого психологічного дискомфорту через попередні репродуктивні втрати в цей період, ніж жінки психотипу В.

Показники особистісної тривожності в жінок із НВ наведені в *таблиці 3*. Високий рівень особистісної тривожності – характерна ознака вагітних психотипу А; у вагітних психотипу В встановили середній рівень особистісної тривожності.

Під впливом стрес-протективної терапії суттєво знизився рівень тривожності у вагітних підгруп А1 (на 36,1 %) та В1 (на 21,6 %), зниження цього показника у вагітних підгруп А2 на (21,7 %) та підгрупи В2 (на 5,5 %) було меншим ($p < 0,05$). Після 24 тижнів гестації особистісна тривожність у вагітних підгрупи А1 і В1 на низькому рівні.

Завдяки м'якій анксіолітичній дії дидрогестерону [22], прийманню новопаситу та модифікації способу життя знизився рівень тривожності у вагітних підгруп А2 та В2. Як показали результати дослідження, для досягнення адекватного лікувального ефекту недостатньо призначати тільки базову терапію НВ.

Вагітні психотипу А до початку лікування перебували у вираженому астенічному стані; вагітні психотипу В – у стані помірної астенії. Застосування стрес-протективної терапії суттєво знизило рівень астенії у вагітних підгруп А1 (на 38,8 %) і В1 (на 22,3 %), на відміну від динаміки показника у вагітних підгруп А2 (на 17,2 %) і В2 (на 8,95 %) ($p < 0,05$) (*табл. 4*). У пацієнток підгрупи В1 спостерігали миттєвий ефект від терапії. У вагітних підгрупи А1 рівень астенії знижувався повільно та тільки після 24 тижнів досяг низьких значень.

Перший лікувальний ефект стрес-протективної терапії – поліпшення загального стану вагітної, відновлення працездатності та гарний настрій, що сприяло зниженню відчуття страху та тривожності, позитивному настрою на збереження вагітності.

За індексом функціональних змін Баєвського хронічна гіперактивація стрес-реалізувальних систем у 42 (55,3 %) жінок із НВ визначена як напружена адаптація; у 6 (7,9 %) – як незадовільна адаптація. Стан вегетативних функцій у 76,5 % жінок групи контролю оцінили як задовільну адаптацію, в решти – помірне напруження механізмів адаптації. На перебування стрес-реалізувальних систем у стані хронічного напруження вказує високий рівень базального сироваткового кортизолу та підвищена екскреція кортизолу з сечею у вагітних основної групи щодо контрольної ($p < 0,05$) (*табл. 5*).

Таблиця 4. Показники астенізації в жінок із НВ упродовж вагітності залежно від психотипу та обраної терапії, M ± m, бали

Підгрупа вагітних	n	До лікування	Значення показника за терміном вагітності (тжн) на тлі лікування			
			до 12	13–24	25–36	37–40
A1	60	108,4 ± 1,4	84,5 ± 2,9	76,2 ± 2,4	68,2 ± 2,2	66,3 ± 2,5
A2	54	104,6 ± 1,6	100,4 ± 2,4*	88,6 ± 3,4*	88,4 ± 2,4*	86,6 ± 3,1*
B1	46	78,4 ± 1,9	72,2 ± 1,8	65,1 ± 2,1	64,4 ± 2,2	60,9 ± 1,8
B2	30	82,6 ± 1,3	79,6 ± 1,5*	76,2 ± 2,4*	75,8 ± 1,4*	75,2 ± 1,8*

*: вірогідність щодо показника 1 підгрупи – $p < 0,05$.

Таблиця 5. Показники хронічного стресу в обстежених, M ± m

Група жінок	n	Рівень сприйнятого стресу, бали	Рівень кортизолу	
			у сироватці, нмоль/л	у добовій сечі, нмоль/доба
Основна	76	155,6 ± 2,7*	345,8 ± 6,1*	283,7 ± 2,7*
Контрольна	30	109,36 ± 2,9	284,4 ± 4,3	136,4 ± 9,04

*: вірогідність щодо показника контролю – $p < 0,05$.

Таблиця 6. Якісні показники завершення вагітності в обстежених, абс. ч. (%)

Варіанти завершення вагітності	Підгрупа жінок		Різниця
	1 (n = 80)	2 (n = 73)	
Строкові пологи	75 (93,8 %)*	45 (61,6 %)	(+32,2 %)
Передчасні пологи	4 (5,0 %)*	12 (16,4 %)	(-11,4 %)
Мимовільні викидні:	1 (1,25 %)*	9 (12,3 %)	(-11,1 %)
- у I триместрі;	1 (1,25 %)*	7 (9,6 %)	(-8,35 %)
- у II вагітності	–	2 (2,7 %)	(-2,7 %)
Завмерла вагітність	–	7 (9,64 %)	(-9,6 %)

*: вірогідність щодо показника 2 підгрупи – $p < 0,05$.

Отже, виявили статистично значущі відмінності за показниками груп дослідження, що вказують на визначну роль психологічних факторів у розвитку НВ. Для подолання психологічної складової сприйняття стресу вагітним основної групи у комплекс патогенетичного лікування НВ включили курс індивідуальної психотерапії з залученням спеціаліста-психолога. Мета психокорекції полягала в розширенні адаптаційного потенціалу, підвищенні нервово-психічної стійкості, формуванні позитивної орієнтації на вагітність і материнство. Перевагу рекомендованої терапії НВ над базовою чітко підтвердили якісні показники завершення вагітності в жінок основної групи (*табл. 6*).

Застосування індивідуальної психологічної корекції в комплексі патогенетичної терапії НВ дало змогу знизити частоту передчасного переривання вагітності за різними нозологіями на понад 11 %.

Обговорення

Невиношування вагітності – універсальна інтегрована відповідь жіночого організму на будь-яке виразне порушення стану здоров'я вагітної та плода, пов'язане з дією екзогенних або ендогенних факторів. Широкий спектр сучасної патогенетичної терапії НВ – наукове досягнення останніх років [1–6,22]. Утім іноді медикаментозної терапії недостатньо.

Якщо розглядати вагітність як ситуацію, що призвела до особистісних змін і формування нового стану, можна визначити нову психологічну структуру – внутрішню картину вагітності, що відбиває радикальні тілесні, емоційні зміни та їхнє сприйняття [9,10,12,20]. Психоемоційний стан жінки істотно впливає на перебіг вагітності та її результат. Звичне НВ – сильний стресовий стан і фактор фрустрації. Неможливість народити здорову дитину від бажаної вагітності викликає страх перед наступною вагітністю. У результаті накопичення негативних переживань у жінок із НВ формуються патопсихологічний профіль і відповідна поведінка: підвищується тривожність, прогресує іпохондрія, знижується настрій і нервово-психічна стійкість. Від психологічної характеристики особистості, функціонування системи гормональної регуляції та тривалості стресового впливу залежить сила стрес-індукованих розладів. Так, у вагітних основної групи, які відчували психологічний дистрес протягом тривалого часу невдалих репродуктивних спроб, встановили високий рівень особистісної перцепції стресу – 39,8 ± 0,4 бала за шкалою PSS.

Репродуктивна система жінки не бере безпосередню участь у стрес-реакції, але під час стресу зазнає пошкодження, як і весь організм. Стрес-реакція незалежно від причини має загальний патерн: є неспецифічною адаптивною реакцією організму, що супроводжується істотним напруженням стрес-реалізувальних систем (симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової), які координують гомеостаз і зміни його внутрішнього середовища. Дефіцит стрес-лімітувальних механізмів сприяє переходу еустресу в дистрес із розвитком патологічного процесу. Наслідок тривалого психологічного дистресу – висока особистісна тривожність, яку пояснює хвилювання щодо успішності нової вагітності та турбота про здоров'я майбутньої дитини.

На підставі психоаналізу в межах основної групи визначили два домінантних психотипи: А – жінки з високим рівнем тривожності та низькою нейропсихічною резистентністю (60 %); В – урівноважені жінки з

хорошими адаптивними здібностями, але надмірним стресовим навантаженням (40 %). Рівень тривожності безпосередньо впливає на викид стрес-реалізувальних гормонів та активацію симпато-адреналової системи [10,16]. Висока тривожність, що є особистісною рисою вагітних психотипу А, може бути причиною їхньої дезадаптації. Ситуативна тривожність як фізіологічна реакція на стрес, що має надмірні прояви, також може бути причиною дезадаптації у вагітних психотипу А. Середній рівень особистісної тривожності визначили у вагітних психотипу В.

Встановили, що рівень психоемоційного напруження за шкалою PSM-25 у вагітних психотипу А та В відповідає стану дезадаптації та психологічного дискомфорту; це корелює з об'єктивними маркерами активації стрес-реалізувальних систем [10,16,18]. Вагітні психотипу А у другому триместрі гестації перебували у стані найбільшого психологічного дискомфорту, що пов'язано з попередніми репродуктивними втратами в цей період. Надмірну астенію нервової системи виявили у вагітних психотипу А; помірний астенічний стан – у вагітних психотипу В.

Вищим інтегративним центром стрес-реалізувальних систем вважають гіпоталамус і гіпофіз, які контролюють гормональний гемостаз. Хронічну гіперактивацію стрес-реалізувальних систем у 55,3 % жінок із НВ оцінили як напруження механізмів адаптації; у 7,9 % жінок – незадовільна адаптація. На перебування стрес-реалізувальних систем у стані хронічного напруження у вагітних основної групи вказує високий уміст базального сироваткового кортизолу та підвищена екскреція кортизолу з сечею. Внутрішні стратегії поведінки вагітних із репродуктивними втратами в анамнезі виснажують механізми адаптації та негативно впливають на центральну регуляцію функціями організму, зокрема репродуктивну, внаслідок чого запускається хибне коло переривання вагітності. Формування фізіологічної домінанти вагітності та її психологічного компонента на рівні нейрон-гормонально-імунної відповіді у жінок із НВ – фактор вдалого подолання критичних етапів вагітності та розвитку плода. Доцільно використовувати немедикаментозну стрес-протективну терапію в комплексі лікувальних заходів, спрямованих на виношування вагітності. Основним саногенним механізмом дії антистресової терапії є відновлення міжсистемної регуляції та активності вегетативних відділів нервової системи для нормалізації периферичного кровообігу та тканинного дихання. Мета психокорекції – розширення адаптаційного потенціалу, підвищення нервово-психічної стійкості, формування позитивної орієнтації на вагітність і материнство.

Переваги комплексної терапії НВ (1) перед базовою (2):

– зниження психоемоційного напруження у вагітних підгрупи А1 із різницею в 2,6 раза та у вагітних підгрупи В1 в 1,6 раза щодо відповідного показника вагітних підгруп А2 і В2 ($p < 0,05$). Психоемоційне напруження у вагітних підгруп А1 і В1 знизилося з украй високого до середнього рівня, який зберігся до пологів;

– суттєве зниження тривожності у вагітних підгрупи А1 із різницею в 1,7 раза та у вагітних підгрупи В1 у 3,9 раза проти показника вагітних підгруп А2 і В2 ($p < 0,05$). Після 24 тижнів гестації особистісна тривожність у вагітних підгруп А1 і В1 була на низькому рівні;

– суттєве зниження рівня астенії у вагітних підгрупи А1 із різницею у 2,3 раза та у вагітних підгрупи В1 у 2,5 раза щодо показника вагітних підгрупи А2 і В2 ($p < 0,05$). У пацієнток підгрупи В1 спостерігали миттєвий ефект від терапії. У вагітних підгрупи А1 рівень астенії знижувався повільно і тільки після 24 тижнів досяг низьких значень;

– зниження частоти передчасного переривання вагітності за різними нозологіями на понад 11 %.

Отже, усвідомлення негативного впливу певних рис власного характеру за допомогою психологічних прийомів дає змогу істотно знизити рівень стресу та досягти гармонійних міжособистісних стосунків. Опанування ефективних проблемно-орієнтованих стратегій поведінки, відмова від емоційно-орієнтованих стратегій дає можливість жінкам бути спокійнішими й більш стресостійкими. Індивідуальна стрес-протективна терапія в комплексі з патогенетичною терапією НВ знижує стресову напруженість, особистісну тривожність, рівень астенізації, поліпшує загальне самопочуття та настрій, налаштовує на виношування вагітності, а отже зменшення симптомів загрози переривання у критичні періоди вагітності, зменшення судинних розладів і перинатальних втрат.

Висновки

1. Високий рівень особистісної перцепції стресу, тривожності та астенії – психологічна складова невиношування вагітності..

2. Визначили 2 типи порушень психосоціальної адаптації при НВ: високотривожні з низькою нейропсихічною резистентністю та врівноважені з хорошою адаптивною здатністю, але надмірним стресовим навантаженням.

3. Стрес-протективна терапія в комплексі з патогенетичною терапією НВ покращує наслідки вагітності для матері та плода.

4. Доцільна прегравідарна підготовка за участю психолога в жінок із репродуктивними втратами в анамнезі для подолання психологічної складової сприйняття стресу, розширення адаптаційного потенціалу, підвищення нервово-психічної стійкості, формування позитивної орієнтації на вагітність і материнство.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження можуть бути внеском у розроблення індивідуальних підходів щодо реабілітації подружніх пар, заходів запобігання репродуктивним утратам.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»: «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок із невиношуванням з урахуванням паспорта плаценти», № держреєстрації 0118U000039.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2020
Після доопрацювання / Revised: 08.09.2020
Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

Відомості про авторів:
Живецька-Денисова А. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-8418-5740
Ткаченко В. Б., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-6622-9324
Воробйова І. І., д-р мед. наук, керівник відділення наукових проблем невиношування вагітності, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-6836-5845

Information about authors:
Zhyvetska-Denysova A. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Tkachenko V. B., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Scientific Problems of Miscarriage, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Vorobiova I. I., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Scientific Problems of Miscarriage SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:
Живецкая-Денисова А. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Ткаченко В. Б., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Воробьёва И. И., д-р мед. наук, руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

[1] Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко, Н. В. Рудакова. *Перинатология и педиатрия*. 2017. № 2. С. 91-98. https://doi.org/10.15574/pp.2017.70.91
[2] Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури) / І. І. Воробйова та ін. *Здоровье женщины*. 2017. № 3. С. 113-117.
[3] Аганезов С. С., Аганезова Н. В. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 4. С. 62-68.
[4] Чечуга С. Б., Ночвина Е. А., Сали Гамарелдин Абдалла. Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью. *Здоровье женщины*. 2012. № 5. С. 80-85.
[5] Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання (методичні рекомендації) / І. І. Воробйова та ін. Київ. 2016. 36 с.
[6] Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения / С. И. Михалевич, А. Н. Гришкевич, Т. В. Марковская, Л. Г. Гракович. *Медицинские новости*. 2012. № 2. С. 12-18.
[7] Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури) / А. А. Живецька-Денисова та ін. *Здоровье женщины*. 2019. № 3. С. 101-106.
[8] Патология плаценты (современные аспекты) / под ред. Ю. Г. Антипкина, Т. Д. Задорожной, О. И. Парницкой. Киев : ООО «Атопол», 2016. 128 с.
[9] Особенности качества жизни во взаимосвязи с показателями психоэмоционального состояния женщин на каждом триместре беременности / Л. А. Агаркова и др. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2016. № 4. С. 108-119. https://doi.org/10.21603/2078-8975-2016-4-108-119
[10] Шкуротенко О. С., Коваленко Н. П. Алекситимия в период беременности как механизм психологической защиты. *Вестник психотерапии*. 2016. № 59. С. 75-86.
[11] Особливості впливу деяких психологічних характеристик на формування пізніх акушерських ускладнень / В. Б. Ткаченко, І. І. Воробйова, А. Г. Коломійцева, Т. С. Черненко. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2012. Т. 2. № 4. С. 69-74.
[12] Коренєва Ю. Психологічне ставлення до материнства й ускладнені психостани вагітної жінки: теоретико-емпіричний аналіз проблеми. *Психологічні перспективи*. 2018. № 32. С. 149-161. https://doi.org/10.29038/2227-1376-2018-32-149-161
[13] Куприянова И. Е., Ефанова Т. С., Захаров Р. И. Психотерапевтическая коррекция и реабилитация нарушений психического здоровья у беременных с угрозой невынашивания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014. Т. 6. № 4. С. 46-50. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-46-50
[14] Роль психологической реабилитации в ведении беременности у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / А. М. Торчинов, Г. Г. Филиппова, В. А. Цаголов, Е. В. Юрина. *Проблемы репродукции*. 2015. № 21. С. 132-136. https://doi.org/10.17116/repro2015215132-136
[15] Оценка психологического статуса у беременных с невынашиванием беременности / З. М. Тагирова, М. М. Умаханова, Г. Г. Филиппова, М. М. Цидаева. *Проблемы репродукции*. 2018. № 2. С. 108-111. https://doi.org/10.17116/repro2018242108-111
[16] Chrousos G. P. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009. Vol. 5. Issue 7. P. 374-381. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106
[17] Cohen S., Williamson G. M. Perceived Stress in a Probability Sample of the United States / eds. S. Spacapan, S. Oskamp. *The social psychology of health*. Claremont Symposium on Applied Social Psychology. Newbury Park, CA : Sage, 1988. P. 31-67.
[18] Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб. : Питер, 2009. 336 с.
[19] Диагностика эмоционально-нравственного развития / Сост. и ред. И. Б. Дерманова. СПб. : Речь, 2002. 171 с.
[20] Малкина-Пых И. Г. Психосоматика : новейший справочник. Москва : «Эксмо», 2003. 928 с.
[21] Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. Москва : Медицина, 1997. 234 с.
[22] Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский Совет*. 2020. № 3. С. 74-77. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77

References

[1] Zhivetskaya-Denisova, A. A., Vorobyova, I. I., Tkachenko, V. B., & Rudakova, N. V. (2017). Nevynoshuvannia vahitnosti: suchasni pidkhody do diahnostyky, profilaktyky ta likuvannia [Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment]. *Perinatologiya i pediatriya*, (2), 91-98. https://doi.org/10.15574/pp.2017.70.91 [in Ukrainian].
[2] Vorobyova, I. I., Zhivetskaya-Denisova, A. A., Tkachenko, V. B., Rudakova, N. V., & Tolkach, S. M. (2017). Nevynoshuvannia vahitnosti: suchasni pohliady na problemu (ohliad literatury) [Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (3), 113-117. [in Ukrainian].
[3] Aganezov, S. S., & Aganezova, N. V. (2015). Vozmozhnosti snizheniya riska prezhdevremennyh rodov s pozicii dokazatelnoj mediciny [Possibilities for reducing the risk of preterm birth in the context of evidence-based medicine]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (4), 62-68. [in Russian].
[4] Chechuga, S. B., Nochvina, E. A., & Abdallah Sali. (2012). Patogeneticheskaya terapiya nevynashivaniya beremennosti u zhenshchin s gipergomotsisteinemiei i gestagennoi nedostatochnost'yu [Pathogenetic therapy of miscarriage in women withhyperhomocysteinemia and progestogen deficiency]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (5), 80-85. [in Ukrainian].
[5] Vorobiova, I. I., Skrypchenko, N. Ya., Livshyts, L. A., Zhyvetska-Denysova, A. A., Pysarieva, S. P., Tkachenko, V. B., Rudakova, N. V., Tolkach, S. M., & Chernenko, T. S. (2016). *Imuno-henetychni pidkhody do diahnostyky nevynoshuvannia vahitnosti yak multyfaktorialnoho zakhvoriuvannia (metodychni rekomendatsii) [Immuno-genetic approaches to the diagnosis of miscarriage as a multifactorial illness (guidelines)].* Kyiv. [in Ukrainian].

[6] Mihalevich, S. I., Hryshkevich, A. N., Markovskaya, T. V., & Grakovich, L. G. (2012). Privychnoe nevynashivanie beremennosti: sotsial'naya problema, meditsinskie resheniya. [Habitual miscarriage of pregnancy: social problem, medical decisions]. *Meditsinskie novosti*, (2), 12-18. [in Russian].
[7] Zhivetskaya-Denisova, A. A., Vorobyova, I. I., Tkachenko, V. B., Podolskyi, V. V., & Tykha, V. G. (2019). Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (Ohliad literatury) [Placenta – mirror of pregnancy (Literature review)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (3), 101-106.
[8] Antipkin, Yu. G., Zadorozhnaya, T. D., & Parnitskaya, O. I. (Eds.). (2016). *Patologiya platsenty (sovremennye aspekty) [Pathology of placenta: modern aspects]*. OOO «Atopol». [in Russian].
[9] Agarkova, L. A., Buharina, I. Yu., Ulianich, A. L., Bershkova, E. M., & Tolmachev, I. V. (2016). Osobennosti kachestva zhizni vo vzaimosvyazi s pokazatelyami psikhoemotsional'nogo sostoyaniya zhenshchin na kazhdom trimestre beremennosti [Features of quality of life interrelated with indicators of psychoemotional state of women in the period of every trimestre of pregnancy]. *Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*, (4), 108-119. https://doi.org/10.21603/2078-8975-2016-4-108-119 [in Russian].
[10] Shkurotenko, O. S., & Kovalenko, N. P. (2016). Aleksitimiya v period beremennosti kak mekhanizm psikhologicheskoi zashchity [Aleksitimiya during pregnancy, as the mechanism of psychological protection]. *Vestnik psikhoterapii*, (59), 75-86. [in Russian].
[11] Tkachenko, V., Vorobieva, I., Kolomiytseva, K., & Chernenko, T. (2012). Osoblyvosti vplyvu deiakykh psykholohichnykh kharakterystyk na formuvannia piznikh akusherskykh uskladnen [Effects of some psychological characteristics on formation of late obstetrical complications]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna, 2*(4), 69-74. [in Ukrainian].
[12] Koreneva, J. (2018). Psykholohichne stavlennia do materynstva y uskladneni psykhostany vahitnoi zhinky: teoretyko-empirychnyi analiz problemy [Psychological Attitude to Maternity and Complicated Mental States of a Pregnant Woman: Theoretical and Empirical Analysis of the Problem]. *Psykholohichni perspektyvy*, (32), 149-161. https://doi.org/10.29038/2227-1376-2018-32-149-161 [in Ukrainian].
[13] Kupriyanova, I. E., Efanova, T. S., & Zakharov, R. I. (2014). Psikhoterapevticheskaya korrektsiya i reabilitatsiya narushenii psikhicheskogo zdorov'ya u beremennykh s ugrozoi nevynashivaniya [Psychotherapeutic correction and rehabilitation of mental disorders in pregnant women with threatened miscarriage]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika, 6*(4), 46-50. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-46-50 [in Russian].
[14] Torchinov, A. M., Filippova, G. G., Tsagolov, V. A., & Yurina, E. V. (2015). Rol' psikhologicheskoi reabilitatsii v vedenii beremennosti u zhenshchin s nerazvivayushcheisya beremennost'yu v anamneze [The role of psychological rehabilitation in the management of pregnant women with the missed abortion history]. *Problemy reproduktsii*, (21), 132-136. https://doi.org/10.17116/repro2015215132-136 [in Russian].
[15] Tagirova, Z. M., Umahanova, M. M., Philippova, G. G., & Tzidaeva, M. M. (2018). Otsenka psikhologicheskogo statusa u beremennykh s nevynashivaniem beremennosti [Assessment of the psychological status of pregnant women with miscarriage]. *Problemy reproduktsii*, (2), 108-111. https://doi.org/10.17116/repro2018242108-111 [in Russian].
[16] Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology, 5*(7), 374-381. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106
[17] Cohen, S., & Williamson, G. M. (1988). Perceived Stress in a Probability Sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.), *The social psychology of health*. Claremont Symposium on Applied Social Psychology (pp. 31-67). Sage.
[18] Vodop'yanova, N. E. (2009). *Psikhodiagnostika stressa [Psychodiagnostics of Stress]*. Piter. [in Russian].
[19] Dermanova, I. B. (Ed.). (2002). *Diagnostika emotsional'no-nravstvennogo razvitiya [Diagnostic of emotional and moral development]*. Rech'. [in Russian].
[20] Malkina-Pykh, I. G. (2003). *Psikhosomatika : noveishii spravochnik [Psychosomatics: the latest guide]*. Eksmo. [in Russian].
[21] Baevskii, R. M., & Berseneva, A. P. (1997). *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevanii [Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases]*. Moscow. [in Russian].
[22] Polushkina, E. S., & Shmakov, R. G. (2020). Rol' didrogesterona v privychnom nevynashivanii beremennosti [The role of dydrogesterone in habitual miscarriage]. *Meditsinskii Sovet*, (3), 74-77. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77 [in Russian].

UDC 616.441-008.64-07:616.153:577.175.44]-053.1
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.226870

Assessment of the iodine deficiency severity in the population by serum thyrotropin levels in newborns

T. V. Sorokman*[A-F], M. I. Bachu[B,C,D], O. V. Makarova[B,C], N. O. Popeliuk[C,E]

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 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: pregnant, newborns, children, thyrotropin, iodine, level, goiter.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 356-362

***E-mail:** t.sorokman@gmail.com

The problem of iodine deficiency (ID) and its adverse effects on the Ukrainian population, especially on children, pregnant and lactating women, does not lose its relevance.

The aim. To assess the state of iodine status of the Northern Bukovina population by the level of thyrotropin (TSH) in newborns during the years 2015–2020.

Methods. Selective screening analysis to determine the serum level of TSH in newborns during 2015–2020 (a total of 47888 results), median ioduria and survey among pregnant women, determination of urinary iodine, ultrasonographic and hormonal profiles of 199 prepubertal children living in Northern Bukovina were performed.

Results. During the analyzed period, there was a positive trend: the median ioduria in pregnant women increased from 89.8 μg/l in 2015 to 140.1 μg/l in 2020, the level of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l decreased to 5 % in 2020 ($P < 0.001$), there was an upward trend in the median ioduria among prepubertal children (60.4 ± 9.3 μg/l). The frequency of goiter was different and accounted for 25.3 % among children living in the mountainous area and it was much lower among children living in the plain areas and in Chernivtsi (15.6 % and 13.1 %, respectively, $P < 0.05$). Thyromegaly among children of the reference group occurred in 15.1 %. 12.3 % of children were characterized by TSH in the range of age standards, which were shifted towards its increase (4.23–5.00 μIU/l).

Conclusions. The increase in the median ioduria and the decrease in the frequency of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l on the background of iodine supply has been found in the pregnant population. The indicator of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l can be used to assess iodine deficiency only in the population of pregnant women.

Ключові слова: вагітні, новонароджені, діти, йод, тиреотропний гормон, зоб.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 356-362

Оцінювання тяжкості йодної недостатності в популяції за рівнем тиреотропного гормона у крові новонароджених

Т. В. Сорокман, М. І. Бачу, О. В. Макарова, Н. О. Попелюк

Проблема йодного дефіциту (ЙД) і його несприятливих наслідків для населення України, особливо для дітей, вагітних і жінок, які годують, не втрачає актуальності.

Мета роботи – оцінити стан йодного забезпечення населення Північної Буковини за рівнем тиреотропного гормона у крові новонароджених упродовж 2015–2020 рр.

Матеріали та методи. Здійснили аналіз селективного скринінгу з визначенням рівня тиреотропного гормона (ТТГ) у крові новонароджених протягом 2015–2020 рр. (загалом 47 888 результатів), медіани йодурії у вагітних жінок, а також анкетування, ультрасонографічне та гормонометричне дослідження 199 дітей передпубертатного віку, які проживають на території Північної Буковини.

Результати. Протягом аналізованого періоду спостерігали позитивну динаміку: медіана йодурії у вагітних жінок зросла з 89,8 мкг/л у 2015 р. до 140,1 мкг/л у 2020 р., рівень неонатальної гіпертиреотропінемії понад 5 мкОД/л знизився до 5 % у 2020 р. ($p < 0,001$); виявили тенденцію до підвищення медіани йодурії в дітей передпубертатного віку (60,4 ± 9,3 мкг/л). Частота зоба різна та становить 25,3 % у дітей, які проживають у гірській зоні; значно нижча частота зоба в дітей, які живуть на рівнинній зоні та в м. Чернівцях, – 15,6 % і 13,1 % відповідно, $p < 0,05$. Тиреомегалія в дітей референтної групи зафіксована в 15,1 % випадків. У 12,3 % дітей показники ТТГ відповідають віковій нормі, зміщені в бік підвищення (4,23–5,00 мкОД/л).

Висновки. Встановили підвищення показників медіани йодурії у вагітних і зниження частоти неонатальної гіпертиреотропінемії понад 5 мкМО/л на тлі забезпечення йодом популяції вагітних. Індикатор неонатальної гіпертиреотропінемії понад 5 мкМО/л можна використовувати для оцінювання йододефіциту тільки у вагітних жінок.

Оценка тяжести йодной недостаточности в популяции по уровню тиреотропного гормона в крови новорожденных

Т. В. Сорокман, М. И. Бачу, Е. В. Макарова, Н. А. Попелюк

Проблема йодного дефицита (ЙД) и его неблагоприятных последствий для населения Украины, особенно для детей, беременных и кормящих женщин, не теряет актуальности.

Цель работы – оценить состояние йодного обеспечения населения Северной Буковины по уровню тиреотропного гормона в крови новорожденных в течение 2015–2020 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ селективного скрининга с определением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови новорожденных детей на протяжении 2015–2020 гг. (всего 47 888 результатов), медианы йодурии у беременных женщин, а также анкетирование, ультрасонографическое и гормонометрическое исследование 199 детей препубертатного возраста, проживающих на территории Северной Буковины.

Результаты. В течение анализируемого периода наблюдали положительную динамику: медиана экскреции йода у беременных женщин выросла с 89,8 мкг/л в 2015 г. до 140,1 мкг/л в 2020 г., уровень неонатальной гипертиреотропинемии выше 5 МКОД/л снизился до 5 % в 2020 г. ($p < 0,001$); отмечена тенденция к повышению медианы йодурии у детей препубертатного возраста (60,4 ± 9,3 мкг/л). Частота зоба разная и составляет 25,3 % у детей, проживающих в горной зоне; значительно ниже частота зоба у детей, проживающих на равнинной зоне и в г. Черновцы, –15,6 % и 13,1 % соответственно, $p < 0,05$. Тиреомегалия у детей референтной группы диагностирована в 15,1 % случаев. У 12,3 % детей показатели ТТГ отвечают возрастной норме, смещены в сторону его повышения (4,23–5,00 МКОД/л).

Выводы. Установлено повышение показателей медианы йодурии у беременных и снижение частоты неонатальной гипертиреотропинемии выше 5 мкМО/л на фоне обеспечения йодом популяции беременных. Индикатор неонатальной гипертиреотропинемии выше 5 мкМО/л можно использовать для оценки йододефицита только у беременных женщин.

Ключевые слова: беременные, новорожденные, дети, йод, тиреотропный гормон, зоб.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 356-362

The problem of iodine deficiency (ID) and its adverse effects on the Ukrainian population, especially on children, adolescents, pregnant and lactating women, is still relevant [1]. Iodine is an important micronutrient necessary for the normal functioning of the thyroid gland, growth and development. Sub-optimal iodine intake causes inadequate secretion of thyroid hormones, which leads to a spectrum of adverse outcomes, collectively referred to as iodine deficiency disorders (IDD) [2]. The most detrimental effects of IDD are observed in the antenatal period and during the first two years of life [3]. Severe iodine deficiency during this period increases the risk of stillbirth, birth defects, perinatal and infant mortality and impairs physical and cognitive development. Brain damage to the fetus and young children is often irreversible, causing mental retardation and reduced school performance [4]. The term IDD was introduced by the World Health Organization (WHO) in 1983. It has become clear that iodine deficiency causes not only thyroid disease, but also many other disorders caused by lack of thyroid regulation [5]. Iodine deficiency in the environment has been reported in large areas of the earth [6,7]. The iodine deficient territories in the world are in all continents [8–11]. In 1985, the International Council for the Control of Iodine Deficiency Diseases (ICCIDD) was established, which works closely with the WHO and the UNICEF. In 1990, IDD was recognized as an important medical and social problem in 118 countries (WHO/UNICEF/ICCIDD), and a historic resolution called for the elimination of iodine deficiency as a public health problem by 2000 [8]. To eliminate the iodine deficiency in Ukraine, the orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 58 dated May 24, 2001 "On introduction of priority measures to overcome iodine deficiency in the population of Ukraine" and No. 67 dated October 25 of the same year "On additional measures to overcome iodine deficiency in the population of Ukraine", and the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated September 26, 2002 "About the statement of the State Program for prevention of iodine insufficiency in the population during 2002–2005" were issued [9]. An important area of this program was the need to monitor iodine supply in all regions of Ukraine. A study on urinary iodine excretion showed generally low degree of iodine deficiency (median ioduria – 90.1 μg/l) in Ukraine between 2002–2003 [10]. However, significant differences were found for various clusters (settlements). In particular, the region of Northern Bukovina, which is geographically divided into plain and mountainous zones, belongs to the areas with mild (plain zone) and medium (mountainous zone) degree of iodine deficiency. A large-scale national study of iodine deficiency in 2001–2003, which covered all regions of Ukraine, found that there have been significant positive changes in improving the iodine supply among the population. However, the problem of the prophylactic measures for IDD remains unresolved in Ukraine generally. To date, Ukraine lacks a legal framework for the organization of mass iodine prophylaxis by general iodization of table salt, which does not allow achieving a significant reduction in iodine deficiency diseases in children and adults. In recent years, high-risk groups of IDD have been identified (pregnant women, breast-feeding mothers, children of the first two years of life), for whom insufficient iodine intake is especially dangerous due to the possibility of irreversible brain disorders development in a child. For these categories of the population, additional iodine medication intake is obligatory [11]. Since the child's brain and cognitive functions develop most intensively in the first years after birth, pediatricians should competently plan the tactics of postnatal iodine prophylaxis for all young children without exception. In order to assess the degree of iodine deficiency in new socio-economic conditions in Ukraine, in particular in Northern Bukovina, the problem of iodine supply must be addressed according to the WHO criteria, especially the level of neonatal hyperthyrotropinemia (above 5 μIU/l) and goiter in children groups.

Aim

To assess the state of iodine status of the Northern Bukovina population by the level of thyrotropin (TSH) in newborns during the years 2015–2020.

Materials and methods

An analysis of selective screening to determine the blood level of TSH in newborns during 2015–2020 (a total of 47888 results) was performed. To determine the correlations, the results of medical and biological monitoring during this period were used (frequency of iodine-deficient goitre and median ioduria in prepubertal children). For this purpose, a survey, ultrasonographic and hormonal study among 199 prepubertal children living in Northern Bukovina (100

Table 1. The number of studies to determine the level of in newborns

Indicator	Years					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Number of tests (total = 7888)	8401	8990	8600	8111	7102	6684
% TSH >5 mIU/L	33.4	31.5	18.6	9.2	7.8	5.0

Table 2. The content of thyrotropin and thyroid hormones in the peripheral blood of prepubertal children

Indicators	Sex	
	Boys (M ± m), n = 68	Girls (M ± m), n = 131
TSH (mIU/l)	2.23 ± 0.27	3.04 ± 0.15
T_3 (nmol/l)	1.55 ± 0.19	1.71 ± 0.16
T_4 (mIU/l)	89.04 ± 8.73	95.44 ± 6.73
T_3/T_4	0.013 ± 0.003	0.014 ± 0.002
TSH/T_4	0.023 ± 0.004	0.022 ± 0.005

children from the zone of mild iodine deficiency and 99 children from the zone of moderate iodine deficiency) were conducted. Inclusion criteria to enroll prepubertal children in the study: residence in Northern Bukovina from birth, prepubertal age, no diseases of the endocrine system, no use of iodine and thyroid hormones. Exclusion criteria from the study: moving to another place of residence, other thyroid diseases.

Determination of TSH levels in newborns was performed on the 4th day using a test kit for quantitative determination of TSH in samples of dry blood spots on filter paper (Neonatal hTSH EIA, 960 wells, Neonatal Card (903 Body Fluid Collection Paper) manufactured by Ani Labsystems Ltd. Oy (Vantaa, Finland). Assessment of the morphofunctional state of the thyroid gland in children before puberty was performed according to the indicators of visual-manual examination and ultrasound examination (USE) on the Scanner – 100 using a linear sensor with a frequency of 7.5 MHz. According to the parameters obtained via USE, the volume of each thyroid lobe was calculated by the formula: maximum thickness /cm/ × width /cm/ × length /cm/ × 0.478 and compared with the recommended standards of thyroid volumes obtained during the examination of children in iodine-supplied regions of Europe, taking into account age, sex and body area.

The functional state of the pituitary-thyroid system was assessed by clinical symptoms using screening integrated tables, as well as standard kits for RIA T_3-"rio-T_3-PG, T_4-"rio-T_4-PG, (Belarus); the concentration of TSH was determined by standard test kits (Mallinckrodt, Germany). Blood sampling for hormonal examination was implemented using venipuncture of the ulnar vein. Sample counting and result processing were performed using an automatic counter with a microprocessor and computer data processing.

Taking into account that the concentration of iodine in a single portion of urine is well correlated with the level of iodine in daily urine, we took children urine into test tubes of 5 ml of urine at a time. The iodine concentration was determined by cerium-arsenite method with wet ashing of the samples. Based on the data obtained, the median ioduria was calculated, which was expressed in μg of iodine per 1 liter of urine.

The results obtained were processed by the method of statistical variation and correlation analysis. Statistical processing included the calculation of the arithmetic mean for each indicator (M), the standard deviation (σ). The statistical significance of the results was evaluated via determining the mean error of the arithmetic mean (m), the significance of differences in the mean values – by t-Studen's test. A computer program "Biostat" was used for statistical processing.

Results

The survey-based results showed that the proportion of families using iodized salt in food was only about 20 % in Ukraine, the prevalence of endemic goiter among schoolchildren remained high and averaged 41 %, reaching 70 % in some regions. In the structure of thyroid pathology in the population of our country, IDD occupied a leading position – 95 % among children. As the main goal of iodine prophylaxis in childhood, the majority (69.4 %) of children chose the prevention of thyroid disease. Only 25 (12.5 %) children correctly indicated the priority task of adequate iodine consumption – prevention of mental deficiency. The study found that the median ioduria in pregnant women did not reach 150 μg/l recommended by the WHO for this population, but during the analyzed period there was a positive trend, as evidenced by the improvement in the median ioduria, which increased from 89.8 μg/l in 2015 to 140.1 μg/l in 2020 (*Fig. 1*). Determination of TSH levels on the 4th day after birth was performed in 47888 cases (*Table 1*).

The level of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l averaged 18.3 %. In the process of screening, there was a statistically significant decrease in the frequency of neonatal TSH above 5 μIU/l to 5 % in 2020 ($P < 0.001$) characterizing the whole region of Northern Bukovina as the area with mild ID. However, when distributed relative to living in the mountainous or plain area, neonatal TSH levels above 5 μIU/l were distributed as follows (*Fig. 2*): in the mountainous area, the number of these cases decreased from 38.8 % in 2015 to 19.6 % in 2020, while in the plains – from 32.6 % in 2015 to 17.2 %. Therefore, according to the WHO criteria, these areas belong to the zone with mild iodine deficiency. Since the criteria for the severity of iodine deficiency, defined by the WHO, also include the incidence of goiter and thyromegaly in prepubertal children, we also analyzed these indicators. Determination of the urinary iodine concentration in prepubertal children from different areas of residence showed that in most children, the excretion of iodine in the urine was reduced, but over the past 6 years, there was a tendency to its increase (*Fig. 3*).

The median ioduria in the examined population as a whole was 60.4 ± 9.3 μg/l, which according to the WHO criteria indicated the presence of mild iodine deficiency. A more detailed analysis showed that among children living in the plains, 14.2 % had ioduria greater than 100 μg/l, i.e. normal iodine supply, while 4.1 % of children had ioduria less than 20 μg/l corresponding to severe iodine insufficiency. The children living in the plains and the children of Chernivtsi demonstrated a mild iodine deficiency (median ioduria was 68.4 ± 3.1 μg/l and 69.1 ± 1.9 μg/l, respectively), and the children of mountainous areas – iodine deficiency of moderate severity (median ioduria was 28.9 ± 1.9 μg/l). Ioduria greater than 100 μg/l was found in

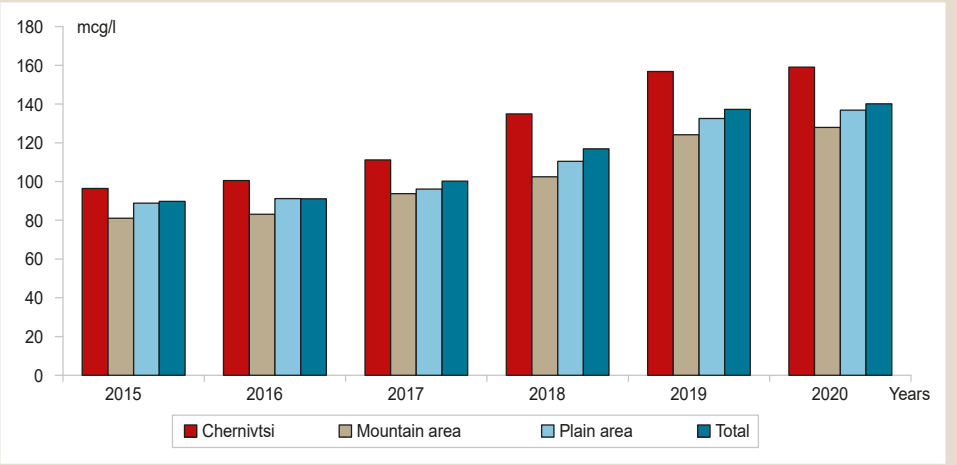


Fig. 1. Median ioduria in pregnant women.

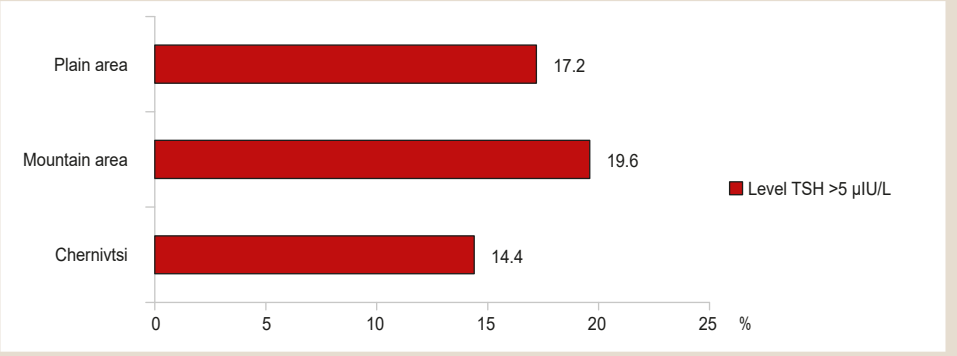


Fig. 2. Indicators of neonatal TSH.

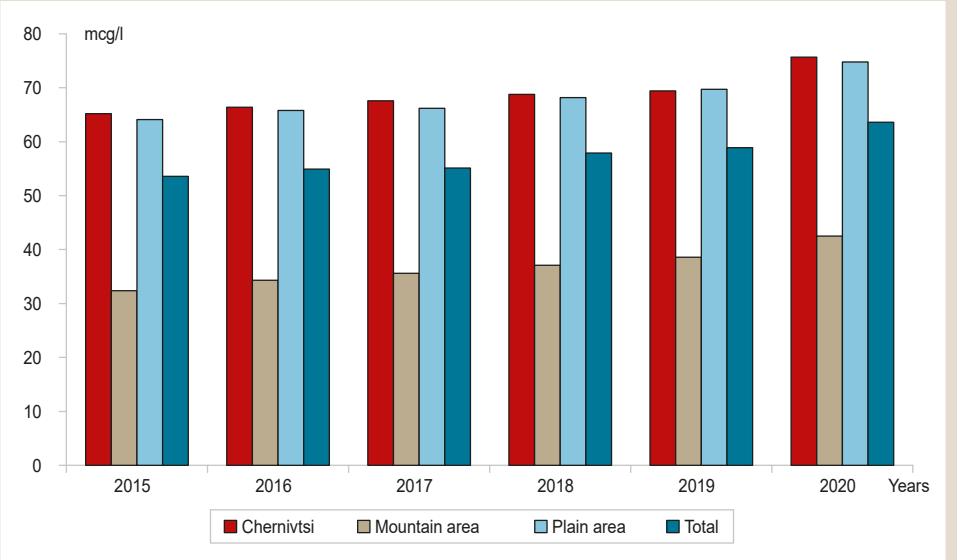


Fig. 3. Median ioduria in children.

only 1.9 % of the children in mountainous areas, and lower than 20 μg/l – in 13.9 %.

The survey findings showed a significant incidence of goiter among children of Bukovina – 17.6 %. In different climatic and geographical zones, the frequency of goiter varied in children living in the mountainous zone (25.3 %) being much lower among children living in the plains and in Chernivtsi (15.6 % and 13.1 %, respectively, $P < 0.05$). Thyromegaly among children of the reference group occurred in 15.1 %.

As the main characteristic of the thyroid status in the children of prepubertal age, the level of TSH was chosen as the most sensitive indicator of the thyroid hormone deficiency presence (*Table 2*).

According to this indicator, the examined group of children had no abnormalities in the functional state of the thyroid gland. However, 12.3 % of the children were characterized by TSH in the range of age standards, which was shifted towards its increase (4.23–5.00 μIU/l). When using the indicator TSH/T_4, we found signs of subclinical hypothyroidism in 2.1 % of children (this indicator was 0.115–0.143). The evaluation of all studied criteria is given in *Table 3*.

Table 3. Criteria of severe iodine deficiency in Northern Bukovina

Indicators, units	Population Reference	Results	Degree iodine deficiency
Median ioduria, μg/l	Prepubertal children	60.4 ± 9.3	Mild
Goiter (enlargement of the thyroid gland >0 degree), %	Prepubertal children	17.6 ± 2.1	Moderate
Thyromegaly (volume >97th percentile >2 SDS), %	Prepubertal children	14.8 ± 3.2	Moderate
% TSH >5 mIU/L	Pregnant women	18.3 ± 1.3	Mild

Correlation analysis between the neonatal TSH above 5 μMo/l frequency with the frequency of iodine deficiency goiter in prepupertal children showed a statistically significant high positive relationship ($r = 0.89$, $P < 0.01$). It is known that the main criterion for the state of iodine saturation in the region is the median ioduria.

Thus, analyzing the nature of iodine deficiency in the surveyed areas based on the WHO criteria, we can conclude a slight degree of iodine deficiency in Northern Bukovina according to the median ioduria in pregnant women and prepupertal children due to the level of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l/. At the same time, the determination of the goiter frequency by palpation and thyromegaly ultrasonographically indicated the presence of moderate iodine deficiency. Therefore, the incidence of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l more reflects the presence of iodine deficiency in the cohort of pregnant women than in the general population, which dictates the need to reassess the importance of this indicator as the criterion for iodine deficiency in the general population. However, despite all preventive measures carried out in the region, indicators of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l occurred with a frequency above the norm of 3 %, recommended by the WHO for iodine-saturated areas. This characterizes the lack of effectiveness of the prevention programs that depends largely on women's awareness.

Discussion

The high frequency of thyroid diseases depends on many reasons, among which the most important are the cessation of centralized iodine prophylaxis, man-made pollution, negative changes in the nutritional structure among the vast majority of the population in the new socio-economic conditions [12]. Prevention of IDD, such as goiter, decreased thyroid function, mental dysfunction in children and adults, congenital anomalies, cretinism, delayed physical and sexual development, miscarriage, infertility, remains an acute problem [13]. According to the WHO, pathological conditions caused by iodine deficiency rank third in the list of the most common non-communicable diseases. In various countries, programs of prevention and elimination of IDD are being implemented at the state level [14,15]. The main coordinators of these programs are the respective national committees, coordinating councils, WHO, UNICEF, ICCIDD which defined criteria of iodine deficiency: goiter frequency according to palpation and thyromegaly according to ultrasound, median urinary iodine excretion, TSH level, serum thyroglobulin level. A separate risk group is pregnant women. The number of pregnant women with this pathology is growing every year, which can be attributed to the lack of timely prevention of existing iodine deficiency in our country. Although some authors give conflicting values regarding the level of neonatal TSH, this indicator is a common criterion for iodine deficiency. Contradictory data from various authors can be associated with many technical issues that remain unresolved regarding the use of TSH screening in newborns to monitor iodine status, making it questionable as a sensitive and reliable quantitative tool. Additional research is needed to address these issues [16]. The aim of the E. Cortés-Castell et al. study [17] was to analyze possible risk factors for elevated TSH level that may distort its validity as the marker of iodine status. The clinical significance of this issue is that the associated with iodine deficiency factors are known, iodine supplements can be introduced into risk groups both during pregnancy and for newborns [18].

It is probably important to take into account the birth date and birth weight, as well as the nutritional status of a pregnant woman [19]. We support the authors' view that the urinary iodine concentration directly reflects the iodine intake with food and remains the most common indicator used worldwide to assess iodine levels in the population, that are confirmed by studies. Clinical and laboratory studies of thyroid function (including serum concentrations of pituitary hormone thyrotropin) are problematic. Even in regions with severe iodine deficiency, there are a large number of individual changes in the ability of the thyroid gland to adapt. In most institutions and population subgroups, except for newborns, thyroid function tests are not considered as sensitive indicators of the population iodine status.

Obviously, in order to assess the degree of iodine deficiency burden, in addition to the median ioduria, it is necessary to analyze the frequency distribution of urinary iodine concentration in a specific group of subjects. We did not find a significant difference in the urinary iodine concentration in the children depending on age and sex. The inconsistency of certain indicators that serve as criteria for iodine deficiency indicated that the endemic goiter burden in the territory of Northern Bukovina cannot be explained only by iodine deficiency. It is possible that other strumogenic factors are involved in the goiter occurrence. These can be xenobiotics, imbalance of other micro- and macroelements, etc. Northern Bukovina is represented by different climatic and geographical zones (mountainous, foothills, plains), being the largest endemic region of Ukraine in terms of goiter prevalence in children, that can be explained by the weakening of control over iodine prophylaxis among children in the region [20].

Our study had some limitations. We had no data on TSH levels and thyroid volume in pregnant women. Not all factors were taken into account (birth weight, whether thyroid hormones were used during pregnancy, mode of delivery), as well as other possible factors that may affect TSH levels in newborns.

Conclusions

1. The territory of Northern Bukovina, according to the median ioduria in prepubertal children and TSH levels in newborns, can be classified as mild iodine deficient, while the incidence of goiter and thyromegaly in children of the reference group – as the zone with moderate iodine deficiency.

2. The increase in the median ioduria and the decrease in the frequency of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l on the background of iodine supply has been found in the pregnant population.

3. The indicator of neonatal hyperthyrotropinemia above 5 μIU/l can be used to assess iodine deficiency only in the population of pregnant women.

Funding

This article is a fragment of the complex scientific research work of Bukovinian State Medical University, state registration No. 0116U002937.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.02.2021
Після доопрацювання / Revised: 19.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2021

Information about authors:

Sorokman T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-7615-3466
Bachu M. I., MD, PhD student of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-0606-3243
Makarova O. V., MD, PhD, Associate professor of the Department of Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-3348-2440
Popeliuk N. O., MD, PhD, Associate professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-9034-774X

Відомості про авторів:

Сорокман Т. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Бачу М. І., аспірант каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Макарова О. В, канд. мед. наук, доцент каф. догляду за хворими та вищої медсестринської освіти, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.
Попелюк Н. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Сорокман Т. В., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии и медицинской генетики, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Бачу М. И., аспирант каф. педиатрии и медицинской генетики, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Макарова Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. ухода за больными и высшего медсестринского образования, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Попелюк Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

References

[1] Pasyechko, N. V., Chukur, O. O., Krytskyy, T. I. & Bob, A. O. (2019). Iodine status of children and women of reproductive age in the Western region of Ukraine. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal, 15*(7), 541-547. https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186057

[2] International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF, & World Health Organization. (2007). *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers* (3rd ed.). World Health Organization. www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/9789241595827/en/

[3] Andersson, M., Karumbunathan, V., & Zimmermann, M. B. (2012). Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. *The Journal of Nutrition, 142*(4), 744-750. https://doi.org/10.3945/jn.111.149393

[4] Andersson, M., Hunziker, S., Fingerhut, R., Zimmermann, M. B., & Herter-Aeberli, I. (2020). Effectiveness of increased salt iodine concentration on iodine status: trend analysis of cross-sectional national studies in Switzerland. *European Journal of Nutrition, 59*(2), 581-593. https://doi.org/10.1007/s00394-019-01927-4

[5] Angermayr, L., & Clar, C. (2018). Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), Article CD003819. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003819.pub3

[6] Vargas-Uricoechea, H., Pinzón-Fernández, M. V., Bastidas-Sánchez, B. E., Jojoa-Tobar, E., Ramírez-Bejarano, L. E., & Murillo-Palacios, J. (2019). Iodine Status in the Colombian Population and the Impact of Universal Salt Iodization: A Double-Edged Sword? *Journal of Nutrition and Metabolism, 2019*, Article 6239243. https://doi.org/10.1155/2019/6239243

[7] Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid, 27*(3), 315-389. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457

[8] World Health Organization, Nutrition Unit, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, & United Nations Children's Fund (UNICEF). (1993). *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes: Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation, 3-5 November 1992, Review version September 1993*. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/62614

[9] Tkachenko, V. I., Maksymets, Ya. A., Vydyborets, N. V., & Kovalenko, O. F. (2018). Analiz poshyrenosti tyreoidnoi patolohii ta zakhvoriuvanosti na nei sered naselennia Kyivskoi oblasti ta Ukrainy za 2007-2017 rr. [Analysis of the prevalence and morbidity of thyroid pathology among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007-2017]. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal, 14*(3). 272-277. https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426 [in Ukrainian].

[10] Kravchenko, V. I., Berezenko, V. S., Slipachuk, L. V., Luzanchuk, I. A., Golin'ko, O. M. , Medvedev, B. K., & Krasnikov, V. I. (2019). Yodne zabezpechennia ditei m. Kyiv [Iodine providing Kyiv children]. *Endokrynolohiia, 24*(3), 253-258. https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-3.253 [in Ukrainian].

[11] Harding, K. B., Peña-Rosas, J. P., Webster, A. C., Yap, C. M., Payne, B. A., Ota, E., & De-Regil, L. M. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), Article CD011761. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011761.pub2

[12] Eastman, C. J., Ma, G., & Li, M. (2019). Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients, 11*(10), Article 2378. https://doi.org/10.3390/nu11102378

[13] Chukur, O. O. (2018). Dynamika zakhvoriuvanosti y poshyrenosti patolohii shchytopodibnoi zalozy sered dorosloho naselennia Ukrainy [Dynamics of morbidity and expansion of pathology of the thyroid gland among adult population of Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy,* (4), 19-25. https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10020 [in Ukrainian].

[14] Khattak, R. M., Ittermann, T., Nauck, M., Below, H., & Völzke, H. (2016). Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Population Health Metrics, 14*, Article 39. https://doi.org/10.1186/s12963-016-0111-3
[15] Yadav, K., & Pandav, C. S. (2018). National Iodine Deficiency Disorders Control Programme: Current status & future strategy. *Indian Journal of Medical Research, 148*(5), 503-510. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1717_18
[16] Trumpff, C., Vandevijvere, S., Moreno-Reyes, R., Vanderpas, J., Tafforeau, J., Van Oyen, H., & De Schepper, J. (2015). Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors. *Nutrition Research, 35*(11), 975-981. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.09.002
[17] Cortés-Castell, E., Juste, M., Palazón-Bru, A., Goicoechea, M., Gil-Guillén, V. F., & Rizo-Baeza, M. M. (2019). Factors associated with moderate neonatal hyperthyrotropinemia. *PLOS ONE, 14*(7), Article e0220040. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220040
[18] Lopes-Pereira, M., Roque, S., Costa, P., Quialheiro, A., Santos, N. C., Goios, A., Vilarinho, L., Correia-Neves, M., & Palha, J. A. (2020). Impact of iodine supplementation during preconception, pregnancy and lactation on maternal thyroid homeostasis and offspring psychomotor development: protocol of the IodineMinho prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth, 20*(1), Article 693. https://doi.org/10.1186/s12884-020-03376-y
[19] Bosch-Giménez, V. M., Palazón-Bru, A., Blasco-Barbero, Á., Juste-Ruiz, M., Rizo-Baeza, M. M., & Cortés-Castell, E. (2017). Multivariate Analysis of Thyrotropin in Preterm Newborns Based on Adequacy of Weight for Gestational Age. *Thyroid, 27*(1), 120-124. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0338
[20] Sorokman, T., Bachu, M., Sokolnyk, I., Popelyuk, N., & Shvygar, L. (2021). Borderline forms of mental retardation in prepubertal children living in an iodine-deficient region. *Medical Science, 25*(107), 57-66. http://discoveryjournals.org/medicalscience/current_issue/v25/n107/A7.pdf

УДК 616.36-004-007.64-005-07
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.224265

Оценка гемодинамических параметров печёночного и висцерального кровотока при декомпенсации цирроза печени

А. С. Тугушев*[1,A-F], О. С. Черковская[1,C,E,F], Д. И. Михантьев[2,E,F]

[1]Запорожский государственный медицинский университет, Украина, [2] КНП «Городская больница № 1» ЗГС, г. Запорожье, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Цель работы – оценить гемодинамические параметры печеночного и висцерального кровотока у больных с компенсированным и декомпенсированным течением цирроза печени (ЦП).

Материалы и методы. Обследовали 290 больных с циррозом печени: у 206 диагностировано желудочно-кишечное кровотечение, у 84 – диуретикорезистентный асцит. Проведено ультразвуковое сканирование, допплерография, фиброэзофагогастродуоденоскопия, ангиография, радиоизотопная сцинтиграфия. Оценивали кровоток в воротной, селезеночной и верхнебрыжеечной венах, печеночной, селезеночной и верхнебрыжеечной артериях.

Результаты. Изменение печеночного кровотока на уровне микроциркуляторного русла при естественном течении ЦП характеризуется, по данным сцинтиграфии, снижением воротного и увеличением артериального кровотока, «артериализацией» печеночного кровотока. Декомпенсация заболевания связана с прогрессивной редукцией и воротного, и артериального печеночного кровотока, коррелирует со степенью тяжести функциональных нарушений печени и не зависит от характера осложнений.

Воротный кровоток при естественном течении ЦП характеризуется увеличением объема висцеральной крови в 3,5–4,5 раза. Декомпенсация заболевания независимо от характера осложнений сопровождается снижением кровотока в портальной вене относительно селезеночной и верхней брыжеечной в 1,8–2,2 и 1,5–2,7 раза соответственно. Артериальный кровоток при естественном течении ЦП характеризуется относительным увеличением артериального притока к печени. Ультразвуковой критерий «артериализации» печеночного кровотока – повышение печеночно-селезеночного артериального индекса, который можно использовать как дифференциальный признак различных форм портальной гипертензии. Декомпенсация заболевания характеризуется снижением артериального кровотока в печеночной артерии относительно селезеночной в динамике в среднем на 8,2 %.

Прогностически неблагоприятный признак – прогрессирование степени спленомегалии, увеличение в динамике диаметра воротной вены и снижение скорости в ней, характеризующие повышение индекса застоя (конгестивного индекса) в 2,4–2,6 раза, уменьшение в диаметре печеночной артерии и снижение скорости в ней.

Выводы. Особенности печеночного и висцерального кровотока необходимо учитывать при выборе метода консервативного, хирургического или малоинвазивного лечения осложнений цирроза печени. Исходя из характеристик печеночной гемодинамики, основа портальной гипертензии при ЦП – несоответствие портальной перфузии (снижена) объему висцерального кровотока (увеличен). Соответственно, критерием эффективности лечения при декомпенсации цирроза должно быть улучшение портальной перфузии печени и/или уменьшение объема висцерального кровотока.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночный кровоток, висцеральный кровоток, ультразвуковое сканирование, допплерография, ангиография, сцинтиграфия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 363-369

***E-mail:** tugushev63@ukr.net

Оцінювання гемодинамічних параметрів печінкового та вісцерального кровотоку при декомпенсації цирозу печінки

А. С. Тугушев, О. С. Черковська, Д. І. Міхантьєв

Мета роботи – оцінити гемодинамічні параметри печінкового та вісцерального кровотоку у хворих із компенсованим і декомпенсованим перебігом цирозу печінки (ЦП).

Матеріали та методи. Обстежили 290 хворих на цироз печінки: у 206 діагностували шлунково-кишкову кровотечу, у 84 – діуретикорезистентний асцит. Виконали ультразвукове сканування, доплерографію, фіброезофагогастродуоденоскопію, ангіографію, радіоізотопну сцинтиграфію. Оцінювали кровотік у ворітній, селезінковій і верхньобрижовій венах, печінковій, селезінковій і верхньобрижовій артеріях.

Результати. Зміна печінкового кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла при природному перебігу цирозу печінки характеризується, за даними сцинтиграфії, зниженням ворітного та збільшенням артеріального кровотоку, «артеріалізацією» печінкового кровотоку. Декомпенсація захворювання пов'язана з прогресивною редукцією ворітного й артеріального печінкового кровотоку, корелює зі ступенем тяжкості функціональних порушень печінки й не залежить від характеру ускладнень.

Ворітний кровотік при природному перебігу ЦП характеризується збільшенням об'єму вісцеральної крові у 3,5–4,5 раза. Декомпенсація захворювання незалежно від характеру ускладнень супроводжується зниженням кровотоку в портальній вені щодо селезінкової та верхньої брижової в 1,8–2,2 і 1,5–2,7 раза відповідно. Артеріальний кровотік при природному перебігу ЦП характеризується відносним збільшенням артеріального припливу до печінки. Ультразвуковий критерій «артеріалізації» печінкового кровотоку – підвищення печінково-селезінкового артеріального індексу, який можна використовувати як диференційну ознаку різних форм портальної гіпертензії. Декомпенсація захворювання характеризується зниженням артеріального кровотоку в печінковій артерії щодо селезінкової в динаміці в середньому на 8,2 %.

Ключові слова: цироз печінки, печінковий кровотік, вісцеральний кровотік, ультразвукове сканування, доплерографія, ангіографія, сцинтиграфія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 363-369

Прогностично несприятливою ознакою є прогресування ступеня спленомегалії, збільшення в динаміці діаметра ворітної вени та зниження швидкості в ній, що характеризують підвищення індексу застою (конгестивного індексу) у 2,4–2,6 раза, зменшення в діаметрі печінкової артерії та зниження швидкості в ній.

Висновки. Особливості печінкового та вісцерального кровотоку треба враховувати, обираючи метод консервативного, хірургічного або малоінвазивного лікування ускладнень ЦП. Виходячи з характеристик печінкової гемодинаміки, основа портальної гіпертензії при цирозі печінки – невідповідність портальної перфузії (знижена) та об'єму вісцерального кровотоку (збільшений). Отже, критерієм ефективності лікування при декомпенсації цирозу має бути поліпшення портальної перфузії печінки та/або зменшення об'єму вісцерального кровотоку.

Key words:
liver cirrhosis, blood flow, ultrasound scanning, doppler ultrasonography, angiography, scintigraphy.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (3), 363-369

Assessment of hemodynamic parameters of hepatic and visceral blood flow in decompensated liver cirrhosis

A. S. Tugushev, O. S. Cherkovska, D. I. Mikhantiev

The aim. To assess the hemodynamic parameters of the hepatic and visceral blood flow in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis.

Materials and methods. 290 patients with liver cirrhosis were examined: 206 had gastrointestinal bleeding, 84 had diuretic-resistant ascites. Ultrasonic scanning, Doppler sonography, esophagogastroduodenoscopy, angiography, radioisotope scintigraphy were performed to assess blood flow in the portal, splenic and superior mesenteric veins and in the hepatic, splenic and superior mesenteric arteries.

Results. Change in the hepatic microcirculatory blood flow in the natural course of liver cirrhosis was characterized by decreased portal and increased arterial blood flow, "arterialization" of hepatic blood flow based on scintigraphy. Decompensation of the disease was associated with progressive reduction in both portal and arterial hepatic blood flow, which were correlated with the severity of functional liver disorders regardless of the complication nature.

The portal blood flow in the natural course of liver cirrhosis was characterized by 3.5–4.5 times increased volume of visceral blood. Decompensation of the disease was accompanied by a decrease in blood flow in the portal vein as compared to the splenic and superior mesenteric veins by 1.8–2.2 and 1.5–2.7 times, respectively. Arterial blood flow in the natural course of liver cirrhosis was characterized by a relatively increased hepatic arterial flow. The ultrasound criterion of hepatic blood flow "arterialization" was an increase in hepatic-splenic arterial index, which can be used as a sign to differentiate between different forms of portal hypertension. Decompensation of the disease was characterized by an average of 8.2 % decreased arterial blood flow in the hepatic artery compared to the splenic artery in dynamics.

Prognostically unfavorable signs were the progression of splenomegaly degree, the increase in the portal vein diameter with the decreased velocity characterizing the increase in congestive index by 2.4–2.6 times, the decrease in the hepatic artery diameter and velocity in it over time.

Conclusions. The hepatic and visceral blood flow characteristics should be considered when choosing method of conservative, surgical or minimally invasive treatment of liver cirrhosis complications. Based on the hepatic hemodynamic characteristics, the mismatch between portal perfusion (reduced) and visceral blood flow (increased) is the essence of portal hypertension in liver cirrhosis. Accordingly, the criterion of treatment effectiveness in decompensated liver cirrhosis should be improved portal liver perfusion and (or) reduced volume of visceral blood flow.

Патогенетическая основа цирроза печени (ЦП) – дисбаланс между артериальной, портальной, кавальной и микроциркуляторной сосудистыми системами печени и брюшной полости, определяющий развитие фиброза, патологическую регенерацию, увеличение объема висцерального кровотока [5–8,11–16]. С этих позиций синдром портальной гипертензии при ЦП патогенетически определяется несоответствием сниженной портальной перфузии печени увеличенному объему притекающей к ней портальной крови [2,3].

Исследование печеночного и висцерального кровотока входит в стандарт диагностики ЦП, результаты которого используют для определения прогноза заболевания, выбора метода хирургического лечения и оценки его результатов. Однако отсутствуют общепринятые методики обследования, критерии оценки и интерпретации полученных результатов, часто кардинально отличающиеся у различных авторов [1,4,9–12]. Отсутствуют сравнительные данные о характере изменений кровотока у компенсированных и декомпенсированных больных, что может быть причиной различия показателей и их интерпретации. Это делает актуальным поиск и разработку новых количественных и качественных дифференциально-диагностических критериев оценки печеночного и висцерального кровотока.

Цель работы

Оценить гемодинамические параметры печеночного и висцерального кровотока у больных с компенсированным и декомпенсированным течением ЦП.

Материалы и методы исследования

Набор больных, клинические и инструментальные исследования проведены на базе хирургических отделений городского центра экстремальной медицины и скорой медицинской помощи, ООО «ВитаЦентр» и КНП «Городская больница №1» ЗГС, терапевтических отделений городских больниц № 1 и № 4, областного Запорожского гепатологического центра, эндоскопического отделения Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета, отделения радиологии центра экстремальной медицины и скорой

медицинской помощи, отделений эндоваскулярной хирургии Запорожской областной клинической больницы и центра экстремальной медицины. Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований, с информационного согласия больных.

Обследовали 290 больных циррозом печени: 190 (65,3 %) мужчин, 100 (34,7 %) женщин. Возраст пациентов – от 24 до 72 лет. У 206 больных диагностировано желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) из варикозно расширенных вен пищевода (желудка), 82 (39,8 %) из них поступили с рецидивами ЖКК. У 84 больных зарегистрирован диуретикорезистентный асцит, 32 (38,1 %) из них поступили повторно – с рецидивом асцита. В течение наблюдения 125 (43,1 %) больных умерли: 91 с кровотечением, 34 с диуретикорезистентным асцитом. Длительность наблюдения – от 2 недель до 4,5 лет.

Группу сравнения составили 40 больных с клиническими проявлениями синдрома портальной гипертензии (ПГ) нецирротического генеза: 20 – подпеченочная форма ПГ (16 – тромбоз воротной и селезеночной вен, 4 – сдавление воротной вены опухолью головки поджелудочной железы), 13 – надпеченочная форма ПГ (3 – синдром Бадда–Киари, 10 – сердечная недостаточность и асцит), 7 – гепатоцеллюлярная карцинома (3 – на фоне ЦП).

Всем больным проведено неоднократное ультразвуковое (УЗ) исследование брюшной полости. В ходе УЗ сканирования оценивали размеры печени, селезенки, диаметр печеночных, селезеночных и брыжеечных сосудов, нижней полой вены. При УЗ допплерографии определяли количественные и качественные характеристики кровотока: линейные скоростные показатели и объемный кровоток, конгестивный индекс (КИ) или индекс застоя (отношение поперечного сечения воротной вены к усредненной по времени максимальной линейной скорости по воротной вене), печеночно-селезеночный воротный индекс (отношение объемных скоростей в селезеночной и воротной венах – ПСВИ), брыжеечно-печеночный воротный индекс (отношение объемных скоростей в верхней брыжеечной и воротной венах – БПВИ), индекс артериальной перфузии печени (доля артериального кровотока в общем печеночном кровотоке – ИАП), печеночно-селезеночный артериальный индекс (отношение объемных скоростей в собственной печеночной и селезеночной артериях – ПСАИ).

Всем больным проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС). Определяли наличие/отсутствие варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, степень их расширения.

Ангиографическое исследование (целиако- и мезентерикография с возвратной портографией) проведено 32 пациентам. Определяли анатомические особенности артерий брюшной полости, вен воротной системы, скорость заполнения вен воротной системы.

Радиоизотопная сцинтиграфия, отображающая функциональное состояние печеночной паренхимы (скорость поглощения и выделения радиоактивного препарата печенью прямо пропорциональна величине синусоидального кровотока в печени), проведена 34 больным. В ходе статической сцинтиграфии устанавливали характер накопления и распределения радиофармпрепарата в печени и селезенке. При динамической определяли индекс ретенции крови (ИРК), характеризующий поглотительную функцию печени, индекс ретенции печени (ИРП), характеризующий выделительную функцию печени, и индекс печеночного «захвата» коллоида (ИПЗ), определяемый как соотношение ИРП/ИРК, характеризующие истинный печеночный (синусоидальный) кровоток. Суммарный показатель функции печени – время достижения максимального накопления радионуклида печенью (Tmax).

Статистическая обработка результатов исследований и постройка математической модели процессов выполнена методами вариационной статистики, реализованными стандартными пакетами программ статистического анализа Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Вычисляли среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку репрезентативности среднего значения (m), рассчитывали 95 % доверительный интервал среднего значения. Результаты представлены в виде M ± m, статистически достоверным принимали уровень $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ с расчетом ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты

Оценка микроциркуляторного русла печени. По данным статической сцинтиграфии, у больных ЦП отмечено снижение поглощения радиофармпрепарата (РФП) печенью и накопление его селезенкой и костной тканью (позвоночник). При прогрессировании заболевания (от функционального класса А к классу С по Чайлд–Пью) закономерна тенденция от более бледного изображения печени или накопления РФП в центре органа со снижением на периферии к резкому снижению интенсивности изображения или неравномерно очаговому его накоплению независимо от характера осложнений.

Динамическая сцинтиграфия больных ЦП характеризовалась увеличением индекса ретенции крови. Так, у больных с функциональным классом А–В по Чайлд–Пью он составлял 0,70 ± 0,50 при норме 0,48 ± 0,03, у больных с классом С – 0,67 ± 0,20 ($p < 0,05$). Индекс ретенции печени снижался до 1,48 ± 0,80, у больных с функциональным классом А–В по Чайлд–Пью, 1,16 ± 0,10 – с классом С при норме 1,74 ± 0,09 ($p < 0,05$). Соответственно, снижался индекс печеночного захвата коллоида: у больных с функциональным классом А–В по Чайлд–Пью он составлял 2,10 ± 0,36 при норме 3,70 ± 0,04, у пациентов с классом С – 2,00 ± 0,19. Время достижения максимального накопления радионуклида печенью составляло у больных ЦП с классом А–В по Чайлд-Пью 17–20 мин при норме 8–12 мин, а у пациентов с классом С – более 20 мин ($p < 0,05$).

При тромбозе воротной вены (подпеченочная форма ПГ) отмечено повышение накоплении радиофармпрепарата в селезенке. ИРК несколько ниже нормальных показателей (0,41 ± 0,10), а ИРП и ИПЗ несколько выше нормальных показателей – 1,99 ± 0,10 и 5,00 ± 0,13 соответственно. Время достижения максимального нако-

пления радионуклида печенью достоверно не отличалось от нормы. Результаты радиоизотопного исследования у больных с сердечной недостаточностью, синдромом Бадда–Киари, несмотря на наличие асцита, также не отличались от нормальных показателей.

Оценка воротного кровотока. По данным ультразвукового сканирования, для всех пациентов с циррозом печени в стадии компенсации характерно увеличение диаметра воротной, селезеночной и верхнебрыжеечной вен – 15,3 ± 2,4 мм, 11,3 ± 2,2 мм и 7,5 ± 1,3 мм при норме 11,3 ± 2,1 мм, 7,6 ± 2,2 мм и 5,0 ± 1,1 мм соответственно. У больных с декомпенсированным циррозом печени диаметр воротной, селезеночной и верхнебрыжеечной вен составлял 17,1 ± 2,3 мм, 13,0 ± 2,0 мм и 7,6 ± 1,2 мм соответственно ($p < 0,05$).

Селезенка у 32 (13,1 %) пациентов увеличена незначительно, у 106 (44,3 %) – умеренно, у 102 (42,6 %) диагностирована выраженная спленомегалия. Процент выраженной спленомегалии у компенсированных и декомпенсированных больных составлял 32,1 % и 68,4 % соответственно ($p < 0,05$).

По данным ультразвуковой допплерографии, усредненная во времени скорость кровотока в воротной, селезеночной и верхнебрыжеечной венах у компенсированных больных составляла 13,0 ± 3,9 см/с, 12,6 ± 4,2 см/с и 11,6 ± 2,6 см/с соответственно при норме 9,3 ± 4,0 см/с, 10,7 ± 4,0 см/с и 8,31 ± 3,0 см/с. При декомпенсации этот показатель составлял 7,8 ± 4,0 см/с в воротной вене, 10,6 ± 3,4 см/с в селезеночной, 7,4 ± 3,1 в верхней брыжеечной ($p < 0,05$).

Объемный кровоток в основном стволе воротной вены, селезеночной и верхней брыжеечной венах у компенсированных больных составлял 1635,1 ± 720,1 мл/мин, 952,4 ± 350,3 мл/мин и 330,1 ± 85,6 мл/мин соответственно при норме 576,4 ± 200,0 мл/мин, 293,3 ± 120,0 мл/мин, 110,0 ± 50,0 мл/мин. При декомпенсации заболевания объемный кровоток снижался в среднем на 45,0 % – до 900,2 ± 430,2 мл/мин ($p < 0,05$). Показатели объемного кровотока в селезеночной и верхней брыжеечной венах при декомпенсации заболевания варьировали в сторону как увеличения, так и уменьшения, оставаясь выше показателей нормы. Суммарно объемный кровоток в селезеночной вене снижался лишь на 9,1 %, а верхней брыжеечной вене увеличивался на 5,7 %, то есть практически не изменялся.

Соотношения объемного кровотока в селезеночной и верхней брыжеечной венах относительно воротной: селезеночно-печеночного и брыжеечно-печеночного индексов у компенсированных больных – 78,5 ± 18,0 % и 20,2 ± 7,6 % при норме 47,5 ± 15,0 % и 19,1 ± 7,2 %; у декомпенсированных – 99,1 ± 27,0 % и 38,8 ± 13,4 % соответственно ($p < 0,05$).

Конгестивный индекс у компенсированных больных составлял в среднем 0,16 ± 0,04 при норме до 0,12, у декомпенсированных – 0,30 ± 0,06 ($p < 0,05$).

Оценка артериального кровотока. По данным ультразвукового сканирования, у всех пациентов с компенсированным течением цирроза печени отмечено увеличение диаметра печеночной и верхней брыжеечной артерий: 5,2 ± 1,2 мм и 6,9 ± 1,1 мм при норме 4,7 ± 1,0 и 5,5 ± 1,1 соответственно. При декомпенсации отмечено уменьшение их диаметра до 5,0 ± 1,1 мм и 6,4 ± 0,9 мм. Селезеночная артерия при декомпенсации расширяется до 6,7 ± 1,2 мм (6,5 ± 1,0 мм у компенсированных, 6,3 ± 1,1 мм в норме) ($p < 0,05$).

Усредненная во времени линейная скорость в печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артериях у компенсированных больных увеличивается по сравнению с нормой, составляя 24,6 ± 8,6 см/с, 28,0 ± 8,1 см/с и 23,3 ± 5,7 см/с; а у декомпенсированных снижается – 17,2 ± 7,4 см/с, 20,3 ± 7,1 см/с и 16,5 ± 5,3 см/с при норме 14,02 ± 7,00 см/с, 19,76 ± 9,00 см/с и 18,9 ± 8,0 см/с соответственно ($p < 0,05$).

Аналогичный характер изменений объемного кровотока: 140,3 ± 70,0 мл, 409,6 ± 200,0 мл, 250,2 ± 110,0 мл в норме; 321,4 ± 110,0 мл, 525,1 ± 165,0 мл и 498,6 ± 150,0 мл у компенсированных больных; 206,7 ± 90,2 мл, 372,3 ± 140,0 мл, 326,5 ± 88,6 мл у декомпенсированных.

Индекс артериальной перфузии у компенсированных больных составлял 24,4 ± 20,2 %, у декомпенсированных – 25,8 ± 16,4 %, в группе контроля – 21,0 ± 7,8 %, то есть практически не отличался.

Печеночно-селезеночный артериальный индекс у 87 % больных с компенсированным течением составлял в среднем 81,3 ± 17,1 % при норме 34,3 ± 15,0 %. У декомпенсированных больных он снижался в среднем до 65,5 ± 16,4 % ($p < 0,05$).

Обсуждение

Оценка микроциркуляторного русла печени. Данные радиоизотопного исследования у больных циррозом печени указывают на прогрессирующее редуцирование синусоидального кровотока при переходе от компенсированной к декомпенсированной стадии, коррелирующее со степенью тяжести функциональных нарушений печени и независимое от характера осложнений ЦП (кровотечение, асцит и печеночная энцефалопатия). Это подтверждается снижением поглощения радиофармпрепарата печенью и накопление его селезенкой и костной тканью (позвоночник), что, по данным статической сцинтиграфии, является характерным признаком наличия портальной гипертензии. При динамической сцинтиграфии отмечено увеличение индекса ретенции крови в 1,3–1,6 раза, указывающее на замедление скорости поглощения в печени радиофармпрепарата, увеличение индексов ретенции печени (указывает на снижение скорости выведения радиофармпрепарата) в 1,4–1,5 раза, печеночного захвата в 1,8–1,9 раза, что суммарно определяет увеличение времени достижения максимального накопления радионуклида печенью в 1,5–1,7 раза. У двух пациентов с декомпенсированным течением заболевания в ходе исследования накопление радиофармпрепарата в печени отсутствовало (в течение месяца оба пациента умерли). В отличие от ЦП, при внепеченочной форме портальной гипертензии у больных с кровотечением и асцитом на уровне печени кровоток не нарушен – данные радиоизотопного исследования не отличались от нормальных показателей, что может служить дифференциальным критерием причин портальной гипертензии.

Таким образом, радиоизотопная сцинтиграфия – один из объективных методов оценки синусоидального кровотока, определяющего прогноз заболевания.

Оценка воротного кровотока. Для всех пациентов с циррозом печени характерно увеличение диаметра воротной, селезеночной и верхнебрыжеечной вен. У больных с декомпенсированным ЦП диаметр воротной, селезеночной и верхнебрыжеечной вен на 11,8 %, 15,0 % и 1,3 % ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению с компенсированными больными, что можно считать отрицательным прогностическим признаком.

Селезенка у всех пациентов увеличена. Процент выраженной спленомегалии у компенсированных и декомпенсированных больных составлял 32,1 % и 68,4 % соответственно. Характерно, что у 28 пациентов, обследованных ранее и поступивших с рецидивами осложнений (20 – ЖКК, 8 – асцит), отмечено увеличение размеров селезенки в динамике, что может быть отрицательным прогностическим признаком.

Линейные показатели скорости воротного кровотока у больных ЦП варьировали в широких пределах независимо от степени ВРВ. При этом у больных с компенсированным течением ЦП усредненная во времени скорость в воротной, селезеночной и верхнебрыжеечной венах превышала таковую в группе контроля на 39,8 %, 17,8 % и 39,6 % соответственно. При развитии осложнений общей тенденцией для всех больных было замедление скоростных показателей портального кровотока пропорционально тяжести состояния, то есть общепринятое положение о снижении скорости кровотока в портальных сосудах при ЦП, по нашим данным, имеет место только при декомпенсации заболевания, что также может быть отрицательным прогностическим критерием.

Объемный кровоток в основном стволе воротной вены, селезеночной и верхней брыжеечной венах у 85–90 % компенсированных пациентов превышал средние показатели здоровых пациентов в 2,8–3,2 раза. Это подтверждает данные об увеличении объема висцеральной крови при циррозе печени и не согласуется с данными ряда исследований, где указано на снижение объемного кровотока во внепеченочных воротных сосудах. При декомпенсации заболевания объемный кровоток в воротной вене у всех больных в различной степени снижался (в среднем на 45,0 %), коррелируя с увеличением диаметра воротной вены и снижением линейной скорости в ней, оставаясь при этом выше показателей, установленных у здоровых.

В отличие от воротной вены показатели объемного кровотока в селезеночной и верхней брыжеечной венах при декомпенсации заболевания варьировали в сторону и увеличения, и уменьшения. По нашему мнению, это зависело от вариантов портокавального шунтирования у конкретного пациента – вне- или внутрипеченочного. Показательна динамика изменения соотношений объемного кровотока в селезеночной и верхней брыжеечной венах относительно воротной. Если у компенсированных больных СПВИ и БПВИ превышали нормальные показатели в среднем в 1,1–1,8 раза, то у декомпенсированных пациентов СПВИ и БПВИ увеличивались в 2,3–2,0 раза соответственно. На фоне снижения кровотока в воротной вене это указывает на увеличение перетока портальной крови через портокавальные шунты и может быть одним из прогностических признаков развития осложнений цирроза печени.

Абсолютный признак, отмеченный у всех пациентов, – повышение уровня конгестивного индекса (индекса застоя) при переходе от компенсированного к декомпенсированному течению заболевания, что позволяет считать конгестивный индекс неспецифическим маркером уровня портальной гипертензии, и увеличение его показателей указывает на увеличение воротного давления с угрозой развития осложнений.

Оценка артериального кровотока. У больных ЦП в стадии компенсации мы не установили, как указывают некоторые авторы, гипердинамический тип спланхнатического кровотока, заключающийся в сужении печеночной артерии, снижении кровотока по печеночной артерии и увеличении по селезеночной и верхней брыжеечной. Наоборот, отмечено увеличение диаметра печеночной и верхней брыжеечной артерий, увеличение линейной скорости кровотока в печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артериях относительно контроля в среднем на 75,7 %, 41,4 % и 23,3 % независимо от степени варикозного расширения вен пищевода. Соответственно, установлено увеличение объемной скорости в печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артериях на 129,6 %, 28,2 % и 99,3 %, что в совокупности с данными о снижении эффективной синусоидальной перфузии указывает на «артериализацию» печеночного кровотока при ЦП.

При декомпенсации, в отличие от вен воротной системы, отмечено уменьшение диаметра собственной печеночной и верхней брыжеечной артерий при незначительном расширении селезеночной. Усредненная во времени линейная скорость в печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артериях при декомпенсации ЦП снижалась на 30,1 %, 27,5 % и 29,2 % соответственно. Характерно, что ее величина при этом ненамного отличалась от показателей группы контроля, что может быть неправильно интерпретировано как отсутствие изменений артериального кровотока у больных ЦП. Объемный кровоток в печеночной артерии при декомпенсации снижался в 1,5–1,6 раза (в среднем на 35,7 %) независимо от степени ВРВ пищевода. В селезеночной артерии объемный кровоток снижался в среднем на 34,5 %; у больных ВРВ 1 степени кровоток снижался в 1,7 раза, а у пациентов с ВРВ 3 степени – в 1,2 раза. В верхней брыжеечной артерии, как и в селезеночной в зависимости от степени ВРВ кровоток снижался в 2,6 и 1,2 раза соответственно (в среднем на 34,5 %).

Индекс артериальной перфузии, на основании которого отдельные авторы делают заключение о неизменности и даже снижении артериального притока к печени у больных ЦП, учитывая анатомические варианты отхождения печеночных артерий, особенности перераспределения воротной крови при циррозе (внутри- или внепеченочное портокавальное шунтирование), не имеет, по нашему мнению, диагностического значения. У компенсированных больных ЦП он был и выше, и ниже среднестатистических величин. При этом ИАП может быть в определенной степени дифференциальным признаком над- или подпеченочной форм портальной гипертензии. У больных с надпеченочной формой ПГ артериальная составляющая общего печеночного кровотока снижалась до 14,5 ± 3,2 % при норме 21,0 ± 6,8 %, а при тромбозе воротной вены (подпеченочная форма ПГ) повышалась до 39,8 ± 6,4 %. При декомпенсации ИАП практически не изменялся и, как

и у компенсированных больных, не имеет, по нашему мнению, прогностического значения.

Более показательно для характеристики артериального кровотока при различных видах портальной гипертензии определение введенного нами печеночно-селезеночного артериального индекса. У 86,8 % больных с компенсированным течением ЦП отмечено усиление артериального кровотока в печеночной артерии относительно селезеночной. У 3,2 % пациентов, где этот индекс был ниже нормы, на ангиографии (целиако- и мезентерикографии) зарегистрирован анатомический вариант отхождения правой печеночной артерии от верхнебрыжеечной, что и стало причиной снижения индекса. У 10,0 % пациентов с незначительным увеличением ПСАИ отмечена выраженная спленомегалия со значительным увеличением кровотока и по селезеночной артерии, и по вене.

В отличие от больных ЦП при увеличении кровотока по печеночной артерии при подпеченочной форме ПГ и уменьшении его при надпеченочной соотношение печеночного и селезеночного артериального кровотока оставалось в пределах нормы, что подтверждается показателями ПСАИ. То есть перераспределение артериального кровотока между печеночной и селезеночной артериями в сторону первой косвенно характеризует особенности микроциркуляторного русла печени при ЦП и указывает на «артериализацию» печеночного кровотока, являясь дифференциальным критерием естественного течения цирроза печени. Подтверждение значимости «артериализации» печеночного кровотока при узловых заболеваниях печени – выраженное усиление кровотока в печеночной артерии относительно селезеночной, отмеченное у больных с первичной гепатоцеллюлярной карциномой – ПСАИ у них превышал 140 % (при норме 34,3 ± 15,0 %).

При сравнительной оценке ПСАИ у больных с компенсированным и декомпенсированным течением ЦП отмечено снижение артериального кровотока в печеночной артерии относительно селезеночной в динамике в среднем на 8,2 %. То есть снижение кровотока по печеночной артерии относительно селезеночной и верхней брыжеечной, о чем указано в ряде исследований, относится к случаю осложненного течения ЦП. На наш взгляд, это плохой прогностический признак, который может быть критерием неблагоприятного течения заболевания вместе с уменьшением диаметра печеночной артерии, линейной и объемной скоростей в ней.

Выводы

1. Изменение печеночного кровотока на уровне микроциркуляторного русла при естественном течении цирроза печени характеризуется снижением воротного (синусоидального) и увеличением артериального кровотока, «артериализацией» печеночного кровотока. Декомпенсация заболевания связана с прогрессивной редукцией и портального, и артериального печеночного кровотока, коррелирует со степенью тяжести функциональных нарушений печени и не зависит от характера осложнений.

2. Висцеральный воротный кровоток характеризуется увеличением объема висцеральной крови в 3,5–4,5 раза. Установленные варианты перераспределения портальной крови в сторону воротной или селезеночной вен обусловлены преимущественным формированием внутри- или внепеченочных портокавальных анастомозов, определяющих характер осложнений. Критерий характера перераспределения воротной крови – величина селезеночно-печеночного и брыжеечно-печеночного воротного индексов. Декомпенсация заболевания независимо от характера осложнений сопровождается снижением кровотока в портальной вене относительно селезеночной и верхней брыжеечной в 1,8–2,2 и 1,5–2,7 раза соответственно. Прогностически неблагоприятные признаки – прогрессирование степени спленомегалии, увеличение селезеночно-печеночного и брыжеечно-печеночного воротного индексов, увеличение в динамике диаметра воротной вены и снижение скорости в ней, характеризующие повышение индекса застоя (конгестивного индекса) в 2,4–2,6 раза, который является неспецифическим маркером уровня портальной гипертензии.

3. Артериальный кровоток характеризуется относительным увеличением артериального притока к печени. Ультразвуковой критерий «артериализации» печеночного кровотока – повышение печеночно-селезеночного артериального индекса, который можно использовать как дифференциальный признак различных форм портальной гипертензии. Декомпенсация заболевания сопровождается уменьшением диаметра печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артерий, снижением линейной и объемной скоростей в них, снижением соотношения кровотока в печеночной и селезеночной артериях в динамике, что является плохим прогностическим признаком, характеризующим осложненное течением цирроза печени.

4. Особенности печеночного и висцерального кровотока необходимо учитывать при выборе метода консервативного, хирургического или малоинвазивного лечения осложнений цирроза печени. Исходя из характеристик печеночной гемодинамики, основа портальной гипертензии при циррозе печени – несоответствие портальной перфузии (снижена) объему висцерального кровотока (увеличен). Соответственно, объективным критерием эффективности лечения при декомпенсации цирроза должно быть улучшение портальной перфузии печени и/или уменьшение объема висцерального кровотока.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимы дальнейшие исследования гемодинамических параметров печеночного и висцерального кровотока у компенсированных и декомпенсированных больных циррозом печени для определения объективных критериев угрозы развития осложнений и оценки эффективности терапии и прогноза.

Конфликт интересов: отсутствует.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.02.2021
Після доопрацювання / Revised: 13.02.2021
Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2021

Сведения об авторах:
Тугушев А. С., канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
ORCID ID: 0000-0001-8006-1863

Черковская О. С., канд. мед. наук, доцент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
ORCID ID: 0000-0002-9875-6409
Михантьев Д. И., зав. хирургическим отделением, КНП «Городская больница № 1» ЗГС, г. Запорожье, Украина.

Відомості про авторів:

Тугушев А. С., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Черковська О. С., канд. мед. наук, доцент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Міхантьєв Д. І., зав. хірургічного відділення, КНП «Міська лікарня № 1» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.

Information about authors:

Tugushev A. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Cherkovska O. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Mikhantiev D. I., MD, Head of the Department of Surgery, Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital No. 1" of Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

Список литературы

[1] Ультразвукова допплерофлоуметрична діагностика синдрому портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки та значення її показників для прогнозу / О. О. Абрагамович та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3. С. 45-50.
[2] Соотношение кровотока в печёночной и селёзеночной артериях у больных с различными формами портальной гипертензии / А. С. Тугушев и др. *Патология*. 2015. № 3. С. 26-29. https://doi.org/10.14739/2310-1237.2015.3.56112
[3] Оценка селезеночного кровотока у больных с компенсированным и декомпенсированным течением цирроза печени / А. С. Тугушев и др. *Science Rise*. 2015. Т. 6. № 4. С. 25-29. https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.45162
[4] Возможности ультразвукового исследования с допплерографией в определении типа портальной гипертензии у взрослых / Н. В. Туманская и др. *Патологія*. 2015. № 2. С. 35-38. https://doi.org/10.14739/2310-1237.2015.2.48623
[5] Bosch J., Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatology International*. 2018. Vol. 12. Suppl. 1. P. 1-10. https://doi.org/10.1007/s12072-017-9827-9
[6] Bosch J. Portal Hypertension and Cirrhosis: From Evolving Concepts to Better Therapies. *Clinical Liver Disease*. 2020. Vol. 15. Suppl. 1. P. S8-S12. https://doi.org/10.1002/cld.844
[7] Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019. Vol. 16. Issue 4. P. 221-234. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3
[8] Henderson J. M., Anderson C. D. The Surgical Treatment of Portal Hypertension. *Clinical Liver Disease*. 2020. Vol. 15. Suppl. 1. P. S52-S63. https://doi.org/10.1002/cld.877
[9] Kim M. Y., Jeong W. K., Baik S. K. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. Issue 15. P. 4300-4315. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4300
[10] Reversed portal flow: Clinical influence on the long-term outcomes in cirrhosis / T. Kondo et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21. Issue 29. P. 8894-8902. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8894
[11] McConnell M., Iwakiri, Y. Biology of portal hypertension. *Hepatology International*. 2018. Vol. 12. Suppl. 1. P. 11-23. https://doi.org/10.1007/s12072-017-9826-x
[12] Møller S., Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver International*. 2018. Vol. 38. Issue 4. P. 570-580. https://doi.org/10.1111/liv.13589
[13] The Hepatic Sinusoid in Aging and Disease: Update and Advances From the 20th Liver Sinusoid Meeting / M. Ortega-Ribera, N. J. Hunt, J. Gracia-Sancho, V. C. Cogger. *Hepatology Communications*. 2020. Vol. 4. Issue 7. P. 1087-1098. https://doi.org/10.1002/hep4.1517
[14] Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019. Vol. 16. Issue 4. P. 221-234. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3
[15] Evaluation of splenic perfusion and spleen size using dynamic computed tomography: Usefulness in assessing degree of liver fibrosis / T. Suzuki et al. *Hepatology Research*. 2018. Vol. 48. Issue 1. P. 87-93. https://doi.org/10.1111/hepr.12900
[16] Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis / Chinese Society of Hepatology et al. *Hepatology International*. 2019. Vol. 13. Issue 1. P. 1-21. https://doi.org/10.1007/s12072-018-09923-2

References

[1] Abrahamovych, O. O., Dovgan, Yu. P., Ferko, M. R., Abrahamovych, M. O., & Tolopko, S. Ya. (2013). Ultrazvukova doppleroflоumetrychna diahnostyka syndromu portalnoi hipertenzii u khvorykh na tsyroz pechinky ta znachennia yii pokaznykiv dlia prohnozu [The ultrasonic Doppler flowmetry for the diagnosis of portal hypertension syndrome in patients with liver cirrhosis and its prognostic value]. *Suchasna hastroenterolohiia*, (3), 45-50. [in Ukrainian].
[2] Tugushev, A. S., Tumanskaya, N. V., Barskaya, Ye. S., Nordio, Ye. G., & Djos, I. P. (2015). Sootnoshenie krovotoka v pechenochnoi i selezenochnoi arteriyakh u bol'nykh s razlichnymi formami portal'noi gipertenzii [Ratio of the blood flow in liver and splenic arteries in patients with various forms of portal hypertension]. *Patologiya*, (3), 26-29. https://doi.org/10.14739/2310-1237.2015.3.56112 [in Russian].
[3] Tugushev, A. S., Vakulenko, V. V., Cherkovskaya, O. S., Mikhant'ev, D. I., Neshta, V. V., & Potapenko, P. I. (2015). Otsenka selezenochnogo krovotoka u bol'nykh s kompensirovannym i dekompensirovannym techeniem tsirroza pecheni [Assessment of splenic blood flow in patients with the compensated and decompensated course of cirrhosis]. *Science Rise*, 6(4), 25-29. https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.45162 [in Russian].
[4] Tumanskaya, N. V., Tugushev, A. S., Barskaya, E. S., Fedusenko, A. A., & Nordio, E. G. (2015). Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovaniya s dopplerografiei v opredelenii tipa portal'noi gipertenzii u vzroslykh [Ultrasound and Doppler examination capabilities in adult portal hypertension type definition]. *Pathologia*, (2), 35-38. https://doi.org/10.14739/2310-1237.2015.2.48623 [in Russian].
[5] Bosch, J., & Iwakiri, Y. (2018). The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatology International*, *12*(Suppl. 1), 1-10. https://doi.org/10.1007/s12072-017-9827-9
[6] Bosch, J. (2020). Portal Hypertension and Cirrhosis: From Evolving Concepts to Better Therapies. *Clinical Liver Disease*, *15*(Suppl. 1), S8-S12. https://doi.org/10.1002/cld.844
[7] Gracia-Sancho, J., Marrone, G., & Fernández-Iglesias, A. (2019). Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(4), 221-234. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3
[8] Henderson, J. M., & Anderson, C. D. (2020). The Surgical Treatment of Portal Hypertension. *Clinical Liver Disease*, *15*(Suppl. 1), S52-S63. https://doi.org/10.1002/cld.877
[9] Kim, M. Y., Jeong, W. K., & Baik, S. K. (2014). Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(15), 4300-4315. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4300
[10] Kondo, T., Maruyama, H., Sekimoto, T., Shimada, T., Takahashi, M., & Yokosuka, O. (2015). Reversed portal flow: Clinical influence on the long-term outcomes in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(29), 8894-8902. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8894
[11] McConnell, M., & Iwakiri, Y. (2018). Biology of portal hypertension. *Hepatology International, 12*(Suppl. 1), 11-23. https://doi.org/10.1007/s12072-017-9826-x
[12] Møller, S., & Bendtsen, F. (2018). The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver International*, *38*(4), 570-580. https://doi.org/10.1111/liv.13589
[13] Ortega-Ribera, M., Hunt, N. J., Gracia-Sancho, J., & Cogger, V. C. (2020). The Hepatic Sinusoid in Aging and Disease: Update and Advances From the 20th Liver Sinusoid Meeting. *Hepatology Communications*, *4*(7), 1087-1098. https://doi.org/10.1002/hep4.1517
[14] Gracia-Sancho, J., Marrone, G., & Fernández-Iglesias, A. (2019). Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 16*(4), 221-234. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0097-3
[15] Suzuki, T., Yamada, A., Komatsu, D., Kurozumi, M., Fujinaga, Y., Ueda, K., Miyagawa, S., & Kadoya, M. (2018). Evaluation of splenic perfusion and spleen size using dynamic computed tomography: Usefulness in assessing degree of liver fibrosis. *Hepatology Research*, *48*(1), 87-93. https://doi.org/10.1111/hepr.12900
[16] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Xu, X., Duan, Z., Ding, H., Li, W., Jia, J., Wei, L., Linghu, E., & Zhuang, H. (2019). Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis. *Hepatology International, 13*(1), 1-21. https://doi.org/10.1007/s12072-018-09923-2

УДК 616.441-006.5-089
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.229724

Хірургічне лікування хворих на вузловий токсичний зоб

С. М. Завгородній[A,E,F], **М. С. Гатіа***[A,B,C,D], **М. А. Кубрак**[B,C,E], **М. Б. Данилюк**[E,F]

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: вузловий токсичний зоб, ендокринні захворювання, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 370-374

***E-mail:** braviorio@gmail.com

Частка вузлового токсичного зоба (ВТЗ) у структурі поняття «вузловий зоб» становить від 7,3 % до 10,0 %. Є труднощі в доопераційній диференціальній діагностиці ВТЗ та інших захворювань щитовидної залози, що мають перебіг із синдромом тиреотоксикозу. Суперечливими є дані щодо переваг резекційних операцій над тиреоїдектоміями в пацієнтів із ВТЗ.

Мета роботи – порівняльне оцінювання результатів діагностики та лікування пацієнтів із ВТЗ у ранньому та віддаленому післяопераційних періодах після резекційних хірургічних утручань і тиреоїдектомій.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 51 пацієнта із ВТЗ. Середній вік хворих становив 51,7 ± 12,9 року.

Результати. У групі превалювало двобічне багатовузлове ураження – 34 (66,7 %) пацієнти. Рівень вільного Т3 визначили тільки в 15 (29,4 %) пацієнтів, у 7 (46,7 %) із них зафіксували його підвищення. Гемітиреоїдектомію з перешийком виконали 15 (29,4 %) хворим, субтотальну резекцію – 2 (3,9 %), тиреоїдектомію – 34 (66,7 %).

Висновки. У структурі ВТЗ переважали багатовузлові двобічні ураження щитовидної залози – 34 (66,7 %) пацієнти, що диктувало необхідність виконання тиреоїдектомії. Одновузлову та багатовузлову однобічну патологію діагностували у 17 (33,3 %) хворих, яким виконали органозберігальне оперативне втручання. Визначення у хворих на ВТЗ вільного Т3 дало змогу майже в 46,7 % випадків діагностувати Т3-тиреотоксикоз, який є діагностичним критерієм для виявлення функціональної автономії вузлів. Виконання органозберігального оперативного втручання в 17 (33,3 %) пацієнтів із ВТЗ зумовило необхідність призначення замісної гормональної терапії препаратами левотироксину у віддаленому післяопераційному періоді (понад 1 рік), середня доза – 25,0 (25,0; 50,0) мкг.

Key words: nodular toxic goiter, endocrine diseases, surgery.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 370-374

Surgical treatment of patients with nodular toxic goiter

S. M. Zavhorodnii, M. S. Gatia, M. A. Kubrak, M. B. Danyliuk

Nodular toxic goiter (NTG) accounts for 7.3 % to 10.0 % of the goiter population. There are difficulties in the preoperative differential diagnosis between NTG and other thyroid diseases. There is also controversy about the benefits of resection surgery over thyroidectomy in patients with NTG.

The aim of the study: a comparative assessment of the diagnosis and treatment results of patients with NTG in the early and late postoperative periods after resection surgery and thyroidectomy.

Materials and methods. The study enrolled 51 patients with NTG. The mean age of patients in the group was 51.7 ± 12.9 years.

Results. Bilateral multinodular lesions prevailed – 34 (66.7 %) patients. Free T3 level was measured only in 15 (29.4 %) patients, 7 (46.7 %) of them had elevated T3 level. 15 (29.4 %) patients underwent hemithyroidectomy including the isthmus, 2 (3.9 %) had subtotal resection, 34 (66.7 %) patients underwent thyroidectomy.

Conclusions. Multinodular bilateral thyroid lesions dominated the structure of NTG – 34 (66.7 %) patients who underwent thyroidectomy. Uninodular and multinodular unilateral pathology was diagnosed only in 17 (33.3 %) patients who underwent organ-preserving surgery. The measurements of free T3 level in patients with NTG allowed the diagnosis of T3-thyrotoxicosis in almost half of patients (46.7 %), which is a diagnostic criterion for detection of functional nodal autonomy. Following the organ-preserving surgery, 17 (33.3 %) patients with NTG required the use of hormone replacement therapy with levothyroxine at a mean dose of 25.0 (25.0; 50.0) mcg/day in the late postoperative period (>1 year).

Ключевые слова: узловой токсический зоб, эндокринные заболевания, хирургическое лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 370-374

Хирургическое лечение пациентов с узловым токсическим зобом

С. Н. Завгородний, М. С. Гатиа, М. А. Кубрак, М. Б. Данилюк

Доля узлового токсического зоба (УТЗ) в структуре понятия «узловой зоб» составляет от 7,3 % до 10,0 %. Существуют трудности в дооперационной дифференциальной диагностике УТЗ и других заболеваний щитовидной железы, протекающих с синдромом тиреотоксикоза. Противоречивы данные о преимуществах резекционных операций над тиреоидэктомиями у пациентов с УТЗ.

Цель работы – сравнительная оценка результатов диагностики и лечения пациентов с УТЗ в раннем и отдалённом послеоперационных периодах после резекционных хирургических вмешательств и тиреоидэктомий.

Материалы и методы. В исследование включили 51 пациента с УТЗ. Средний возраст больных в группе составил 51,7 ± 12,9 года.

Результаты. В группе превалировало двустороннее многоузловое поражение – 34 (66,7 %) пациента. Уровень свободного Т3 определен только у 15 (29,4 %) пациентов, у 7 (46,7 %) из них отмечено повышение показателя. Гемитиреоидэктомия с перешейком выполнена 15 (29,4 %) больным, субтотальная резекция – 2 (3,9 %), тиреоидэктомия – 34 (66,7 %).

Выводы. В структуре УТЗ преобладали многоузловые двусторонние поражения щитовидной железы – 34 (66,7 %) пациента, что диктовало необходимость проведения тиреоидэктомии. Одноузловая и многоузловая односторонняя патология диагностирована у 17 (33,3 %) больных, которым выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство. Определение у больных с УТЗ свободного Т3 позволило в 46,7 % случаев диагностировать Т3-тиреотоксикоз, который является диагностическим критерием для установления функциональной автономии узлов. Выполнение органосохраняющего оперативного вмешательства у 17 (33,3 %) пациентов с УТЗ обусловило необходимость назначения заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина в отдалённом послеоперационном периоде (более 1 года) в средней дозе 25,0 (25,0; 50,0) мкг.

Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні становить понад 100 осіб на 100 тисяч населення, а щорічний приріст кількості зареєстрованих хворих – 4,7 % [1].

В основі вузлового токсичного зоба (ВТЗ) – вузлова гіперплазія щитовидної залози (ЩЗ) і формування фолікулярних аденом, що автономно продукують гормони та викликають симптоми гіпертиреозу [2].

Частота ВТЗ у структурі збірного поняття «вузловий зоб», за даними різних авторів, становить від 7,3 % до 10,0 % [3,4].

Для діагностики ВТЗ використовують спектр досліджень: морфологічне (тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія), визначення гормонального профілю щитовидної залози, сцинтіографію. Але все ще є труднощі в доопераційній диференціальній діагностиці ВТЗ та інших зобів, що мають перебіг із синдромом тиреотоксикозу [5,6].

Особливо важливе значення діагностики полягає у визначенні обсягу хірургічного втручання в пацієнтів з однобічним ураженням ЩЗ, адже є суперечливі дані щодо переваг резекційних операцій над тиреоїдектоміями в пацієнтів із ВТЗ. У пацієнтів із ВТЗ після резекційних операцій на ЩЗ реєстрували розвиток стійкого гіпотиреозу, що зумовлює необхідність у призначенні замісної гормональної терапії в післяопераційному періоді. Частина залози, що залишається, майже не виконує свої функції, а є тільки субстратом для розвитку патологічних процесів [7–9].

Проаналізувавши фахові літературні джерела, можна зробити висновок: проблема діагностики та вибору обсягу оперативних утручань у пацієнтів із ВТЗ залишається відкритою, а дослідження в цій галузі – актуальними та перспективними для медичної спільноти.

Мета роботи

Здійснити порівняльне оцінювання результатів діагностики та лікування пацієнтів із вузловим токсичним зобом у ранньому та віддаленому післяопераційних періодах після резекційних хірургічних утручань і тиреоїдектомій.

Матеріали і методи дослідження

Із січня 2015 до грудня 2019 року на базі хірургічного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР та хірургічного відділення ТОВ «ВІЗУС» обстежили та прооперували 51 пацієнта із ВТЗ. Середній вік хворих у групі становив 51,7 ± 12,9 року. У гендерній структурі переважали жінки – 45 (88,2 %) осіб, чоловіків – 6 (11,8 %).

На доопераційному етапі для підтвердження діагнозу ВТЗ пацієнтам виконали ультразвукове дослідження (УЗД) щитовидної залози, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ), дослідження гормонального профілю ЩЗ (вільний тироксин (Т4), вільний трийодтиронін (Т3), тиреотропний гормон (ТТГ)).

Оцінювання цитологічної картини після ТАПБ здійснили за класифікацією Bethesda.

Усіх пацієнтів прооперували у плановому порядку під загальною анестезією зі штучною вентиляцією легенів. Обираючи тактику оперативного втручання, використовували стандарти АТА.

У всіх випадках діагнози підтверджені результатами патогістологічного дослідження.

У ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів після тиреоїдектомії визначали рівень паратгормона для контролю за функціональною активністю прищитовидних залоз і профілактики розвитку післяопераційної гіпокальціємії.

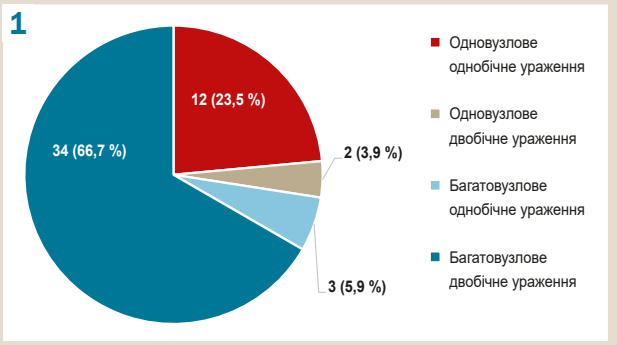
Під час виписування пацієнтам із гемітиреоїдектомією та субтотальною резекцією ЩЗ додатково не призначали замісну гормональну терапію препаратами левотироксину. Хворим після тиреоїдектомії призначали препарати левотироксину в дозі 1,6–1,8 мкг/кг маси тіла. Цільові рівні ТТГ при корекції дози препаратів становили 2,0–3,0 мкМО/мл.

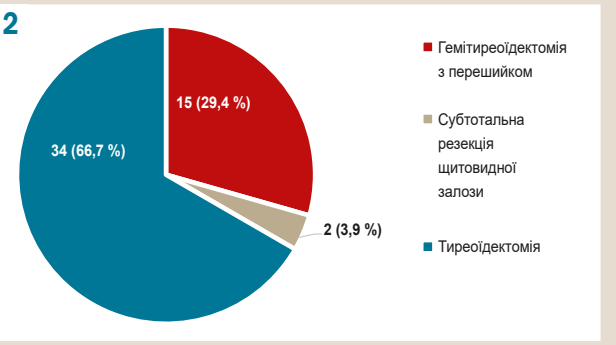
У віддаленому післяопераційному періоді (через 1,5 місяця, 6 і 12 місяців) усі прооперовані мали пройти обстеження, що передбачало визначення рівнів вільного Т4 і ТТГ, для призначення та корекції замісної гормональної терапії.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакетів прикладних програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Дані в тексті, таблицях наведені як M ± m (середнє арифметичне ± стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки, Me (Q_1; Q_3) (медіана вибірки з зазначенням верхнього (75 %) та нижнього (25 %) квартилів), коли розподіл відрізнявся від нормального.

Результати

За даними УЗД одновузлове ураження однієї з частин виявили у 12 (23,5 %) хворих. Багатовузловий однобічний зоб діагностували у 3 (5,9 %) пацієнтів. Одновузлове ураження обох часток ЩЗ виявили у 2 (3,9 %) госпіталізованих. Двобічне багатовузлове ураження діагностували у 34 (66,7 %) пацієнтів (*рис. 1*).





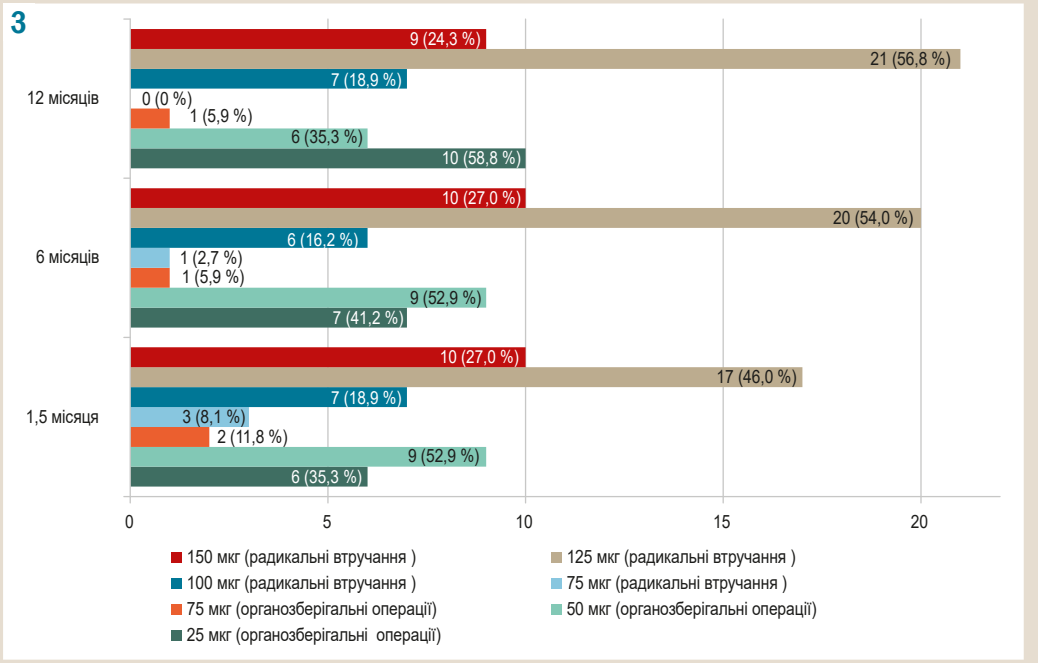


Рис. 1. Структура вузлового токсичного зоба за даними ультразвукового дослідження (n = 51).

Рис. 2. Структура оперативних утручань у пацієнтів із вузловим токсичним зобом (n = 51).

Рис. 3. Динаміка змін рівнів замісної гормональної терапії пацієнтів після органозберігальних і радикальних оперативних утручань (n = 51).

За результатами ТАПБ, у 44 (86,3 %) осіб виявили цитологічну картину пунктату 2 категорії за класифікацією Bethesda, у 7 (13,7 %) – 3 категорії.

Оцінюючи гормональний статус ЩЗ, гіпертиреоз діагностували у 21 (41,2 %) пацієнта, субклінічний гіпертиреоз – у 30 (58,8 %). Рівні вільного Т4 та ТТГ визначили в усіх пацієнтів групи дослідження. Середній рівень ТТГ у групі дослідження становив 0,05 (0,01; 0,14) мкМО/мл, вільного Т4 – 15,4 (12,4; 18,6) пмоль/л.

Рівень вільного Т3 визначили тільки у 15 (29,4 %) пацієнтів, у 7 (46,7 %) із них зафіксували його підвищення. Середній рівень вільного Т3 у групі становив 4,22 (3,28; 6,00) пг/мл.

За результатами доопераційного обстеження 15 (29,4 %) хворим виконана гемітиреоїдектомія з перешийком, 2 (3,9 %) – субтотальна резекція щитовидної залози, 34 (66,7 %) – тиреоїдектомія (*рис. 2*).

Середня тривалість госпіталізації у групі становила 9 (6; 10) діб.

Після хірургічного втручання в 10 (19,6 %) пацієнтів діагностували транзиторний післяопераційний гіпопаратиреоз. В 1 (2,0 %) хворої післяопераційний гіпопаратиреоз мав перебіг із явищами гіпокальціємії та судомним синдромом, який потребував тривалішого лікування у стаціонарі. У всіх прооперованих осіб рівень паратгормона відновився в період 6–12 місяців після втручання. Летальних випадків у групі дослідження не було.

Через 1,5 місяця після операції з-поміж 17 пацієнтів з органозберігальними оперативними втручаннями за результатами контролю тироїдних гормонів у 14 (82,4 %) виявили явища субклінічного гіпотиреозу. У 3 (17,6 %) осіб рівень ТТГ на верхній межі норми. Середні рівні ТТГ і вільного Т4 у пацієнтів з органозберігальними операціями становили 4,81 (4,27; 5,82) мкМО/мл і 12,7 (11,3; 13,8) пг/мл відповідно. Результати встановлення тиреоїдного статусу пацієнтів зумовили необхідність корекції з призначенням препаратів левотироксину в середній дозі 50,0 (25,0; 50,0) мкг.

У пацієнтів після тиреоїдектомії середні рівні ТТГ і вільного Т4 через 1,5 місяця становили 2,61 (1,24; 4,16) мкМО/мл та 13,7 (11,6; 15,3) пг/мл відповідно. Корекцію дози препаратів левотироксину здійснили згідно з цільовими рівнями ТТГ. Середня доза препаратів левотироксину – 125,0 (100,0; 150,0) мкг.

Аналіз динаміки рівня ТТГ і вільного Т4 через 6 і 12 місяців після хірургічного втручання показав: у пацієнтів із вузловим токсичним зобом після органозберігальних операцій залишається необхідність постійного приймання препаратів левотироксину в дозі 25,0 (25,0; 50,0) мкг навіть через рік після втручання (*табл. 1*).

Таблиця 1. Динаміка змін гормонального профілю пацієнтів із вузловим токсичним зобом після органозберігальних операцій і тиреоїдектомій

Показники, одиниці вимірювання	1,5 місяця	6 місяців	12 місяців
Органозберігальна операція (n = 17)			
ТТГ, мкМО/мл	4,81 (4,27; 5,82)	3,01 (2,63; 3,11)	2,83 (2,64; 2,88)
Т4 вільний, пг/мл	12,7 (11,3; 13,8)	15,4 (13,1; 17,7)	15,1 (14,1; 16,9)
Левотироксин, мкг	50,0 (25,0; 50,0)	50 (25,0; 50,0)	25,0 (25,0; 50,0)
Тиреоїдектомія (n = 37)			
ТТГ, мкМО/мл	2,62 (1,24; 4,16)	2,28 (2,00; 2,89)	2,41 (2,17; 2,64)
Т4 вільний, пг/мл	13,7 (11,6; 15,3)	14,4 (12,8; 16,7)	14,2 (13,1; 16,3)
Левотироксин, мкг	125,0 (100,0; 150,0)	125,0 (125,0; 150,0)	125,0 (125,0; 150,0)

Зміни рівнів замісної гормональної терапії в динаміці в пацієнтів із радикальними та органозберігальними втручаннями наведені на *рис. 3*.

Обговорення

У сучасній медичній літературі дискусійним є питання щодо діагностики та обсягу оперативного втручання в пацієнтів із ВТЗ, особливо в разі однобічного вузлового ураження щитовидної залози.

Паньків В. І. вказує на необхідність визначення не тільки рутинних показників (ТТГ і вільний Т4) для діагностики синдрому тиреотоксикозу, але й визначення рівня вільного Т3. При вузловому токсичному зобі в понад 30 % випадків виявляють ізольований Т3-тиреотоксикоз, найбільш характерний саме для автономії вузлів щитовидної залози, а також маркер, що допоможе диференціювати ВТЗ та інші патологічні стани, які супроводжуються синдромом тиреотоксикозу [10].

У нашому дослідженні, незважаючи на доволі низький відсоток вимірювання рівня вільного Т3 – 15 (29,4 %) пацієнтів, у 7 (46,7 %) із них виявили його підвищення, що підтверджує діагностичну цінність цього маркера.

Чимало авторів, а також рекомендації ATA, вказують на необхідність виконання сцинтіографії для визначення локалізації та кількості «гарячих» вузлів у ЩЗ, що впливатиме передусім на тактику лікування [11–13].

Однак на практиці застосування цього методу дуже обмежене. У нашому дослідженні в жодному з випадків не використали сцинтіографію як метод діагностики ВТЗ. Також кардинально різняться рекомендації щодо тактики оперативного втручання в пацієнтів із ВТЗ.

Шидловський В. О. і співавт., проаналізувавши віддалені результати лікування хворих на ВТЗ, наголошують на виконанні радикальних оперативних утручань (тиреоїдектомій) навіть у разі однобічного ураження ЩЗ, вказують на потребу в постійній замісній гормональній терапії та ризики розвитку патологічних змін у тканині, що залишається [14]. Подібні результати отримали P. Cramon et al. [15]. Наше дослідження також вказує на необхідність призначення замісної терапії препаратами левотироксину у віддаленому післяопераційному періоді цій групі пацієнтів.

Висновки

1. У структурі ВТЗ переважали багатовузлові двобічні ураження ЩЗ – 34 (66,7 %) пацієнти, що диктувало виконання в них тиреоїдектомії. Одновузлову та багатовузлову однобічну патологію виявляли тільки в 17 (33,3 %) хворих, яким виконали органозберігальне оперативне втручання.

2. Визначення у хворих на ВТЗ вільного Т3 дає змогу в 46,7 % пацієнтів діагностувати Т3-тиреотоксикоз, який є діагностичним критерієм для виявлення функціональної автономії вузлів.

3. Виконання органозберігального оперативного втручання в 17 (33,3 %) пацієнтів із ВТЗ зумовило необхідність призначення замісної гормональної терапії препаратами левотироксину у віддаленому післяопераційному періоді (понад 1 рік) у середній дозі 25,0 (25,0; 50,0) мкг.

Перспективи подальших досліджень. Обов'язкове використання у схемі обстеження сцинтіографії та визначення показника вільного Т3 у крові дасть змогу поліпшити рівень діагностування токсичного зоба з функціональною автономією вузлів на доопераційному етапі. Аналіз віддалених результатів лікування хворих на ВТЗ після тиреоїдектомій та органозберігальних операцій дасть змогу обґрунтувати оптимальну тактику хірургічного лікування цієї групи пацієнтів.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.01.2021
Після доопрацювання / Revised: 12.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2021

Відомості про авторів:
Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3082-3406
Гатіа М. С., очний аспірант каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4061-6478
Кубрак М. А., д-р філософії (PhD), асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4051-9336
Данилюк М. Б., канд. мед. наук, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

Information about authors:
Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Gatia M. S., MD, Postgraduate student of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kubrak M. A., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Danyliuk M. B., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Завгородний С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Гатиа М. С., очный аспирант каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Кубрак М. А., д-р философии (PhD), ассистент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Данилюк М. Б., канд. мед. наук, ассистент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

[1] Паньків В. І. Синдром тиреотоксикозу: нові клінічні можливості корекції тиреоїдної дисфункції. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16. № 1. С. 58-62. https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129
[2] Morbidity before and after the Diagnosis of Hyperthyroidism: A Nationwide Register-Based Study / F. Brandt et al. *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8. Issue 6. P. e66711. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066711
[3] The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis / A. Garmendia Madariaga et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. Vol. 99. Issue 3. P. 923-931. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409
[4] The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism / B. Biondi et al. *European Thyroid Journal*. 2015. Vol. 4. Issue 3.P. 149-163. https://doi.org/10.1159/000438750
[5] Devereaux D., Tewelde S. Z. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014. Vol. 32. Issue 2. P. 277-292. https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.001
[6] Cooper D. S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. 2012. Vol. 379. Issue 9821. P. 1142-1154. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6
[7] Gilbert J. Thyrotoxicosis – investigation and management. *Clinical Medicine*. 2017. Vol. 17. Issue 3. P. 274-277. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274
[8] Donangelo I., Suh S. Y. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *American Family Physician*. 2017. Vol. 95. Issue 11. P. 710-716.
[9] LiVolsi V. A., Baloch Z. W. The Pathology of Hyperthyroidism. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 737. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00737
[10] Паньків В. І. Сучасні підходи до лабораторної діагностики й менеджменту синдрому тиреотоксикозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14. № 5. С. 508-513. https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142689
[11] 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / D. S. Ross et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. Issue 10. P. 1343-1421. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229
[12] De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2016. Vol. 388. Issue 10047. P. 906-918. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6
[13] Вузловий зоб: можливості сучасних методів діагностики (огляд літератури) / О. М. Люлька та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 4. С. 50-54. https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-50-54
[14] Шидловський В. О., Дейкало І. М., Шидловський О. В. Хірургія зобу в ендемічному регіоні. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 2. С. 24-29.
[15] Quality-of-Life Impairments Persist Six Months After Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Toxic Nodular Goiter: A Prospective Cohort Study / P. Cramon et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. Issue 8. P. 1010-1018. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0044

References

[1] Pankiv, V. I. (2020). Syndrom tyreotoksykozu: novi klinichni mozhlyvosti korektsii tyreoidnoi dysfunktsii [Thyrotoxicosis syndrome: new clinical opportunities for the correction of thyroid dysfunction]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal, 16*(1), 58-62. https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129 [in Ukrainian].
[2] Brandt, F., Thvilum, M., Almind, D., Christensen, K., Green, A., Hegedüs, L., & Brix, T. H. (2013). Morbidity before and after the Diagnosis of Hyperthyroidism: A Nationwide Register-Based Study. *PLOS ONE, 8*(6), Article e66711. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066711
[3] Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillen-Grima, F. & Galofre, J. C. (2014). The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99*(3), 923-931. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409
[4] Biondi, B., Bartalena, L., Cooper, D. S., Hegedis, L., Laurberg, P. & Kahaly, G. J. (2015). The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, *4*(3), 149-163. https://doi.org/10.1159/000438750
[5] Devereaux, D., & Tewelde, S. Z. (2014). Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics of North America, 32*(2), 277-292. https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.001
[6] Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Subclinical thyroid disease. *The Lancet*, *379*(9821), 1142-1154. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6
[7] Gilbert, J. (2017). Thyrotoxicosis – investigation and management. *Clinical Medicine, 17*(3), 274-277. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274
[8] Donangelo, I. & Suh, S. Y. (2017). Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *American Family Physician, 95*(11), 710-716.
[9] LiVolsi, V. A. & Baloch, Z. W. (2018). The Pathology of Hyperthyroidism. *Frontiers in Endocrinology, 9*, Article 737. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00737
[10] Pankiv, V. I. (2018). Suchasni pidkhody do laboratornoi diahnostyky y menedzhmentu syndromu tyreotoksykozu [Modern approaches to the laboratory diagnosis and management of hyperthyroidism syndrome]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal, 14*(5), 508-513. https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142689 [in Ukrainian].
[11] Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, *26*(10), 1343-1421. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229
[12] De Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *The Lancet*, *388*(10047), 906-918. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6
[13] Liulka, O. M., Kovalyov, O. P., Lyakhovskiy, V. I., Nemchenko, I. I., & Kizimenko, O. O. (2018). Vuzlovyi zob: mozhlyvosti suchasnykh metodiv diahnostyky (ohliad literatury) [Nodular goiter: the possibilities of modern diagnostic methods (literature review)]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (2), 50-54. https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-50-54 [in Ukrainian].
[14] Shidlovskyi, V. O., Deykalo, I. M., & Shidlovskyi, O. V. (2012). Khirurhiia zobu v endemichnomu rehioni [Surgery of goiter in endemic region]. *Shpytalna khirurhiia*, (2), 24-29. [in Ukrainian].
[15] Cramon, P., Winther, K. H., Watt, T., Bonnema, S. J., Bjorner, J. B., Ekholm, O., Groenvold, M., Hegedüs, L., Feldt-Rasmussen, U., & Rasmussen, Å. K. (2016). Quality-of-Life Impairments Persist Six Months After Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Toxic Nodular Goiter: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*, *26*(8), 1010-1018. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0044

УДК 616-089.819.5-057.36(477)
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.223139

Надання високоспеціалізованої медичної допомоги військовослужбовцям Збройних Сил України мініінвазивними рентгенендоваскулярними методиками

К. В. Гуменюк[1,A–F], І. І. Гангал[2,A–E], К. К. Карпенко*[2,A–E]

[1]Військова частина А0928, [2]Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військово-медичний клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

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

Мета роботи – надання якісної та повноцінної мініінвазивної високоспеціалізованої медичної допомоги рентгенендоваскулярними методиками за сучасними світовими стандартами військовослужбовцям Збройних Сил України на всій території країни та безпосереднім учасникам бойових дій в умовах проведення Операції Об'єднаних сил в окремих районах Донецької та Луганської областей.

Матеріали та методи. Проаналізували надання мініінвазивної високоспеціалізованої медичної допомоги рентгенендоваскулярними методиками військовослужбовцям Збройних Сил України в умовах проведення Операції Об'єднаних сил (ООС) і в Національному військово-медичному клінічному центрі, м. Київ (НВМКЦ). Медична допомога надана у зв'язку з критичними кровотечами з внутрішніх органів, патологією та пораненнями магістральних судин, гострою серцево-судинною патологією у 2018–2020 рр.: 1038 діагностичних коронарних утручань у військовослужбовців із гострим коронарним синдромом, 346 стентувань коронарних артерій в ургентному порядку, 36 випадків ангіопластики коронарних артерій. Здійснили 296 втручань із приводу патології периферичної судинної системи, включаючи бойову травму. Транскатетерну артеріальну емболізацію виконали 100 пацієнтам із внутрішньою кровотечею. Запроваджено механізм надання ургентної допомоги пацієнтам із гострим коронарним синдромом в умовах проведення Операції Об'єднаних сил в окремих районах Донецької та Луганської областей.

Результати. Запровадження наведених методик високоспеціалізованої допомоги в Збройних Силах України дало змогу реалізувати стандарти ургентної допомоги при гострому коронарному синдромі, середній час «двері – балон» становив 100 хвилин (ДІ 95 %, 98–103 хв, p < 0,05). В умовах ООС допомога пацієнтам із гострим коронарним синдромом у проміжку «двері – балон» триває 2–12 годин (ДІ 95 %, 5,5–6,5 год, p < 0,05), летальні випадки в умовах ООС не зафіксували. У разі транскатетерної артеріальної емболізації технічний успіх закриття артерій – на рівні 100 %. Під час лікування магістральних судин термін перебування у стаціонарі в пацієнтів після ендоваскулярних утручань становив 1–18 днів (ДІ 95 %, 1,96–2,51 доби, p < 0,05). Основні ускладнення: постпункційна гематома – 4,73 %, гостра оклюзія після втручання протягом 24 годин – 2,36 %, псевдоаневризма – 0,68 %. Ефективне відновлення магістрального кровотоку спостерігали у 262 (88,51 %) випадках.

Висновки. Впровадження в медичну службу Збройних Сил України рентгеноендоваскулярних методик дало змогу якісно надати високоспеціалізовану медичну допомогу безпосереднім учасникам бойових дій в окремих районах Донецької та Луганської областей у найкоротші терміни.

Ключові слова: ендоваскулярна хірургія, мініінвазивні втручання, військовослужбовці, гострий коронарний синдром, емболізація, реваскуляризація.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 375-380

***E-mail:** rentgencardio@gmail.com

Providing of a highly specialized medical care for servicemen of the Armed Forces of Ukraine by roentgen-endovascular interventional methods

K. V. Humeniuk, I. I. Hangal, K. K. Karpenko

Aim: to provide high-quality and full-fledged minimally invasive highly specialized medical care by X-ray endovascular methods, according to modern world standards, for the Armed Forces of Ukraine on all territories of the country and direct participants of combat operations in the context of Joint Forces Operation (JFO) in certain parts of Donetsk and Luhansk regions.

Materials and methods. The provision of minimally invasive highly specialized medical care by X-ray endovascular techniques for servicemen of the Armed Forces of Ukraine in the conditions of JFO in certain parts of Luhansk and Donetsk regions and the National Military Medical Clinical Center of Kyiv (NMMCC) in critical internal bleedings, pathology and injuries of the main vessels, acute cardiovascular pathology over a period of 2018–2020 was analyzed: 1038 diagnostic coronary interventions to servicemen with acute coronary syndrome, 346 stenting of coronary arteries in an emergency, 36 – angioplasty of coronary arteries. A total of 296 interventions for pathology of the peripheral vascular system including combat trauma were performed. Transcatheter arterial embolization was performed for 100 patients with internal bleeding. An emergency care mechanism was implemented for patients with acute coronary syndrome in the Joint Forces Operation in certain parts of Donetsk and Luhansk regions.

Results. The implementation of these methods of highly specialized care in the Armed Forces of Ukraine allowed to realize the standards of emergency care for acute coronary syndrome, the average time of "door – balloon" was 100 minutes (CI 95 %, 98–103 minutes, P < 0.05). In the conditions of JFO, care for patients with acute coronary syndrome, the interval "door – balloon" takes time from 2 to 12 hours (CI 95 %, 5.5–6.5 hours, P < 0.05), fatalities were absent. At transcatheter arterial embolization, technical success of arterial occlusion was 100 %. In the treatment of main vessels, the length of hospital stay after endovascular

Key words: endovascular surgery, minimally invasive interventions, military personnel, acute coronary syndrome, embolization, revascularization.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 375-380

interventions was 1–18 days (CI 95 %, 1.96–2.51 days, P < 0.05). The main complications were postpuncture hematoma – 4.73 %, acute occlusion after intervention within 24 hours – 2.36 %, pseudoaneurysm – 0.68 %. Effective recanalization of the main blood flow was achieved in 262 cases (88.51 %).

Conclusions. The implementation of X-ray endovascular techniques into the medical service of the Armed Forces of Ukraine allowed for providing high-quality highly specialized medical care directly to participants of Joint Forces Operation in certain parts of Donetsk and Luhansk regions in the shortest possible time.

Ключевые слова: эндоваскулярная хирургия, миниинвазивные вмешательства, военнослужащие, острый коронарный синдром, эмболизация, реваскуляризация.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 375-380

Оказание высокоспециализированной медицинской помощи военнослужащим Вооруженных Сил Украины миниинвазивными рентгенэндоваскулярными методиками

К. В. Гуменюк, И. И. Гангал, К. К. Карпенко

Цель работы – предоставление качественной и полноценной миниинвазивной высокоспециализированной медицинской помощи рентгенэндоваскулярными методиками согласно современным мировым стандартам военнослужащим Вооруженных Сил Украины на всей территории страны и непосредственным участникам боевых действий в условиях проведения Операции Объединенных сил (ООС) в отдельных районах Донецкой и Луганской областей.

Материалы и методы. Проведен анализ предоставления миниинвазивной высокоспециализированной медицинской помощи рентгенэндоваскулярными методиками для военнослужащих Вооруженных Сил Украины в условиях проведения ООС и в Национальном военно-медицинском клиническом центре, г. Киев (НВМКЦ). Медицинская помощь предоставлена в связи с критическими кровотечениями из внутренних органов, патологией и ранениями магистральных сосудов и острой сердечно-сосудистой патологией в 2018–2020 гг.: 1038 диагностических коронарных вмешательств у военнослужащих с острым коронарным синдромом, 346 стентирований коронарных артерий в ургентном порядке, 36 случаев ангиопластики коронарных артерий. Проведено 296 вмешательств по поводу патологии периферической сосудистой системы, включая боевую травму. Транскатетерная артериальная эмболизация проведена 100 пациентам с внутренним кровотечением. Введен механизм предоставления ургентной помощи пациентам с острым коронарным синдромом в условиях проведения Операции Объединенных сил в отдельных районах Донецкой и Луганской областей.

Результаты. Внедрение представленных методик высокоспециализированной помощи в Вооруженных Силах Украины позволило реализовать стандарты ургентной помощи при остром коронарном синдроме, среднее время «дверь – баллон» составило 100 минут (ДИ 95 %, 98–103 мин, p < 0,05). В условиях ООС помощь больным с острым коронарным синдромом промежуток «дверь – баллон» занимает 2–12 часов (ДИ 95 %, 5,5–6,5 ч, p < 0,05), летальные случаи в условиях ООС не зафиксированы. При транскатетерной артериальной эмболизации технический успех закрытия артерий составил 100 %. При лечении магистральных сосудов время пребывания в стационаре у пациентов после эндоваскулярных вмешательств составило 1–18 суток (ДИ 95 %, 1,96–2,51 суток, p < 0,05). Основные осложнения: постпункционная гематома – 4,73 %, острая окклюзия после вмешательства в течение 24 часов – 2,36 %, псевдоаневризмы – 0,68 %. Эффективное восстановление магистрального кровотока наблюдали в 262 (88,51 %) случаях.

Выводы. Внедрение в медицинскую службу Вооруженных Сил Украины рентгеноэндоваскулярных методик позволило качественно предоставить высокоспециализированную медицинскую помощь непосредственным участникам боевых действий в отдельных районах Донецкой и Луганской областей в кратчайшие сроки.

Тенденція сучасної світової медицини полягає в пошуку альтернативних рішень у «відкритій» хірургії, що стосуються малотравматичності, зменшення тривалості госпіталізації та післяопераційної реабілітації, відсутності загального знеболення та зменшення ускладнень. Ці питання завжди актуальні для системи охорони здоров'я [9,10]. Ендоваскулярна хірургія має безпосередній технічний успіх під час більшості втручань, особливо в пацієнтів у тяжкому стані, а також враховує основні «запити» сучасної медицини [9,11,14,15]. Не виняток у цьому аспекті й військова медицина, адже незважаючи на тяжкість бойової травми, вогнепальних і осколкових поранень, мініінвазивне хірургічне лікування посідає чільне місце в лікуванні військовослужбовців Збройних Сил України (далі – ЗС України) і в умовах проведення Операції Об'єднаних сил в окремих районах Донецької та Луганської областей, і поза цими межами.

Якість надання високоспеціалізованої допомоги залежить від технічного устаткування медичних підрозділів і термінів надання допомоги [8], а також від навченості персоналу [12]. Перед ЗС України в умовах проведення бойових дій на сході України ці фактори ускладнені – необхідно надати високоспеціалізовану хірургічну допомогу за світовими стандартами військовослужбовцям на всій території країни та в умовах бойових дій.

Мета роботи

Надання якісної та повноцінної мініінвазивної високоспеціалізованої медичної допомоги рентгенендоваскулярними методиками за сучасними світовими стандартами військовослужбовцям Збройних Сил України на всій території країни та безпосереднім учасникам бойових дій в умовах проведення Операції Об'єднаних сил в окремих районах Донецької та Луганської областей.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували надання мініінвазивної високоспеціалізованої медичної допомоги рентгеноендоваскулярними методиками військовослужбовцям Збройних Сил України в умовах проведення ООС і в Національному військово-медичному клінічному центрі, м. Київ (НВМКЦ). Медична допомога надана у зв'язку з критичними кро-

вотечами з внутрішніх органів, патологією та пораненнями магістральних судин, гострою серцево-судинною патологією у 2018–2020 рр. За цей період виконали 1434 втручання. Середній вік пацієнтів – 51,31 ± 13,65 року, 127 (8,86 %) жінок, 1307 (91,14 %) чоловіків.

Оцінили результати 1038 втручань у військовослужбовців із гострим коронарним синдромом, 296 осіб із патологією периферичної судинної системи, включаючи бойову травму, а також 100 військовослужбовців із внутрішньою кровотечею різної етіології. Медична допомога надана рентгенендоваскулярними методиками, транспортування з районів проведення ООС здійснили аеромедичною евакуацією, транспортування поза ними – реанімобілями Збройних Сил України та цивільної міської швидкої медичної допомоги.

Ургентні втручання виконували, ґрунтуючись на принципах доказової медицини, згідно з чинними протоколами МОЗ України [1] та протоколами лікування Європейської та Американської асоціацій кардіологів [2,13], Європейського товариства судинної хірургії [19].

Результати

У Національному військово-медичному клінічному центрі виконали 2012 різнопланових ендоваскулярних оперативних втручань 1–3 класів складності. Кількість утручань за 2018 р. становила 627, 2019 р. – 680, 2020 р. – 705. В ургентному порядку виконали 30,46 % втручань. Протягом 2018–2020 рр. виконали 1038 діагностичних коронарних утручань у військовослужбовців (23,89 % – учасники бойових дій). З-поміж них ургентне стентування коронарних артерій виконали у 346 (33,33 %) випадках, ангіопластику коронарних артерій – у 36 (3,47 %). З приводу патології периферичної судинної системи, включаючи бойову травму прооперували 296 (14,56 %) військовослужбовців. Транскатетерну артеріальну емболізацію (ТАЕ) виконали 100 (4,97 %) хворим; використовували акриловий полімер, просочений желатином, желатинові губки й емболізаційні спіралі. У 73 (3,63 %) випадках виконана ТАЕ судин шлунка або дванадцятипалої кишки; у 27 (1,34 %) – емболізація судин малого таза.

За сучасними уявленнями про надання невідкладної допомоги [1,2], інтервенційне втручання на коронарних артеріях виконують у найкоротші терміни. У м. Києві допомогу хворим із гострим коронарним синдромом у НВМКЦ надають цілодобово, допомога та госпіталізація пацієнтів відбувається за допомогою міської швидкої медичної допомоги або безпосередньо силами відділення реанімації та інтенсивної терапії медичної евакуації з залученням кардіологічної, анестезіологічної бригади. Середній час «двері – балон» за аналізований період становив 100 хвилин (ДІ 95 %, 98–103 хв, p < 0,05). В умовах ООС допомога хворим із гострим коронарним синдромом (ГКС) у проміжку «двері – балон» становить 2–12 годин (ДІ 95 %, 5,5–6,5 год, p < 0,05), госпіталізація пацієнтів відбувається з залученням військової аеромедичної евакуації або наземним транспортом залежно від погодних умов і тактичної ситуації. У 2018–2020 рр. безпосередньо з районів проведення бойових дій евакуювали 57 (5,49 %) хворих із гострим коронарним синдромом (*рис. 1*). Аеромедична евакуація здійснена пацієнтам зі STEMI у стабільному стані в найближчі кардіо-інтервенційні центри м. Краматорська і м. Сєвєродонецька, пацієнтів із NonSTEMI евакуювали наземним транспортом у ці центри або в Інститут невідкладної хірургії (м. Харків).

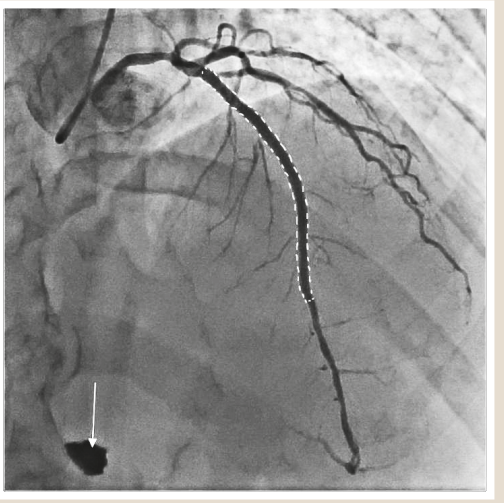


Рис. 1. Пацієнт після вибухового поранення з гострим інфарктом міокарда. Стентування лівої коронарної артерії (пунктирна лінія) та металевий осколок на діафрагмі (позначено стрілкою).

Після втручання хворих переводили у Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків. Час від стабілізації хворих після інтервенційних утручань до переведення в лікувальні заклади ЗС України – 1 доба. Після запровадження цієї схеми евакуації та переміщення пацієнтів із гострим коронарним синдромом летальних випадків унаслідок таких патологій у районах проведення ООС не було.

Транскатетерну артеріальну емболізацію виконали 100 (4,97 %) військовослужбовцям із гострими внутрішніми кровотечами. Не в усіх випадках «відкрите» хірургічне лікування кровотечі є методом вибору, особливо в пацієнтів високого хірургічного й анестезіологічного ризику. Таким хворим застосували малотравматичні мініінвазивні ендоваскулярні методи досягнення гемостазу.

За рекомендаціями з лікування виразкових кровотеч і кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [3,4,16–18], ендоваскулярний гемостаз рекомендовано виконувати тільки після повторного рецидиву кровотечі та повторного ендоскопічного гемостазу. Фіброгастродуоденоскопію виконували для верифікації джерела кровотечі зі ШКТ, що триває (Forrest Ia–Ib), посилення гемостазу за наявності тромбованої судини (Forrest IIa) або фіксованого згустка (Форест IIb). Для верифікації джерела кровотечі з судин малого таза виконували пряму цифрову ангіографію.

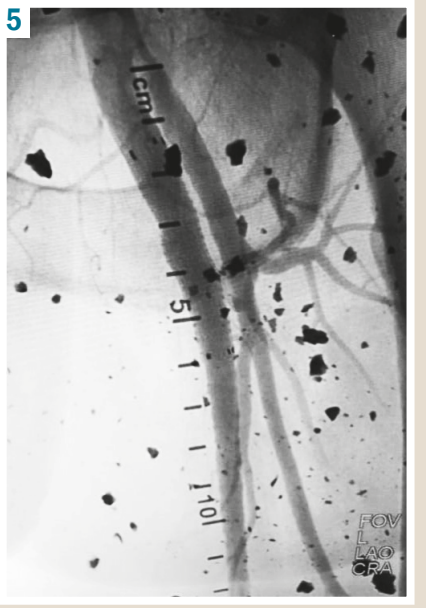
У разі кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту цільові артерії для ТАЕ: гастродуоденальна – 75,34 % (n = 55), селезінкова – 8,22 % (n = 6), печінкова – 5,48 % (n = 4), ліва шлункова – 5,48 % (n = 4), гастродуоденальна та ліва шлункова – 2,74 % (n = 2), права шлунково-чепцева – 2,74 % (n = 2) (*рис. 2, 3*). У разі емболізації судин малого таза цільові артерії: внутрішні здухвинні – 14,81 % (n = 4), артерії сечового міхура – 40,74 % (n = 11), передміхурової залози – 29,63 % (n = 8), прямокишкова – 3,7 % (n = 1).

Рис. 2. Кровотеча з *a. gastroduodenalis* у пацієнта з шлунково-кишковою кровотечею на тлі стресових виразок після вибухового поранення та релапаротомії.

Рис. 3. Транскатетерна артеріальна емболізація *a. gastroduodenalis*, припинення кровотечі та функціональний гемостаз.

Рис. 4. Осколкове поранення поверхневої стегнової артерії та глибокої вени стегна, посттравматична артеріовенозна фістула.

Рис. 5. Постановка стент-графта в поверхневу стегнову артерію, ліквідовано артеріо-венозний скид крові, відновлено прохідність судин.



Ризик оперативного втручання оцінювали за шкалою APACHE 2. Критерій стратифікації пацієнтів у групу з високим операційним ризиком – понад 11 балів за шкалою APACHE 2. Це пацієнти, які мають тяжке декомпенсоване захворювання, що становить постійну загрозу для життя. 82 (82 %) хворих мали високий ризик для оперативного втручання, пацієнти з важкою крововтратою – 72 % (n = 72).

При застосуванні ТАЕ технічний показник закриття артерій становив 100 %, клінічний показник успіху – 78 %. Повторні кровотечі виникли у 22 (22 %) хворих: 14 (14 %) потребували «відкритого» хірургічного втручання після рецидиву кровотечі, внаслідок неефективності повторної емболізації. Основні ускладнення: 4 (4 %) ішемічні ускладнення (некроз), 2 (2 %) випадки контраст-індукованих ускладнень (алергічна кропив'янка, кашель, нудота та блювота), 3 (3 %) – ускладнення, що пов'язані з місцем доступу (гематоми м'яких тканин, кровотечі з місця пункції). Ускладнення з боку печінки (гостра печінкова недостатність, цироз), наведені у фаховій літературі [5–7], не спостерігали. Коефіцієнт кореляції Пірсона щодо тяжкості стану (APACHE 2) та повторної кровотечі дорівнював 0,78. Отже, спостерігали збільшення ризику кровотечі у важких пацієнтів, а відтермінування ТАЕ погіршує прогнози успіху втручання.

Зі застосуванням ендоваскулярних методик прооперували 296 військовослужбовців із патологією периферичної судинної системи. Основні патології – облітерувальний атеросклероз аорти, артерій таза, нижніх кінцівок (n = 234, 79,05 %), посттравматичні ураження артерій (n = 13, 4,39 %) і вен (післятравматична посттромботична хвороба – n = 49, 16,55 %).

У разі стено-оклюзуючих захворювань артерій у 142 (60,68 %) випадках виконали стентування, 49 (20,94 %) пацієнтам – ангіопластику, 43 (18,38 %) – локальний тромболізис (*рис. 4, 5*).

Час перебування у стаціонарі пацієнтів після ендоваскулярних утручань становив 1–18 днів (ДІ 95 %, 1,96–2,51 доби, p < 0,05). Основні ускладнення – постпункційна гематома (4,73 %), гостра оклюзія після втручання протягом 24 годин (2,36 %), псевдоаневризма (0,68 %). Ефективне відновлення магістрального кровотоку спостерігали у 262 (88,51 %) випадках, 20 (6,76 %) хворим необхідна повторна ангіопластика, 14 (4,73 %) пацієнтам судинні хірурги виконали «відкрите» хірургічне втручання, 3 (1,01 %) операції виконали гібридно.

Обговорення

Рентгенендоваскулярні втручання – дієвий та ефективний інструмент надання високоспеціалізованої медичної допомоги військовослужбовцям ЗС України. Організація допомоги хворим із гострою коронарною патологією в умовах проведення ООС із залученням аеромедичної евакуації дала змогу виконувати військовослужбовцям із регіонів проведення бойових дій кардіоінтервенційні втручання в найкоротші терміни, а також досягти позитивних результатів у лікуванні пацієнтів із ГКС, які можна порівнювати з лікуванням на територіях поза проведенням ООС.

Як альтернативний метод припинення кровотечі в ослаблених і вкрай важких пацієнтів доцільно використовувати транскатетерну артеріальну емболізацію. ТАЕ під час кровотеч із ШКТ виконують тільки в разі неспроможності ендоскопічного гемостазу. Частота повторних кровотеч корелює з загальним станом пацієнта. Технічний показник закриття артерій свідчить про можливість емболізувати будь-яку артерію, але це збільшує ризик ішемічних ускладнень.

Ендоваскулярний менеджмент у разі поранення або травми судин може бути здійсненним, безпечним та ефективним варіантом для лікування судинних травм верхніх і нижніх кінцівок, що дає змогу вчасно та мінімально інвазивно забезпечити відновлення кровотоку периферичними судинами, зменшити травматичність утручання, а також зменшити час реабілітації та перебування на стаціонарному лікуванні. Сучасні досягнення щодо інвазивних ендоваскулярних методик, інструментів та емболізатів дають змогу забезпечити повноцінне відновлення ендолюмінального кровотоку, безпечний і швидкий гемостаз при травматичних ушкодженнях судин.

Висновки

1. Впровадження в медичну службу ЗС України рентгеноендоваскулярних методик дало змогу надати високоспеціалізовану медичну допомогу учасникам бойових дій в умовах проведення Операції Об'єднаних сил в окремих районах Донецької та Луганської областей.

2. Залучення аеромедичної евакуації гарантує надання ургентної кардіо-інтервенційної допомоги військовослужбовцям, які перебувають у зоні проведення бойових дій, у найкоротші терміни та досягти позитивних результатів у лікуванні пацієнтів із ГКС.

3. Рентгенендоваскулярно мініінвазивними методами відновлення магістрального кровотоку спостерігали у 88,51 % випадків, майже 5 % пацієнтів потребували «відкритих» хірургічних утручань. Основні ускладнення – постпункційна гематома (4,73 %), гостра оклюзія після втручання протягом 24 годин (2,36 %), псевдоаневризма (0,68 %). Ці методики забезпечують швидкі терміни реабілітації та майже повну відсутність гнійно-інфекційних ускладнень.

4. Транскатетерна артеріальна емболізація органів малого таза та шлунково-кишкового тракту – ефективний метод усунення артеріальної кровотечі з ШКТ із технічним показником успішності емболізації 100 %, але клінічний успіх одужання пацієнта залежить від початкової тяжкості.

Перспективи подальших досліджень. Застосування рентгенендоваскулярних методик дає змогу гарантувати мініінвазивну високоспеціалізовану допомогу військовослужбовцям в умовах проведення бойових дій.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.01.2021
Після доопрацювання / Revised: 18.01.2021
Прийнято до друку / Accepted: 02.02.2021

Відомості про авторів:
Гуменюк К. В., канд. мед. наук, головний хірург МО України, військова частина А0928, м. Київ.
Гангал І. І., начальник відділення рентгенкардіоваскулярної хірургії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військово-медичний клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.
Карпенко К. К., старший ординатор, відділення рентгенкардіоваскулярної хірургії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військово-медичний клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9737-4484

Information about authors:
Humeniuk K. V., MD, PhD, Chief Surgeon of the Ministry of Defense of Ukraine, Military Unit A0928, Kyiv.
Hangal I. I., MD, Head of the Department of X-ray Cardiovascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Medical Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.
Karpenko K. K., MD, Senior Resident, Department of X-ray Cardiovascular Surgery, National Military Medical Clinical Center "Main Military Medical Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:
Гуменюк К. В., канд. мед. наук, главный хирург МО Украины, воинская часть А0928, г. Киев.
Гангал И. И., начальник отделения рентгенкардиоваскулярной хирургии, Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военно-медицинский клинический госпиталь», г. Киев, Украина.
Карпенко К. К., старший ординатор, отделение рентгенкардиоваскулярной хирургии, Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военно-медицинский клинический госпиталь», г. Киев, Украина.

Список літератури

[1] Про затвердження Порядку організації надання медичної допомоги та госпіталізації пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST бригадами екстреної медичної допомоги : наказ МОЗ України від 28.09.2017 № 1181. URL : https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1290-17#Text
[2] Lüscher T. F. Myocardial revascularization: guideline-based therapy today. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 2. P. 75-78. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy901
[3] Laine L., Jensen D. M. Management of Patients With Ulcer Bleeding. *American Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 107. Issue 3. P. 345-360. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.480
[4] International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding / A. N. Barkun et al. *Annals of Internal Medicine*. 2010. Vol. 152. Issue 2. P. 101-113. https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
[5] A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / A. D. Beggs et al. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2014. Vol. 7. P. 93-104. https://doi.org/10.2147/CEG.S56725
[6] Diagnosis and Treatment of Abdominal Arterial Bleeding After Radical Gastrectomy: a Retrospective Analysis of 1875 Consecutive Resections for Gastric Cancer / J. Yang et al. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016. Vol. 20. Issue 3. P. 510-520. https://doi.org/10.1007/s11605-015-3049-z

[7] Transcatheter Arterial Embolization for Gastrointestinal Bleeding Associated with Gastric Carcinoma: Prognostic Factors Predicting Successful Hemostasis and Survival / S. Park et al. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2017. Vol. 28. Issue 7. P. 1012-1021. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.03.017
[8] Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project / E. Barbato et al. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 27. P. 2579-2588. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa475
[9] Interventional cardiology in Poland in 2019. Summary report of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society (AISN PTK) and Jagiellonian University Medical College / D. Dudek et al. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2020. Vol. 16. Issue 2. P. 123-126. https://doi.org/10.5114/aic.2020.96054
[10] Lüsebrink E., Massberg S., Orban M. Ten things ICU specialists need to know about new valvular procedures in interventional cardiology. *Intensive Care Medicine*. 2019. Vol. 46. Issue 1. P. 102-106. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05824-6
[11] Validation of National Cardiovascular Data Registry risk models for mortality, bleeding and acute kidney injury in interventional cardiology at a German Heart Center / G. Wolff et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2020. Vol. 109. Issue 2. P. 235-245. https://doi.org/10.1007/s00392-019-01506-x
[12] Diagnostic and Interventional Radiology Case Volume and Education in the Age of Pandemics: Impact Analysis and Potential Future Directions / A. M. Gabr et al. *Academic Radiology*. 2020. Vol. 27. Issue 10. P. 1481-1488. https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.014
[13] American College of Cardiology, American Heart Association, Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004. Vol. 110. Issue 9. P. e82-e292. https://doi.org/10.1161/circ.110.9.e82
[14] The Role of Interventional Radiology in the Management of Late Postpancreaticoduodenectomy Hemorrhage / L. Zhang, J. Wang, J. Jiang, J. Shen. *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020. P. 8851950. https://doi.org/10.1155/2020/8851950
[15] Outcome of interventional radiology for delayed postoperative hemorrhage in hepatobiliary and pancreatic surgery / N. Sakai et al. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020. Vol. 35. Issue 12. P. 2264-2272. https://doi.org/10.1111/jgh.15140
[16] Yevich S. M. Interventional Radiology Procedures in Critically Ill Cancer Patients. *Oncologic Critical Care* / eds. J. Nates, K. Price. Springer, Cham, 2020. P. 1597-1608. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74588-6_136
[17] Gralnek I. M., Neeman Z., Strate L. L. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376. Issue 11. P. 1054-1063. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1603455
[18] Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology / K. Oakland et al. *Gut*. 2019. Vol. 68. Issue 5. P. 776-789. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317807
[19] 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 9. P. 763-816. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095

References

[1] Ministry of Health of Ukraine. (2017, September 28). Pro zatverdzhennia Poriadku orhanizatsii nadannia medychnoi dopomohy ta hospitalizatsii patsiientiv z hostrym koronarnym syndromom z elevatsiieiu sehmenta ST bryhadamy ekstrenoi medychnoi dopomohy [On Approval of the Procedure for Providing Medical Care and Hospitalization of Patients with ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome by Medical Emergency Teams (No. 1181)]. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1290-17#Text
[2] Lüscher, T. F. (2019). Myocardial revascularization: guideline-based therapy today. European Heart Journal, 40(2), 75-78. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy901
[3] Laine, L., & Jensen, D. M. (2012). Management of Patients With Ulcer Bleeding. American Journal of Gastroenterology, 107(3), 345-360. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.480
[4] Barkun, A. N., Bardou, M., Kuipers, E. J., Sung, J., Hunt, R. H., Martel, M., Sinclair, P., & International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. (2010). International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Annals of Internal Medicine, 152(2), 101-113. https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
[5] Beggs, A. D., Dilworth, M. P., Powell, S. L., Atherton, H., & Griffiths, E. A. (2014). A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Clinical and Experimental Gastroenterology, 7, 93-104. https://doi.org/10.2147/CEG.S56725
[6] Yang, J., Zhang, X. H., Huang, Y. H., Chen, B., Xu, J. B., Chen, C. Q., Cai, S. R., Zhan, W. H., He, Y. L., & Ma, J. P. (2016). Diagnosis and Treatment of Abdominal Arterial Bleeding After Radical Gastrectomy: a Retrospective Analysis of 1875 Consecutive Resections for Gastric Cancer. Journal of Gastrointestinal Surgery, 20(3), 510-520. https://doi.org/10.1007/s11605-015-3049-z
[7] Park, S., Shin, J. H., Gwon, D. I., Kim, H. J., Sung, K. B., Yoon, H. K., Ko, G. Y., & Ko, H. K. (2017). Transcatheter Arterial Embolization for Gastrointestinal Bleeding Associated with Gastric Carcinoma: Prognostic Factors Predicting Successful Hemostasis and Survival. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 28(7), 1012-1021. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.03.017
[8] Barbato, E., Noc, M., Baumbach, A., Dudek, D., Bunc, M., Skalidis, E., Banning, A., Legutko, J., Witt, N., Pan, M., Tilsted, H. H., Nef, H., Tarantini, G., Kazakiewicz, D., Huculeci, R., Cook, S., Magdy, A., Desmet, W., Cayla, G., Vinereanu, D., … Haude, M. (2020). Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. European Heart Journal, 41(27), 2579-2588. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa475
[9] Dudek, D., Siudak, Z., Grygier, M., Araszkiewicz, A., Dąbrowski, M., Kusa, J., Hawranek, M., Huczek, Z., Kralisz, P., Roleder, T., Wojakowski, W., Parma, R., Malinowski, K. P., & Bartuś, S. (2020). Interventional cardiology in Poland in 2019. Summary report of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society (AISN PTK) and Jagiellonian University Medical College. Postępy w Kardiologii Interwencyjnej, 16(2), 123-126. https://doi.org/10.5114/aic.2020.96054
[10] Lüsebrink, E., Massberg, S., & Orban, M. (2020). Ten things ICU specialists need to know about new valvular procedures in interventional cardiology. Intensive Care Medicine, 46(1), 102-106. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05824-6
[11] Wolff, G., Lin, Y., Quade, J., Bader, S., Kosejian, L., Brockmeyer, M., Karathanos, A., Parco, C., Krieger, T., Heinen, Y., Perings, S., Albert, A., Icks, A., Kelm, M., & Schulze, V. (2020). Validation of National Cardiovascular Data Registry risk models for mortality, bleeding and acute kidney injury in interventional cardiology at a German Heart Center. Clinical Research in Cardiology, 109(2), 235-245. https://doi.org/10.1007/s00392-019-01506-x
[12] Gabr, A. M., Li, N., Schenning, R. C., Elbarbary, A., Anderson, J. C., Kaufman, J. A., & Farsad, K. (2020). Diagnostic and Interventional Radiology Case Volume and Education in the Age of Pandemics: Impact Analysis and Potential Future Directions. Academic Radiology, 27(10), 1481-1488. https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.014
[13] American College of Cardiology, American Heart Association, & Canadian Cardiovascular Society. (2004). ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation, 110(9), e82-e292. https://doi.org/10.1161/circ.110.9.e82
[14] Zhang, L., Wang, J., Jiang, J., & Shen, J. (2020). The Role of Interventional Radiology in the Management of Late Postpancreaticoduodenectomy Hemorrhage. BioMed Research International, 2020, Article 8851950. https://doi.org/10.1155/2020/8851950
[15] Sakai, N., Yoshitomi, H., Furukawa, K., Takayashiki, T., Kuboki, S., Takano, S., Suzuki, D., Kagawa, S., Mishima, T., Nakadai, E., & Ohtsuka, M. (2020). Outcome of interventional radiology for delayed postoperative hemorrhage in hepatobiliary and pancreatic surgery. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 35(12), 2264-2272. https://doi.org/10.1111/jgh.15140
[16] Yevich, S. M. (2020) Interventional Radiology Procedures in Critically Ill Cancer Patients. In J. Nates & K. Price (Eds.), Oncologic Critical Care (pp. 1597-1608). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74588-6_136
[17] Gralnek, I. M., Neeman, Z., & Strate, L. L. (2017). Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. The New England Journal of Medicine, 376(11), 1054-1063. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1603455
[18] Oakland, K., Chadwick, G., East, J. E., Guy, R., Humphries, A., Jairath, V., McPherson, S., Metzner, M., Morris, A. J., Murphy, M. F., Tham, T., Uberoi, R., Veitch, A. M., Wheeler, J., Regan, C., & Hoare, J. (2019). Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut, 68(5), 776-789. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317807
[19] Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J. P., Czerny, M., De Carlo, M., Debus, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A. R., Roffi, M., Röther, J., Sprynger, M., Tendera, M., Tepe, G., … ESC Scientific Document Group. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal, 39(9), 763-816. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095

УДК 616.94-002.3-084-085:616-089.23-001]-078:579.61
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.229667

Original research

Мікробіологічний моніторинг як складова ефективної профілактики та лікування гнійно-септичних інфекцій в умовах ортопедо-травматологічного відділення

Н. М. Поліщук*[1,A,C,D,E], Д. Л. Кирик[2,E,F], І. Є. Юрчук[3,B,E]

[1]Запорізький державний медичний університет, Україна, [2]Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, [3]КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна

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

Ефективний моніторинг циркуляції збудників гнійно-септичних інфекцій в умовах стаціонара та вивчення антибіотикочутливості виділених штамів мікроорганізмів дають змогу виявити зміни у структурі патогенів і тенденції розвитку антибіотикорезистентності, а отже й визначитися з тактикою антибактеріальної терапії та розробити відповідні профілактичні заходи.

Мета роботи – ретроспективний аналіз результатів мікробіологічного моніторингу за збудниками гнійно-септичних інфекцій (ГСІ) ортопедо-травматологічного відділення (ОТВ) КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» за 2017–2020 рр. для визначення основних антибактеріальних препаратів для призначення емпіричної терапії.

Матеріали та методи. Проаналізували результати бактеріологічних досліджень 664 зразків клінічного матеріалу від хворих ОТВ із використанням статистичної звітності з бактеріологічних досліджень та аналітичних даних комп'ютерного програмного забезпечення WHONET 5.6.

Результати. Виділили та вивчили біологічні властивості 506 штамів мікроорганізмів (35 видів, що належать до 18 родів). Основні збудники ГСІ в ОТВ – мікроорганізми групи ESKAPE: *E. coli* (3,56 %), *S. aureus* (18,38 %), *K. pneumoniae* (7,71 %), *A. baumannii* (12,65 %), *E. faecalis* (12,45 %), *P. aeruginosa* (9,09 %), – а також *S. epidermidis* (10,87 %), *P. mirabilis* (2,4 %), *C. amycolatum* (2,6 %). Культури *E. faecalis* чутливі до ванкоміцину, лінезоліду, *S. aureus* – до лінезоліду, тігецикліну, нетилміцину, *A. baumannii* – до тігецикліну. Штами *P. aeruginosa*, *E. coli* та *K. pneumoniae* мали резистентність до більшості антибіотиків. Усі псевдомонади були стійкі до тикарциліну/клавуланату, цефепіму, хлорамфеніколу, іміпенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, 71 % штамів мали стійкість до піперацилину/тазобактаму, 89 % – до левофлоксацину, чутливими до гентаміцину були 46 % ізолятів, до амікацину – 59 %. *E. coli* та *K. pneumoniae* характеризувалися резистентністю до ампіциліну, тикарциліну/клавуланату, азтреонаму, цефтріаксону, цефепіму; кількість штамів, чутливих до піперацилину/тазобактаму, карбапенемів, левофлоксацину, гентаміцину, амікацину та хлорамфеніколу, – 37–65 %.

Висновки. У структурі збудників гнійно-септичних інфекцій ортопедо-травматологічного відділення запорізької КНП «МЛЕ та ШМД» важливу роль відіграють *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *C. amycolatum*. Препаратами вибору для антибактеріальної емпіричної терапії ентерококових інфекцій є ванкоміцин і лінезолід, стафілококових – ванкоміцин, лінезолід, тігециклін, нетилміцин. Постійний процес зміни резистентності збудників ГСІ робить украй важливим моніторинг антибіотикочутливості мікроорганізмів, що циркулюють в умовах ОТВ.

Ключові слова: антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів, гнійно-септичні інфекції, антибактеріальна терапія, моніторинг біологічний.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 381-387

***E-mail:** natalyapolishchuck23@gmail.com

Microbiological monitoring as a component of efficient prevention and treatment of purulent-septic infections in an orthopedics and traumatology department

N. M. Polishchuk, D. L. Kyryk, I. Ye. Yurchuk

Efficient monitoring of circulating purulent-septic infectious agents in a clinical setting and a study on antibiotic susceptibility of isolated strains of microorganisms allows identifying changes in the pathogen structure and trends in antibiotic resistance development, which helps to determine the tactics of antibacterial therapy and elaborate appropriate measures.

The aim of the study. Retrospective analysis of the results of microbiological monitoring of purulent-septic infectious (PSI) agents in the Orthopedics and Traumatology Department (OTD) of the Zaporizhzhia Central Ambulance and Emergency Care Hospital over the period 2017–2020 to determine the main antibacterial drugs for empirical therapy.

Materials and methods. We analyzed the bacteriological test results of 664 clinical material samples obtained from OTD patients using bacteriological examination statistical reporting and analytical data of the WHONET 5.6 software.

Results. The main PSI pathogens in the OTD were from the ESKAPE group: *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, E. faecalis, P. aeruginosa* and *S. epidermidis*, *P. mirabilis, C. amycolatum.* Isolates of *E. faecalis* were sensitive to vancomycin, linezolid, *S. aureus* – to linezolid, tigecycline, netilmicin, *A. baumannii* – to tigecycline. All *P. aeruginosa* strains were resistant to ticarcillin/clavulanate, cefepime, chloramphenicol, imipenem, meropenem, aztreonam, ciprofloxacin. *E. coli* and *K. pneumoniae* were resistant to ampicillin, ticarcillin/clavulanate, aztreonam, ceftriaxone, cefepime. The number of isolates sensitive to piperacillin/tazobactam, carbapenems, levofloxacin, gentamicin, amikacin, chloramphenicol ranged from 37 % to 65 %.

Conclusions. *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, E. faecalis, P. aeruginosa, S. epidermidis, P. mirabilis, C. amycolatum* play an important role in the structure of PSI pathogens in the Orthopedics and Traumatology Department of Zaporizhzhia Central Ambulance and Emergency Care Hospital. The antibiotics of choice as the antibacterial empirical therapy for enterococcal

Key words: bacterial multiple drug resistance, purulent-septic infections, antibacterial therapy, biological monitoring.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 381-387

infections are vancomycin, linezolid, for staphylococcal infections – vancomycin, linezolid, tigecycline, netilmicin. PSI pathogens continually evolve developing antibiotic resistance, and it is of particular importance to monitor antibiotic susceptibility of microorganisms within the OTD.

Ключевые слова: антибиотико-резистентные штаммы микроорганизмов, гнойно-септические инфекции, антибактериальная терапия, мониторинг биологический.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 381-387

Микробиологический мониторинг как составляющая эффективной профилактики и лечения гнойно-септических инфекций в условиях ортопедо-травматологического отделения

Н. Н. Полищук, Д. Л. Кирик, И. Е. Юрчук

Мониторинг циркуляции возбудителей гнойно-септических инфекций (ГСИ) в условиях стационара и изучение антибиотикочувствительности выделенных штаммов микроорганизмов позволяет установить изменения в структуре патогенов и тенденции развития антибиотикорезистентности, а следовательно дает возможность определиться с тактикой антибактериальной терапии и разработать соответствующие профилактические мероприятия.

Цель работы – ретроспективный анализ результатов микробиологического мониторинга за возбудителями ГСИ ортопедо-травматологического отделения (ОТО) КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» за 2017–2020 гг. для определения основных антибактериальных препаратов для проведения эмпирической терапии.

Материалы и методы. Проанализировали результаты бактериологических исследований 664 образцов клинического материала от больных ОТО с использованием статистической отчётности по бактериологическим исследованиям и аналитических данных компьютерного программного обеспечения WHONET 5.6.

Результаты. Основные возбудители ГСИ в ОТО – микроорганизмы группы ESKAPE: *E. coli* (3,56 %), *S. aureus* (18,38 %), *K. pneumoniae* (7,71 %), *A. baumannii* (12,65 %), *E. faecalis* (12,45 %), *P. aeruginosa* (9,09 %), – а также *S. epidermidis* (10,87 %), *P. mirabilis* (2,4 %), *C. amycolatum* (2,6 %). Культуры *E. faecalis* показали чувствительность к ванкомицину, линезолиду, *S. aureus* – к линезолиду, тигециклину, нетилмицину, *A. baumannii* – к тигециклину. Штаммы *P. aeruginosa*, *E. coli* и *K. pneumoniae* были резистентны к большинству антибиотиков. Все псевдомонады были устойчивы к тикарциллину/клавуланату, цефепиму, хлорамфениколу, имипенему, меропенему, азтреонаму, ципрофлоксацину, 71 % штаммов проявили устойчивость к пиперациллину/тазобактаму, 89 % – к левофлоксацину; чувствительными к гентамицину были 46 % изолятов, к амикацину – 59 %. *E. coli* и *K. pneumoniae* резистентны к ампициллину, тикарциллину/клавуланату, азтреонаму, цефтриаксону, цефепиму; количество штаммов, чувствительных к пиперациллину/тазобактаму, карбапенемам, левофлоксацину, гентамицину, амикацину, хлорамфениколу, – 37–65 %.

Выводы. В структуре возбудителей ГСИ ортопедо-травматологического отделения запорожской КНП «ГБЭ и СМП» важную роль играют *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, E. faecalis, P. aeruginosa, S. epidermidis, P. mirabilis, C. amycolatum.* Препараты выбора для антибактериальной эмпирической терапии энтерококковых инфекций – ванкомицин, линезолид, стафилококковых – ванкомицин, линезолид, тигециклин, нетилмицин. Постоянный процесс изменения резистентности возбудителей ГСИ делает крайне важным мониторинг антибиотикочувствительности микроорганизмов, циркулирующих в условиях ОТО.

Особливість сучасної травматологічної та ортопедичної практики – використання різноманітних внутрішньокісткових і зовнішніх металевих конструкцій, а також імплантатів під час заміщення сегментів кістки або заміни суглобів. Стрімкий розвиток і досягнення в цій галузі медицини дали змогу не тільки поліпшити результати лікування пацієнтів із травмами й ортопедичними захворюваннями, але й суттєво пришвидшити одужання, реабілітацію та повернення хворих до усталеного способу життя.

Однією з найактуальніших проблем сучасної травматології та ортопедії є розвиток гнійно-септичних інфекцій (ГСІ), що пов'язані з запаленням м'яких тканин поля операційного втручання або внаслідок використання імплантатів чи ендопротезів. Безумовно, проблема виникнення ГСІ мультифакторна та має не тільки медичне, але й соціальне значення, зумовлюючи необхідність пошуку ефективних шляхів її розв'язання. Один із можливих – ефективний моніторинг циркуляції збудників ГСІ в умовах стаціонара та вивчення чутливості виділених штамів мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Мікробіологічний моніторинг як система оцінювання циркуляції збудників ГСІ дає змогу виявити зміни в їхній структурі та тенденції розвитку стійкості до антибактеріальних препаратів, а отже й визначитися з тактикою антибактеріальної терапії та розробити відповідні профілактичні, протиепідемічні заходи. Відомо, що ГСІ зумовлені антибіотикорезистентними штамами мікроорганізмів, особливо групи ESKAPE (*Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*), та є однією з найважливіших проблем сучасної світової медицини [1]. За даними, що опубліковані на сайті ВООЗ, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, різні види *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* і *Proteus*) належать до вкрай пріоритетної за рівнем потреби у створенні нових антибіотиків групи, представники якої характеризуються множинною лікарською стійкістю та є серйозною небезпекою для пацієнтів, особливо для тих, хто перебуває на штучній вентиляції легень або використовує венозні катетери [2].

Мета роботи

Здійснити ретроспективний аналіз результатів мікробіологічного моніторингу за збудниками гнійно-септичних інфекцій в умовах ортопедо-травматологічного відділення (ОТВ) КНП «Міська лікарня екстреної та

швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради (КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР) у період із січня 2017 р. до грудня 2020 р. для визначення основних антибіотиків для призначення емпіричної терапії.

Матеріали і методи дослідження

Як матеріал для дослідження та ретроспективного аналізу використовували дані офіційної статистичної звітності бактеріологічної лабораторії КНП «МЛЕ та ШМД» за 2017–2020 рр., де наведені результати бактеріологічних досліджень зразків клінічного матеріалу від хворих з ознаками ГСІ, а також результати вивчення чутливості виділених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів згідно з протоколами EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 8.0, 9.0, 10.0). Аналітичні дані вивчення антибіотикочутливості мікроорганізмів отримали за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення WHONET 5.6.

Під час роботи проаналізували результати бактеріологічних досліджень 664 зразків клінічного матеріалу (176 зразків крові, 437 зразків ексудатів ран, 51 зразок пунктату синовіальної рідини) від хворих, які перебували на лікуванні в ОТВ КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР (2017–2020 рр.). Частоту виявлення збудників визначали у відсотках (%) від загальної кількості виділених мікроорганізмів.

Результати

Системний аналіз даних дав змогу отримати об'єктивну картину етіологічної структури збудників, їхню поширеність і чутливість до антибактеріальних препаратів. Так, під час досліджень клінічного матеріалу виділили й вивчили біологічні властивості 506 штамів мікроорганізмів. Аналіз мікробного пейзажу показав: 46,4 % ізолятів становили грамнегативні мікроорганізми (представники родини ентеробактерій – 21,4 %, неферментуючі грамнегативні бактерії (НГНБ) – 25,0 %). Загальна кількість грампозитивних мікроорганізмів становила 53,6 %: 30,2 % збудників належали до родини стафілококів, 13,3 % – ентерококів, 5,9 % – коринебактерій, 2,8 % – стрептококів, 1,4 % культур – до родин пептококів, клостридій і бацил. Видовий склад збудників ГСІ представлений 35 видами бактерій, що належали до 18 родів мікроорганізмів (*табл. 1*).

Відзначимо, що основний мікробний пейзаж щороку залишався якісно сталим, без вагомих кількісних змін основних представників. Лідери серед етіологічних чинників ГСІ – представники групи ESKAPE: *E. coli* (3,56 %, 18 штамів), *S. aureus* (18,38 %, 93 штами), *K. pneumoniae* (7,71 %, 39 штамів), *A. baumannii* (12,65 %, 64 штами), *E. faecalis* (12,45 %, 63 штами), *P. aeruginosa* (9,09 %, 46 штамів). Крім золотистого стафілокока важливе значення в етіології запальних процесів мали епідермальний стафілокок (*S. epidermidis*, 55 штамів), питома вага якого становила 10,87 %, *Proteus mirabilis* (2,4 %, 12 штамів) і *Corynebacterium amycolatum* (2,6 %, 13 штамів). Частота визначення *E. faecium*, що також належить до групи ESKAPE, незначна, становила 0,4 % (2 ізоляти).

Привертає увагу різноманіття мікробного пейзажу ентеробактерій, що представлені 14 видами мікроорганізмів, які належать до 8 різних родів (*Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia*). Група НГНБ представлена трьома основними родами: *Acinetobacter, Pseudomonas, Alcaligenes*, – але кількість виділених *Alcaligenes faecalis* у загальній структурі збудників мінімальна (0,4 %).

Таблиця 1. Видова структура виділених збудників гнійно-септичних інфекцій ортопедо-травматологічного відділення КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР, %

Грампозитивні мікроорганізми	Кількість		Грамнегативні мікроорганізми	Кількість	
	Абс.	%		Абс.	%
Staphylococcus aureus	93	18,38	*Escherichia coli*	18	3,56
Staphylococcus epidermidis	55	10,87	*Klebsiella pneumoniae*	39	7,71
Staphylococcus haemolyticus	5	0,99	*Enterobacter sakazakii*	8	1,58
Streptococcus pyogenes	5	0,99	*Enterobacter cloacae*	2	0,40
Streptococcus mitis	9	1,78	*Enterobacter agglomerans*	7	1,38
Enterococcus faecalis	63	12,45	*Enterobacter aerogenes*	3	0,59
Enterococcus faecium	2	0,40	*Citrobacter freundii*	1	0,20
Enterococcus durans	2	0,40	*Serratia marcescens*	2	0,40
Corynebacterium jeikeium	9	1,78	*Serratia liquefaciens*	4	0,79
Corynebact. minutissimum	8	1,58	*Serratia rubidacae*	1	0,20
Corynebact.amycolatum	13	2,57	*Proteus mirabilis*	12	2,37
Bacillus subtilis	1	0,20	*Proteus vulgaris*	5	0,99
Bacillus cereus	2	0,40	*Morganella morganii*	5	0,99
Clostridium histolyticum	2	0,40	*Providencia alcalifaciens*	1	0,20
Peptostreptococcus	2	0,40	*Acinetobacter baumannii*	64	12,65
			Acinetobacter lwofii	2	0,40
			Pseudomonas aeruginosa	46	9,09
			Pseudomonas putida	7	1,38
			Pseudomonas cepacia	6	1,19
			Alcaligenes faecalis	2	0,40

Усе більшого значення в етіології запальних станів набувають коринебактерії – крім *Corynebacterium amycolatum* важливу роль у виникненні запальних станів відігравали *C. minutissimum* і *C. jeikeium*. Випадки виділення культур пептострептококів, бацил і клостридій були поодинокими, їхня загальна кількість – 1,4 %.

Проаналізували результати вивчення чутливості основних збудників, що належать до вкрай пріоритетної, за оцінками ВООЗ, групи бактерій, які становлять особливо серйозну небезпеку для пацієнтів лікарень, лікувально-реабілітаційних центрів [2]. Так, усі виділені в ОТВ ентерококи були чутливими до ванкоміцину та лінезоліду, 75 % штамів зберігали чутливість до ампіциліну, тільки 30 % – до імпенему та левофлоксацину. Культури *S. aureus* мали стовідсоткову чутливість до лінезоліду. Поряд із цим 100 % ізолятів були резистентними до іміпенему, 74 % – левофлоксацину, 32 % – кліндаміцину, 48 % – до еритроміцину.

У зв'язку зі змінами, які внесені в рекомендації EUCAST, із 2019 р. змінився перелік антибіотиків, що використовують у дослідженнях зі стафілококами. Так, штами золотистого стафілокока, виділені у 2019 р., характеризувалися 100 % чутливістю до тігецикліну та нетилміцину, 75 % – до амікацину, 36 % ізолятів – до гентаміцину, 33 % – до тобраміцину. Крім того, 67 % культур виявили стійкість до ципрофлоксацину, 50 % – до норфлоксацину, 60 % – до цефокситину.

Викликає занепокоєння резистентність неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, як-от ацинетобактерів і псевдомонад. Виявлено, що 80 % культур *A. baumannii*, виділених в ОТВ, не чутливі до

іміпенему, 73 % – до меропенему. Стійкість до гентаміцину визначена у 98 % штамів, до амікацину – у 94 %. Левофлоксацин був активним тільки до 4 % ізолятів. Культури *A. baumannii*, виділені у 2019 р., резистентні у 38 % випадків до нетилміцину, 50 % – до тобраміцину. Нині єдиним антибіотиком, що зберігає 100 % ефективність щодо *A. baumannii*, є тігециклін.

Усі штами *P. aeruginosa* характеризувалися резистентністю до тикарциліну/клавуланату, цефепіму, хлорамфеніколу, 71 % штамів мали стійкість до піперациліну/тазобактаму. Левофлоксацин діяв тільки на 11 % псевдомонад. Чутливими до гентаміцину виявилися 46 % ізолятів, до амікацину – 59 %. *P. aeruginosa*, виділені у 2019 р., були резистентні до карбапенемів (іміпенем, меропенем), азтреонаму, ципрофлоксацину.

E. coli та *K. pneumoniae* – представники родини ентеробактерій, що характеризувались майже однаковим профілем резистентності. Всі культури були резистентні до ампіциліну, тикарциліну/клавуланату, азтреонаму та цефалоспоринів (цефтріаксону, цефепіму). Питома вага клебсієл та ешерихій, чутливих до піперациліну/тазобактаму, карбапенемів (іміпенем, меропенем), левофлоксацину, гентаміцину, амікацину і хлорамфеніколу, – 37–65 %.

Обговорення

Головне питання, яке ставить клініцист бактеріологу: чим лікувати хворого в умовах стрімкого поширення антибіотикорезистентності? Тому мікробіологічний моніторинг у комплексі з впровадженими у практичну діяльність стандартами бактеріологічних досліджень дає змогу отримувати вірогідну картину про циркуляцію основних збудників ГСІ в лікарняних закладах хірургічного профілю, зокрема в ортопедо-травматологічних відділеннях.

За даними фахової літератури, *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa, E. faecalis, E. faecium* – основні збудники запальних патологій у хворих ОТВ [3]. Але під час власних досліджень визначили, що крім відомих представників ESKAPE важливу роль у виникненні ГСІ пацієнтів ОТВ КНП «МЛЕ та ШМД» відігравали *S. epidermidis, P. mirabilis, C. amycolatum.*

Аналізуючи опубліковані результати досліджень, визначили: відсоток виявлення епідермального стафілокока в пацієнтів ОТВ коливається від 5–7 % до 22,5 %, протею – від 2,6 % до 9,0 % [4–7]. Важливо, що ці мікроорганізми є представниками нормальної мікрофлори тіла людини, тому найчастіше зумовлене ними запалення має характер ендогенної інфекції. Розвиток таких станів – низка взаємопов'язаних процесів, що супроводжуються зниженням захисних властивостей імунної системи організму людини, порушенням бар'єрної функції шкірних покривів або кишківника, здатністю мікроорганізмів до транслокації зі звичайних біотопів у кров і різні органи з наступним розвитком гострих або запальних інфекційних процесів різних органів людини, зокрема кістково-суглобового апарату [7,8]. За даними наукової літератури, недифтерійні коринебактерії, як-от *C. amycolatum*, є вкрай рідкісними етіологічними чинниками гнійно-запальних інфекційних станів у пацієнтів ОТВ. Але доведена беззаперечна роль цих мікроорганізмів у розвитку остеомієлітів у дітей [9,10].

Недифтерійні коринебактерії – представники нормальної мікрофлори шкіри та слизових оболонок людини. Їх вважають умовно-патогенними мікроорганізмами, які можуть спричиняти розвиток запальних реакцій у разі зниження захисних сил організму. Найчастіше їх виділяють із венозних катетерів, при септичних артритах, запальних процесах сечостатевої системи, септицеміях, ендокардитах, менінгітах, інфекціях сечовивідних шляхів [11].

Нині увага наукової спільноти зосереджена на вивченні біологічних властивостей найбільш значущих збудників ГСІ, тому, на жаль, публікації, присвячені характеристикам і ролі недифтерійних коринебактерій у виникненні запальних станів в ортопедичній практиці, поодинокі та не розкривають повною мірою цю проблему. Також майже не вивчена роль пептострептококів і бацил (*B. subtilis, B. cereus*) у виникненні запалення у хворих з ортопедичними, травматологічними проблемами. Відсутність детальних досліджень рідкісних збудників надалі може становити біологічну небезпеку для стаціонарів хірургічного профілю, зокрема ОТВ. Адже відомо, що мікробний пейзаж постійно змінюється, на зміну найбільш вивченим збудникам обов'язково приходять нові, мало відомі та майже не вивчені. Крім того, такі патогени будуть мати великий спектр генів резистентності завдяки можливостям обміну генетичною інформацією та здатністю пристосовуватися до змін умов середовища існування. Особливу небезпеку являтиме саме пацієнт як потенціальний носій цих патогенних мікроорганізмів.

Досліджуючи антибіотикочутливість виділених збудників, встановили: препарати вибору для лікування інфекцій, що викликані ентерококами, – ванкоміцин і лінезолід, золотистим стафілококом – ванкоміцин, лінезолід, тігециклін і нетилміцин. За даними попередніх досліджень, частка ванкоміцин-резистентних ентерококів у різних стаціонарах хірургічного профілю, зокрема ОТВ, коливається від поодиноких випадків до 35,2 % [5,12]. На підставі цього можна з обережністю вважати ванкоміцин «антибіотиком стратегічного запасу» для лікування ГСІ ентерококової етіології, а самі ентерококи необхідно класифікувати як складні для лікування (Difficult-To-Treat) збудники [13]. Також в останні десятиріччя спостерігають зростання кількості ванкоміцин-резистентних стафілококів (VRSA). Якщо наприкінці 1990-х років цей антибіотик вважали препаратом вибору для лікування запальних станів, що викликані стафілококами, зокрема резистентними до метициліну, то сьогодні випадки виявлення VRSA не поодинокі, їх реєструють у США, Ірані, Єгипті [14].

Цікавим є факт зміни чутливості *A. baumannii* до антибіотиків. За результатами багатоцентрових досліджень (виконані на території України) ізолятів *A. baumannii*, виділених від хворих, які перебували на лікуванні у стаціонарах хірургічного профілю (2011–2015 рр.), до 2013 р. 71,4 % штамів характеризувались чутливістю до амікацину, а в 2015 р. – тільки 32,0 %. В ОТВ нашої клініки кількість чутливих до амікацину ацинетобактерів не перевищує 6 %. Кількість нечутливих до іміпенему штамів, що циркулювали в хірургічних стаціонарах у 2014–2015 рр., не перевищувала 6 %. А в період, який аналізували, в ОТВ виявили 80 % штамів, стійких до дії іміпенему [15].

Визначили, що тігециклін – єдиний антибіотик, який зберігає 100 % ефективність щодо *A. baumannii*. Але згідно з даними EUCAST (Version 11.0, 2021), нині немає переконливих даних щодо ефективності монотерапії ацинетобактерної інфекції цим антибіотиком. Відомо, що найефективнішими для лікування в цих випадках є комбінації: тігециклін + аміноглікозид, тігециклін + колістин, тігециклін + рифампіцин [16]. На жаль, клінічні бактеріологічні лабораторії не мають достовірної методики, яка дала б змогу в лабораторних умовах вивчати синергізм дії цих препаратів, а отже корегувати терапію.

Аналогічні зміни резистентності до антибіотиків виявлені у штамів *P. aeruginosa*. Так, культури 2011–2015 рр. тільки у 35,6 % випадків мали стійкість до аміноглікозидів. Сьогодні, за результатами власних досліджень, кількість псевдомонад, що стійкі штамів до гентаміцину, становить 54 %, до амікацину – 41 %. Резистентність до карбапенемів варіювала від 14,1 % (2011 р.) до 23,6 % (2015 р.). Виділені нами у 2019 р. *P. aeruginosa* від хворих ОТВ були 100 % резистентні до іміпенему та меропенему [17].

Результати вивчення антибіотикочутливості *E. coli* та *K. pneumoniae* корелюють із даними інших досліджень. Більшість культур, що виділені у стаціонарах хірургічного профілю, резистентні до ампіциліну, 58 % штамів мають стійкість до іміпенему та меропенему, 36 % – до гентаміцину, 55 % – до амікацину [18]. Отже, емпіричне призначення певного антибактеріального препарату в кожному випадку ГСІ, спричиненого ешерихіями або клебсієлами, має бути індивідуальним, при цьому треба враховувати поточні результати мікробіологічного моніторингу.

Особливої уваги заслуговують питання, що стосуються антибіотикопрофілактики при відкритому переломі кістки, а також антибактеріальної терапії в разі виникнення ускладнення – глибокої інфекції місця перелому після операції. Вибір антибіотика в таких ситуаціях повинен відповідати багатьом критеріям, основними з них є висока бактерицидна ефективність і проникність препарату в кісткові тканини, а також мінімальна токсична дія. Те, що різні типи відкритих переломів часто супроводжуються бактеріальним забрудненням рани мікрофлорою зовнішнього середовища та мікроорганізмами власного мікробіому пацієнта, зумовлює необхідність ретельного підходу до призначення антибіотика для запобігання розвитку ГСІ.

Використання протягом багатьох років рекомендованих при відкритих переломах і ранах м'яких тканин комбінацій цефалоспоринів I–II генерації з метронідазолом (або захищених пеніцилінів чи кліндаміцину з аміноглікозидом) нині не можна вважати уніфікованою профілактикою, зважаючи на стрімкий розвиток антибіотикорезистентності збудників ГСІ, можливого бактеріоносійства пацієнтом мікроорганізмів, нечутливих до β-лактамних антибіотиків, збільшення ролі в розвитку запальних станів грамнегативної мікрофлори порівняно з грампозитивною. Нині найчастіше використовують комбінації аміноглікозидів і цефалоспоринів, наприклад, гентаміцину з цефазоліном, що завдяки синергічній дії забезпечують посилення хіміотерапевтичного ефекту, але в сучасній рутинній бактеріологічній практиці вивчення синергізму антибіотиків не здійснюють, тому дані, котрі могли б зорієнтувати лікаря на вибір певної комбінації антибіотиків, майже відсутні. Втім за результатами сучасних досліджень іноземних науковців, при відкритих переломах, зокрема III ступеня з найвищим бактеріальним зараженням, ефективність збільшується в разі призначення хворим ванкоміцину з цефепімом замість комбінації цефазоліну з аміноглікозидом [19].

Емпіричне лікування післяопераційного ускладнення, як-от глибокої інфекції місця перелому, найчастіше обмежене призначенням цефалоспоринів III–IV покоління, фторхінолонів, глікопептидів, кліндаміцину або комбінацій антибіотиків [20]. З огляду на результати наших досліджень, найбільш результативними для антибіотикопрофілактики та терапії стафілококових інфекцій можна вважати лінезолід, ентерококових інфекцій – ванкоміцин і лінезолід; ГСІ, зумовлених ентеробактеріями та псевдомонадами, – піперацилін/тазобактам, ацинетобактерами – тігециклін. Але коли необхідне корегування антибіотиколікування, треба брати до уваги те, який саме антибіотик отримував хворий на початку лікування, які препарати використовували локально, наприклад, у спейсері.

У багатьох випадках антибіотикотерапія в ортопедо-травматологічних відділеннях лікувально-профілактичних закладів спирається на результати моніторингу антибіотикочутливості збудників ГСІ, що циркулюють в умовах стаціонара, а корекцію терапії здійснюють через тривалий час (від 3 до 5 діб). Це пов'язано з методикою рутинного бактеріологічного дослідження. У зв'язку з цим відзначимо, що сучасний етап розвитку мікробіологічної діагностики дає змогу розв'язати чимало проблем, пов'язаних із розвитком ГСІ, що спричинені антибіотикорезистентними штамами, а результати досліджень надають можливість лікарю заздалегідь визначити перелік необхідних антибіотиків. Один із шляхів – передопераційне виявлення бактеріоносіїв грамнегативних мікроорганізмів, що продукують β-лактамази, ентерококів, резистентних до ванкоміцину, метицилінрезистентних стафілококів. Таке раннє виявлення носіїв – ефективна профілактика розвитку гнійно-запальних станів у хворих, що дає змогу призначати в післяопераційному періоді прицільну, а не емпіричну антибактеріальну терапію [21]. Новітні технології та реагенти, як-от спеціальні живильні середовища для виділення продуцентів лактамаз, автоматичний бактеріологічний аналізатор, який дає змогу визначити вид збудника та його чутливість до антибіотиків, зменшивши у такий спосіб тривалість дослідження до 24–26 годин, або ПЛР-метод, спрямований на виявлення генів резистентності впродовж кількох годин, є інструментами успішної боротьби зі збудниками ГСІ. Проте вони зумовлюють необхідність істотних змін у методологічних підходах до вивчення антибіотикорезистентності.

Висновки

1. У структурі збудників гнійно-септичних інфекцій ортопедо-травматологічного відділення КНП «МЛЕ та ШМД» м. Запоріжжя важливу роль відіграють мікроорганізми групи ESKAPE: *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, E. faecalis, P. aeruginosa*, – а також *S. epidermidis, P. mirabilis, C. amycolatum.*

2. Препаратом вибору для антибактеріального лікування ГСІ є ванкоміцин і лінезолід, а при інфекціях, що зумовлені золотистим стафілококом, – ванкоміцин, лінезолід, тігециклін і нетилміцин.

3. Зважаючи на постійний процес зміни резистентності збудників ГСІ, вкрай необхідний постійний моніторинг антибіотикочутливості мікроорганізмів, що циркулюють в умовах ОТВ, а також зміни методологічних підходів до визначення антибіотикорезистентності.

Перспективи подальших досліджень. Здійснення мікробіологічного моніторингу у стаціонарах ортопедо-травматологічного профілю сприятиме розробленню ефективних алгоритмів профілактики та лікування гнійно-запальних і септичних процесів, що можуть виникати у хворих під час лікування.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.01.2021
Після доопрацювання / Revised: 22.02.2021
Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2021

Відомості про авторів:
Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9791-5818
Кирик Д. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, епідеміології та інфекційного контролю, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-8521-3782
Юрчук І. Є., бактеріолог другої кваліфікаційної категорії, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.

Information about authors:
Polishchuck N. M., MD, PhD, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kyryk D. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infection Control, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
Yurchuk I. Ye., MD, Bacteriologist of the second qualification category, MNE "City Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine", Zaporizhzhia, Ukraine.

Сведения об авторах:
Полищук Н. Н., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Кирик Д. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, эпидемиологии и инфекционного контроля, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Украина.
Юрчук И. Е., бактериолог второй квалификационной категории, КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» ЗГС, г. Запорожье, Украина.

Список літератури

[1] Shanmuga Vadivoo N., Usha B. ESKAPE pathogens: Trends in antibiotic resistance pattern. *MedPulse International Journal of Microbiology*. 2018. Vol. 7. Issue 3. P. 26-32.
[2] WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. *World Health Organization*. 27 February 2017. URL : https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed
[3] Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность / Р. П. Терехова и др. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костючёнка*. 2016. Т. 3. № 2. С. 24-30. https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30
[4] Семак М. В. Проблемы лечения хронического послеоперационного остеомиелита конечностей в условиях гнойносептического отделения многопрофильного стационара и пути их решения : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.17 / Санкт-Петербург, 2014. 24 с. URL : http://medical-diss.com/docreader/585763/a#?page=1
[5] Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С. А. Божкова и др. *Травматология и ортопедия России*. 2018. Т. 24. № 4. С. 20-31. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31
[6] Subacute Acetabular Osteomyelitis Caused by Proteus Mirabilis. A Case Study / S. Sllamniku, L. Raka, E. Q. Haxhija, A. Murtezani. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2017. Vol. 19. Issue 3. P. 297-300. https://doi.org/10.5604/15093492.1241409
[7] Thorpe M. A., Buckwalter J. A. Hematogenous Proteus Mirabilis Osteomyelitis. *Orthopedics*. 1983. Vol. 6. Issue 7. P. 865-867. https://doi.org/10.3928/0147-7447-19830701-09
[8] Нуралиев Н. А., Сувонов К. Ж. Феномен бактериальной транслокации – микробиологические аспекты. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Т. 1. № 2. С. 41-46.
[9] Corynebacterium Species Rarely Cause Orthopedic Infections / F. Kalt et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Vol. 56. Issue 12. P. e01200-18. https://doi.org/10.1128/JCM.01200-18
[10] Subacute Osteomyelitis of the Fibula due to Corynebacterium striatum in an Immunocompetent Child. A Case Report / S. Bayram, F. Bilgili, F. B. Anarat, E. Saka. *JBJS Case Connector*. 2019. Vol. 9. Issue 2. P. e0220. https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.18.00220
[11] Corynebacterium amycolatum: An Unexpected Pathogen in the Ear / M. Sengupta, P. Naina, V. Balaji, S. Anandan. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. Vol. 9. Issue 12. P. DD01-DD3. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15134.7002
[12] Эпидемиология ванкомицин-резистентных энтерококков в отделениях различного профиля / А. В. Любимова и др. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016. Т. 15. № 4. С. 48-52. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-48-52
[13] Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Т. Винклер и др. *Травматология и ортопедия России*. 2016. № 1. С. 33-45. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45
[14] Molecular characterization of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from clinical samples: A three year study in Tehran, Iran / M. Shekarabi et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 8. P. e0183607. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183607
[15] Салманов А. Г. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Acinetobacter spp. в хирургических стационарах Украины: результаты многоцентрового исследования (2009 – 2015 гг.). *International journal of antiibiotics and probiotics*. 2017. № 1. С. 70-82. https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.05
[16] Салманов А. Г., Вернер О. М., Слепова Л. Ф. Епідеміологія та антимікробна резистентність Acinetobacter. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018. Т. 4-5. № 4. С. 46-59. https://doi.org/10.31405/ijap.4-5.18.05
[17] Салманов А. Г., Вернер О. М. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів Pseudomonas aeruginosa в хірургічних стаціонарах України: результати багатоцентрового дослідження (2011 – 2015 рр.). *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2017. № 1. С. 49-63. https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.03
[18] Чутливість до антибактеріальних препаратів та фенотипове визначення факторів резистентності у мікроорганізмів родини Enterobacteriaceae – збудників ранових інфекцій / В. Поточилова, К. Руднєва, О. Покас, Г. Вишнякова. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 3. С. 208-213. https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-208-213
[19] Vancomycin and Cefepime Antibiotic Prophylaxis for Open Fractures Reduces the Infection Rates in Grade III Open Fractures Compared to Cefazolin and Gentamicin, Avoids Potential Nephrotoxicity, and Does Not Result in Antibiotic Resistance with MRSA / B. Maxson, R. Serrano-Riera, M. Bender, H. C. Sagi. *Orthopaedic Trauma Association Infection & General Interest II* : Orthopaedic Trauma Association's 31st Annual Meeting. Rosemont, 2015. P. 296. URL : https://ota.org/education/meetings-and-courses/abstracts/vancomycin-and-cefepime-antibiotic-prophylaxis-open
[20] Грицай М. П., Колов Г. Б., Цокало В. М. Інфекційні ускладнення після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу. *Здоров'я України*. 2016. № 3 (Хірургія. Ортопедія. Травматологія). С. 36-38. URL : https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/Book_hirurg3-optimiz.pdf

[21] Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги / Н. М. Поліщук та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13. № 2. С. 271-277. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207203

References

[1] Shanmuga Vadivoo, N., & Usha, B. (2018). ESKAPE pathogens: Trends in antibiotic resistance pattern. *MedPulse International Journal of Microbiology, 7*(3), 26-32.

[2] World Health Organization. (2017, February 27). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

[3] Terekhova, R. P., Mitish, V. A., Paskhalova, Yu. S., Skladan, G. E., Prudnikova, S. A., & Blatun, L. A. (2016). Vozbuditeli osteomielita dlinnykh kostei i ikh rezistentnost' [Osteomyelitis agents of the long bones and their resistance]. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni prof. B. M. Kostyuchenka, 3*(2), 24-30. https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30 [in Russian].

[4] Semak, M. V. (2014). *Problemy lecheniya khronicheskogo posleoperatsionnogo osteomielita konechnostei v usloviyakh gnoinosepticheskogo otdeleniya mnogoprofil'nogo statsionara i puti ikh resheniya*. (Avtoref. dis. … kand. med. nauk). [Problems of treatment of chronic postoperative osteomyelitis of the extremities in the conditions of purulent septic department of a multidisciplinary hospital and ways to solve them]. (Extended abstract of candidate's thesis). Sankt-Petersburg. http://medical-diss.com/docreader/585763/a#?page=1 [in Russian].

[5] Bozhkova, S. A., Kasimova, A. R., Tikhilov, R. M., Polyakova, E. M., Rukina, A. N., Shabanova, V. V., & Liventsov, V. N. (2018). Neblagopriyatnye tendentsii v etiologii ortopedicheskoi infektsii: rezul'taty 6-letnego monitoringa struktury i rezistentnosti vedushchikh vozbuditelei [Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii, 24*(4), 20-31. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31 [in Russian].

[6] Sllamniku, S., Raka, L., Haxhija, E. Q., & Murtezani, A. (2017). Subacute Acetabular Osteomyelitis Caused by Proteus Mirabilis. A Case Study. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja, 19*(3), 297-300. https://doi.org/10.5604/15093492.1241409

[7] Thorpe, M. A., & Buckwalter, J. A. (1983). Hematogenous Proteus Mirabilis Osteomyelitis. *Orthopedics, 6*(7), 865-867. https://doi.org/10.3928/0147-7447-19830701-09

[8] Nuraliyev, N. A., & Suvonov, K. Z. (2015). Fenomen bakterial'noi translokatsii – mikrobiologicheskie aspekty [Microbiological Aspects of Bacterial Translocation Phenomenon: Review]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny, 1*(2), 41-46. [in Russian].

[9] Kalt, F., Schulthess, B., Sidler, F., Herren, S., Fucentese, S. F., Zingg, P. O., Berli, M., Zinkernagel, A. S., Zbinden, R., & Achermann, Y. (2018). Corynebacterium Species Rarely Cause Orthopedic Infections. *Journal of Clinical Microbiology, 56*(12), Article e01200-18. https://doi.org/10.1128/JCM.01200-18

[10] Bayram, S., Bilgili, F., Anarat, F. B., & Saka, E. (2019). Subacute Osteomyelitis of the Fibula due to Corynebacterium striatum in an Immunocompetent Child. A Case Report. *JBJS Case Connector, 9*(2), Article e0220. https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.18.00220

[11] Sengupta, M., Naina, P., Balaji, V., & Anandan, S. (2015). Corynebacterium amycolatum: An Unexpected Pathogen in the Ear. *Journal of Clinical and Diagnostic Research, 9*(12), DD01-DD3. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15134.7002

[12] Liubimova, A. V., Shalyapina, N. A., Kolodzhieva, V. V., Riachovskich, S. A., Dmitrieva, O. V., Brodina, T. V., & Shishmakov, A. A. (2016). Epidemiologiya vankomitsin-rezistentnykh enterokokkov v otdeleniyakh razlichnogo profilya [Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci in Various Medical Wards]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika, 15*(4), 48-52. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-48-52 [in Russian].

[13] Winkler, T., Trampuz, A., Renz, N., Perka, C., & Bozhkova, S. A. (2016). Klassifikatsiya i algoritm diagnostiki i lecheniya periproteznoi infektsii tazobedrennogo sustava [Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip periprosthetic infection]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, (1), 33-45. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45 [in Russian].

[14] Shekarabi, M., Hajikhani, B., Chirani, A. S., Fazeli, M., & Goudarzi, M. (2017). Molecular characterization of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from clinical samples: A three year study in Tehran, Iran. *PLOS ONE, 12*(8), Article e0183607. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183607

[15] Salmanov, A. G. (2017). Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Acinetobacter spp. v khirurgicheskikh statsionarakh Ukrainy: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya (2009 – 2015 gg.) [Antimicrobial resistance of nosocomial strains of Acinetobacter spp. in surgical departments in Ukraine: results of prospective multicenter study (2009 – 2015)]. *International journal of antiibiotics and probiotics*, (1), 70-82. https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.05 [in Russian].

[16] Salmanov, A. G., Verner, O. M., & Slepova, L. F. (2018). Epidemiolohiia ta antymikrobna rezystentnist Acinetobacter [Epidemiology and antimicrobial resistance of Acinetobacter]. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*, 4-5(4), 46-59. https://doi.org/10.31405/ijap.4-5.18.05 [in Ukrainian].

[17] Salmanov, A. G., & Verner, O. M. (2017). Antybiotykorezystentnist nozokomialnykh shtamiv Rseudomonas aeruginosa v khirurhichnykh statsionarakh Ukrainy: rezultaty bahatotsentrovoho doslidzhennia (2011 – 2015 rr.) [Antibiotic resistance nosocomial strains of Pseudomonas aeruginosa in Ukrainian surgical department: results of prospective multicenter study (2011 – 2015)]. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*, (1), 49-63. https://doi.org/10.31405/ijap.1-1.17.03 [in Ukrainian].

[18] Potochilova, V., Rudneva, K., Pokas, O., & Vishnyakova, G. (2020). Chutlyvist do antybakterialnykh preparativ ta fenotypove vyznachennia faktoriv rezystentnosti u mikroorhanizmiv rodyny Enterobacteriaceae – zbudnykiv ranovykh infektsii [Sensitivity to antibacterial drugs and phenotypic determination of resistance factors in microorganisms of the Enterobacteriaceae family – pathogens of wound infections]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (3), 208-213. https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-208-213 [in Ukrainian].

[19] Maxson, B., Serrano-Riera, R., Bender, M., & Sagi, C. (2015). Vancomycin and Cefepime Antibiotic Prophylaxis for Open Fractures Reduces the Infection Rates in Grade III Open Fractures Compared to Cefazolin and Gentamicin, Avoids Potential Nephrotoxicity, and Does Not Result in Antibiotic Resistance with MRSA. *Orthopaedic Trauma Association Infection & General Interest II*: Orthopaedic Trauma Association's 31st Annual Meeting (p. 296). Rosemont. https://ota.org/education/meetings-and-courses/abstracts/vancomycin-and-cefepime-antibiotic-prophylaxis-open

[20] Hrytsai, M. P., Kolov, H. B., & Tsokalo, V. M. (2016). Infektsiini uskladnennia pislia nakistkovoho ta vnutrishnokistkovoho osteosyntezu [Infectious complications after external fixation and internal fixation]. *Zdorovia Ukrainy,* (3. Khirurhiia. Ortopediia. Travmatolohiia), 36-38. https://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/11/Book_hirurg3-optimiz.pdf [in Ukrainian].

[21] Polishchuk, N. M., Kyryk, D. L., Yurchuk, I. Ye., Filippova, O. M., Lishchenko, T. M., & Yehorova, S. V. (2020). Biolohichni vlastyvosti osnovnykh zbudnykiv hniino-zapalnykh zakhvoriuvan u khirurhichnykh khvorykh Zaporizkoi likarni shvydkoi dopomohy [Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 13*(2), 271-277. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207203 [in Ukrainian].

UDC 616.316-074:577.112]:616.314.17]]:614.78(1-31)
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.229655

The influence of oral antimicrobial peptide content on the quantitative microflora composition in periodontal pockets among residents of a large industrial region

I. V. Vozna*[A,B,C,D], S. V. Pavlov[E], O. V. Voznyi[F]

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: periodonto-pathogenic microflora, periodontitis, polymerase chain reaction.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 388-394

***E-mail:** voznair@gmail.com

The aim was to study the influence of periodontal pocket microecology state on the local nonspecific resistance in steelworkers with generalized periodontitis.

Materials and methods. In total, 178 patients were examined. 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, exposed to work-related hazardous agents. The comparison group consisted of 32 patients with periodontitis of initial (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) and III (n = 6) degree of severity without exposure to harmful conditions of steel industry. The control group included 20 otherwise healthy individuals. Detection of the main five periodontopathogenic microorganisms in the crevicular fluid was carried out by the polymerase chain reaction method. The levels of lactoferrin and cathelicidin LL-37 were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay method.

Results. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* were less common, than other opportunistic bacteria in both study groups with initial severity of generalized periodontitis. With the disease development, there was a tendency to increase the number of positive samples for all microorganisms. A correlation was found between the microorganism presence in the sample and the severity of periodontal disease. In the patients of clinical groups, the concentration of cathelicidin LL-37 in the oral fluid was reduced. In the study group, a moderate inverse correlation between cathelicidin and *Porphyromonas gingivalis* as well as a weak inverse correlation between cathelicidin and Prevotella intermedia were revealed. Lactoferrin was correlated directly and moderately with *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* but weakly – with *Treponema denticola*. In the comparison group, there were a statistically significant moderate inverse correlation between cathelicidin and *Porphyromonas gingivalis* as well a direct correlation between lactoferrin and *Porphyromonas gingivalis*. Correlations between the concentrations of cathelicidin and lactoferrin in the oral fluid and other periodontopathogens were revealed to be weak.

Conclusions. The studies have shown significant disruptions of the oral cavity microecology in the patients exposed to harmful effects of steel industry. The correlation between the concentration of antimicrobial peptides and periodontal pathogens in the periodontal pockets has been found.

Ключові слова: пародонтопатогенна мікрофлора, пародонтит, полімеразна ланцюгова реакція.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 388-394

Вплив антимікробних пептидів у ротовій порожнині на кількісний склад мікрофлори пародонтальних кишень жителів великого промислового регіону

І. В. Возна, С. В. Павлов, О. В. Возний

Мета роботи – дослідити залежність місцевої неспецифічної резистентності від стану мікроекології пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит, які працюють на сталепромисловому підприємстві.

Матеріали та методи. Обстежили 178 пацієнтів. Група дослідження – 126 хворих на генералізований пародонтит початкового (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) і III (n = 18) ступенів тяжкості, хронічного перебігу, що ускладнені шкідливими чинниками виробництва. Група порівняння – 32 пацієнти з пародонтитом початкового (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) і III (n = 6) ступенів тяжкості, які не працюють у шкідливих умовах сталепромислового виробництва. Група контролю – 20 відносно здорових осіб. Основні п'ять пародонтопатогенних мікроорганізмів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції. Визначення лактоферину та кателіцидину здійснили методом імуноферментного аналізу.

Результати. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* і *Porphyromonas gingivalis* виявляли рідше за інші умовно-патогенні бактерії в обох групах хворих початкового ступеня тяжкості. З розвитком захворювання спостерігали тенденцію до збільшення кількості позитивних зразків усіх мікроорганізмів. Виявили кореляцію між наявністю у пробі мікроорганізму та ступенем тяжкості захворювань пародонта. У пацієнтів клінічних груп концентрація кателіцидину LL-37 у ротовій рідині знижена. У групі дослідження виявили зворотний кореляційний зв'язок помірної сили кателіцидину з *Porphyromonas gingivalis* і зворотний слабкий зв'язок кателіцидину з *Prevotella intermedia*. Лактоферин має прямий зв'язок середньої сили з *Porphyromonas gingivalis* і *Prevotella intermedia* та прямий слабкий зв'язок із *Treponema denticola*. У групі порівняння визначили статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок середньої сили кателіцидину з *Porphyromonas gingivalis* і прямий зв'язок середньої сили лактоферину з *Porphyromonas gingivalis*. Виявили слабкої сили кореляційний зв'язок між концентрацією кателіцидину та лактоферину в ротовій рідині та інших пародонтопатогенів.

Висновки. Результати дослідження свідчать про істотні порушення мікроекології порожнини рота в пацієнтів, які зазнають впливу шкідливих чинників сталепромислового виробництва. Встановили кореляційний зв'язок між концентрацією антимікробних пептидів і пародонтопатогенами пародонтальних кишень.

Влияние содержания антимикробных пептидов в ротовой полости на количественный состав микрофлоры пародонтальных карманов жителей крупного промышленного региона

И. В. Возная, С. В. Павлов, А. В. Возный

Ключевые слова: пародонтопатогенная микрофлора, пародонтит, полимеразная цепная реакция.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 388-394

Цель работы – исследовать зависимость местной неспецифической резистентности от состояния микроэкологии пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом, работающих на сталепромышленном предприятии.

Материалы и методы. Обследовали 178 пациентов. Группу исследования составили 126 больных генерализованным пародонтитом начальной (n = 8), I (n = 32), II (n = 68) и III (n = 18) степеней тяжести, хронического течения, осложненные вредными факторами производства. Группа сравнения – 32 пациента с пародонтитом начальной (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) и III (n = 6) степеней тяжести, которые не работают во вредных условиях сталепромышленного производства. Группу контроля составили 20 относительно здоровых лиц. Основные пять пародонтопатогенных микроорганизмов определяли методом полимеразной цепной реакции. Определение лактоферрина и кателицидина LL-37 провели методом иммуноферментного анализа.

Результаты. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis* обнаруживали реже других условно-патогенных бактерий в обеих группах больных с начальной степенью тяжести. С развитием заболевания наблюдали тенденцию к увеличению числа положительных образцов по всем микроорганизмам. Установлена корреляция между наличием в пробе микроорганизма и степенью тяжести заболеваний пародонта. У пациентов клинических групп концентрация кателицидина LL-37 в ротовой жидкости снижена. В группе исследования отмечена обратная корреляционная связь умеренной силы кателицидина с *Porphyromonas gingivalis* и обратная слабая связь кателицидина с *Prevotella intermedia*. Лактоферрин имеет прямую связь средней силы с *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* и прямую слабую связь с *Treponema denticola*. В группе сравнения установлена статистически значимая обратная корреляционная связь средней силы кателицидина с *Porphyromonas gingivalis* и прямая связь средней силы лактоферрина с *Porphyromonas gingivalis*. Отмечена слабой силы корреляционная связь между концентрацией кателицидина и лактоферрина в ротовой жидкости и остальных пародонтопатогенов.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о значительных нарушениях микроэкологии полости рта у пациентов, работающих в условиях вредных факторов сталепромышленного производства. Установлена корреляционная связь между концентрацией антимикробных пептидов и пародонтопатогенами пародонтальных карманов.

The microbiota of the oral mucosa is resistant to environmental stresses, but its balancing abilities are far from unlimited. Moreover, harmful environmental influences cause a wide variety of clinical manifestations in periodontal inflammation [1,2].

Industrial workers, exposed to occupational hazards of varying origin, intensity and duration, are at high risk of all-cause and periodontal tissue morbidity in particular. Cause-effect relationship study on the occurrence and development of periodontal tissue diseases is a necessary prerequisite for optimizing the diagnostic, therapeutic, rehabilitation and preventive processes among workers engaged in industries, that is consistent with the current scientific trends and relevant to practical dentistry [3–6].

The species and quantitative composition of the oral microflora depends on many factors, as for example, genetic, alimentary, environmental, and functional. Although a number of factors influence the periodontal diseases, the microorganisms that form dental plaque are the main cause of periodontitis incidence and progression [7]. Periodontopathogenic bacteria including *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola* demonstrate high adhesive, invasive and toxic properties toward periodontal tissues [8].

Challenging cultural identification of a number of microorganisms is the main reason why bacteria in certain regions of the human body are understudied. Polymerase chain reaction (PCR), as a modern molecular biology method, is useful in resolving this problem. Due to its high sensitivity, PCR allows identifying even single bacterial cells in ideal conditions, enabling a species-specific detection of bacterial DNA fragment, and thus, bacterial strain typing and differentiating [9].

In periodontally healthy individuals, the relative detection rate of the five main types of periodontopathogens usually does not exceed 6 %. Pathological changes in periodontal tissues occur when marker bacteria penetrate the protective barriers of the macroorganism [10].

The oral cavity microflora and the interaction between local and general non-specific and specific resistance factors are the most informative indicators of periodontal tissue condition. Along with a number of protein factors of congenital immunity, such as complement system components, lysozyme, lactoferrin, cytokines, etc., endogenous antimicrobial peptides with endotoxin-neutralizing and immunomodulating activity play a special role in protecting the body against infections, providing the defense against a wide variety of microorganisms [11,12].

Indeed, the prognostic value of antimicrobial peptides determining in the oral fluid of patients exposed to harmful working conditions is not currently assessed.

Aim

The aim was to study the influence of periodontal pocket microecology state on the local nonspecific resistance in steelworkers with generalized periodontitis.

Materials and methods

In total, 178 patients without somatic pathology, aged between 21 and 50 years, were examined in the University Hospital Dental Center of Zaporizhzhia State Medical University. The work was organized in accordance with the provisions of the updated version of the Helsinki Declaration. All the patients were informed about the study objectives and methods in detail and agreed to participate.

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, exposed to work-related hazardous agents. The comparison group consisted of 32 patients with periodontitis of initial (n = 5), I (n = 10), II (n = 11) and III (n = 6) degree of severity without exposure to harmful conditions of steel industry. The control group included 20 otherwise healthy individuals aged from 19 to 25 years without signs of periodontal diseases. Patients who received antibiotic therapy in the last 6 months were excluded from the study as being with affected microbiological profile and immune status. All the patients were examined clinically, laboratory and radiologically according to the Protocols on the provision of health-care services in the specialty "Therapeutic Dentistry", The Ministry of Healthcare of Ukraine, 2007.

A sample of periodontal pocket content was taken using a sterile paper endodontic pin (size No. 25), which was inserted with tweezers into the deepest site and held in place for 10 seconds. After sampling, it was placed in a sterile plastic Eppendorf tube (1.5 ml) containing 1 ml of physiological saline and stored frozen at -20 °C for no longer than two weeks. The samples were transported to the ZSMU Microbiological Laboratory in thermal containers with refrigerant.

A real-time polymerase chain reaction (PCR) method was used for the DNA detection of the main five periodontopathogenic microorganisms in the crevicular fluid using the reagent kit "ParodontoScreen" manufactured by SPA "DNA-Technology" LLC, RF. All the reactions were run on a CFX 96. To detect nucleic acids, the PROBE-NA-PLUS kit (SPA "DNA-Technology" LLC, RF) was used. Counts of *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *T. denticola* in the crevicular fluid were expressed as Lg genome equivalent per sample (Lg GE/sample).

To study the levels of lactoferrin and cathelicidin LL-37, oral fluid samples were obtained from each subject by passive drool technique (spitting) into sterile tubes. Then the oral fluid was centrifuged at 8000 rpm for 15 minutes. A part of the supernatant was collected into plastic tubes and stored at -30 ºC no longer than a month. The levels of lactoferrin in the oral fluid were measured quantitatively via an enzyme-linked immunosorbent assay (Immunochem Z 2100, USA) using a reagent kit "Lactoferrin-strip" (ng/ml, Vector-Best, Ukraine). The levels of cathelicidin LL-37 were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (Immunochem Z 2100, USA) using a reagent kit "LL-37, Human, ELISA" (ng/ml, Hycult Biotech Inc., Netherlands).

The obtained results were statistically analyzed using the Statistica 13.0 software, license No. JPZ804I382130ARCN10-J. The normality of the data distribution was determined using the Shapiro–Wilk test. Most of the data were found to be non-normally distributed and expressed as Me (Q_{25}; Q_{75}) – median and interquartile range. Comparisons between two independent groups were done by non-parametric Mann–Whitney test, between four groups – by the Kruskal–Wallis test. To identify the relationship between the degree of the disease severity and the level of marker, a gamma correlation coefficient was calculated. The difference was considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results

Analyzing the results of the microbiological periodontal pocket content examination among periodontitis patients in the study and comparison groups, we noted that almost all of them demonstrated changes in the periodontal pocket microbiota (*Table 1*).

A. actinomycetemcomitans and *P. gingivalis* were less common than other opportunistic bacteria in both study and comparison groups of patient with generalized periodontitis of initial severity. With the disease progression, there was an upward trend in the number of *A. actinomycetemcomitans* in both groups. *P. gingivalis* was identified in both groups among patients with II and III degree of periodontitis severity. The quantitative content of this strain in the study group was higher than that in the comparison group ($P < 0.05$).

The data obtained have shown the presence of periodontopathogenic bacterial species such as *T. denticola*, *P. intermedia*, *B. forsythus* in the disease, especially in II and III degree of severity, when a significant destruction of the alveolar bone had already occurred. However, the proportion of anaerobic microflora was higher in the study group patients ($P < 0.05$), (*Table 1*).

A. actinomycetemcomitans and *T. denticola* were revealed only in 5 % of the control group patients with an intact periodontium (20 people aged from 19 to 25 years). Bacteria *P. gingivalis*, *P. intermedia*, and *B. forsythus* were detected in none of the patients. The data presented can signify a "healthy" carriage of opportunistic microbes.

A correlation between the presence of a microorganism in the sample and the severity of generalized periodontitis has been found. A moderate correlation with *A. actinomycetemcomitans* has been revealed, especially in the comparison group. Similar results have been obtained for *P. gingivalis* showing a moderate correlation, which was stronger in the comparison group ($P < 0.05$). Although the *P. intermedia* count was moderately correlated with the degree of periodontitis severity in the study group, no correlation with this microorganism has been found in the comparison group. A moderate correlation has been detected with *T. denticola* in the comparison group, and a statistically significant weak direct correlation has been determined in the study group. No correlation has been found between the *B. forsythus* count and the severity of periodontitis ($P > 0.05$) either in the comparison group or in the study group.

Significant microbial contamination of the periodontal pockets in the study group patients in relation to the comparison group give us reason to believe that harmful industrial factors influence the development and course of periodontal diseases. In our opinion, occupational hazard factor exposures are responsible for dysfunction of various regulatory systems, impeding barrier properties in epithelium and inducing favorable conditions for a manifestation of oral microflora pathogenicity.

Occupational hazardous factors seriously influence the human homeostasis in flagrant violation of functions in the immune response. Antimicrobial peptides are essential components of local host immune response as able to regulate the course of inflammatory processes in the oral cavity and induce immunity.

Our previous studies have demonstrated the greater increase in oral fluid lactoferrin levels in the periodontitis

Table 1. Microflora of the periodontal pockets in patients based on the degree of chronic generalized periodontitis severity

Microorganisms, Lg GE/sample	Study groups	CGP severity Me (Q_{25}; Q_{75})				Kruskal–Wallis test values	P Kruskal–Wallis	The gamma correlation coefficient between the level of microflora and the degree of disease
		initial	I degree	II degree	III degree			
A. actinomyce-temcomitans	Comparison group	0 (0; 0)	3.28 (2.99; 4.57)	3.75 (2.08; 4.37)	4.86 (3.82; 5.52)	H (3, n = 32) = 12,78	<0.01	0.474 (P < 0.05)
	Study group	0 (0; 0)	4.40 (0.00; 5,13)	3.38 (0.00; 4.57)	5.12 (4.51; 5.96)	H (3, n = 126) = 24.50	<0.001	0.302 (P < 0.05)
P Mann–Whitney at comparing groups		0.999	0.002	0,357	0,368			
P. gingivalis	Comparison group	0.00 (0.00; 0.27)	0.00 (0.00; 1.05)	5.37 (0.25; 5.86)	6.28 (5.54; 6.91)	H (3, n = 32) = 14.59	0.002	0.655 (P < 0.05)
	Study group	0.00 (0.00; 0.60)	0.00 (0.00; 1.26)	5.47 (0.93; 6.15)	5.72 (5.09; 6.27)	H (3, n= 126) = 26,66	<0,001	0.480 (P < 0.05)
P Mann–Whitney at comparing groups		0.942	0.918	0.755	0.271			
P. intermedia	Comparison group	0.73 (0.25; 4.07)	3.88 (2.20; 4.68)	4.86 (0.00; 5.13)	2.37 (0.00; 5.09)	H (3, n = 32) = 2.34	0.504	0.119 (P > 0.05)
	Study group	0.77 (0.00; 3.34)	2.03 (0.72; 4.46)	4.89 (3.52; 5.98)	5.72 (5.09; 6.27)	H (3, n = 126) = 18.19	<0.001	0.322 (P < 0.05)
P Mann–Whitney at comparing groups		0.826	0.281	0.524	0.194			
T. denticola	Comparison group	0.51 (0.00; 1.72)	3.92 (3.59; 4.52)	3.61 (0.53; 4.05)	5.23 (4.16; 5.30)	H (3, n = 32) = 14.10	0.003	0.398 (P < 0.05)
	Study group	1.58 (0.28; 3.87)	3.60 (1.42; 5.28)	4.09 (2.17; 5.14)	5.30 (4.19; 6.11)	H (3, n = 126) = 13.73	0.003	0.271 (P < 0.05)
P Mann–Whitney at comparing groups		0.421	0.323	0.113	0.405			
B. forsythus	Comparison group	2.95 (2.21; 3.55)	5.09 (4.93; 5.92)	5.18 (4.38; 5.41)	5.28 (3.45; 5.96)	H (3, n = 32) = 8.15	0.043	0.274 (P > 0.05
	Study group	2.75 (2.28; 3.49)	5.42 (4.59; 6.15)	5.52 (5.06; 6.14)	5.58 (3.57; 6.09)	H (3, n = 126) = 13.68	0.003	0.173 (P < 0.05)
P Mann–Whitney at comparing groups		0.942	0.768	0.059	0.527			

Table 2. Oral fluid lactoferrin and cathelicidin levels (ng/ml) in the study group patients

Markers	Study groups	CGP severity Me (Q_{25}; Q_{75})				Kruskal–Wallis test values	P Kruskal–Wallis	Gamma correlation coefficient between marker level and degree of disease
		initial	I degree	II degree	III degree			
Lactoferrin, ng/ ml	Comparison group	11.34 (10.10; 12.19)	35.31 (28.68; 37.62)	50.59 (45.22; 58.34)	88.12 (86.69; 89.34)	H (3, n = 32) = 27.93	<0.0001	+0.989 (P < 0.05)
	Study group	14.15 (13.28; 15.66)	32.05 (28.67; 37.36)	74.89 (70.17; 80.25)	182.10 (158.61; 193.43)	H (3, n = 126) = 102.92	<0.001	+0.999 (P < 0.05)
P Mann–Whitney at comparing groups		0.067	0.478	<0,001	<0.001			
Cathelicidin, ng/ml	Comparison group	12.42 (12.22; 13.53)	3.43 (3.13; 3.72)	0.90 (0.76; 1.91)	0.28 (0.16; 0.58)	H (3, n = 32) = 28.31	<0.0001	-0.995 (P < 0.05)
	Study group	6.06 (5.17; 7.48)	2.60 (2.37; 3.51)	0.78 (0.71; 0.92)	0.29 (0.22; 0.57)	H (3, n = 126) = 101.46	<0.001	-0.991 (P < 0.05)
P Mann–Whitney at comparing groups		0.016	0.040	0.111	0.999			

patients exposed to occupational hazards as compared with that in the non-exposed patients (P < 0.001), (*Table 2*).

In the control group, the levels of lactoferrin were 16.87 (16.34; 17.51) ng/ml, cathelicidin – 107.59 (94.71; 122.67) ng/ml. *Table 2* shows statistical differences in the indicators between the study groups and the control group (healthy individuals) (P < 0.05).

Bacterial factors result in increased oral epithelial barrier permeability in patients with periodontal diseases, triggering the local immune response. So, elevated levels of oral fluid lactoferrin in the patients can be considered as a compensation mechanism. The oral mucosal immunity activation was higher in the patients exposed to industrial harmful factors.

The oral fluid levels of cathelicidin LL-37 were reduced in the patients of clinical groups with periodontal tissue diseases. We have also noted a decrease in the local immunity with increasing periodontal disease severity, as evidenced by the decreased cathelicidin level as a non-specific factor of oral mucosa protection. Therefore, suppression of antimicrobial factors of innate immunity and cathelicidin LL-37 secretory reserves depletion in oral epithelial cells and neutrophils contributes to the development of oral cavity diseases.

A correlation analysis has been conducted between the lactoferrin and cathelicidin levels and microorganisms. Significant differences in the presence and strength of cor-

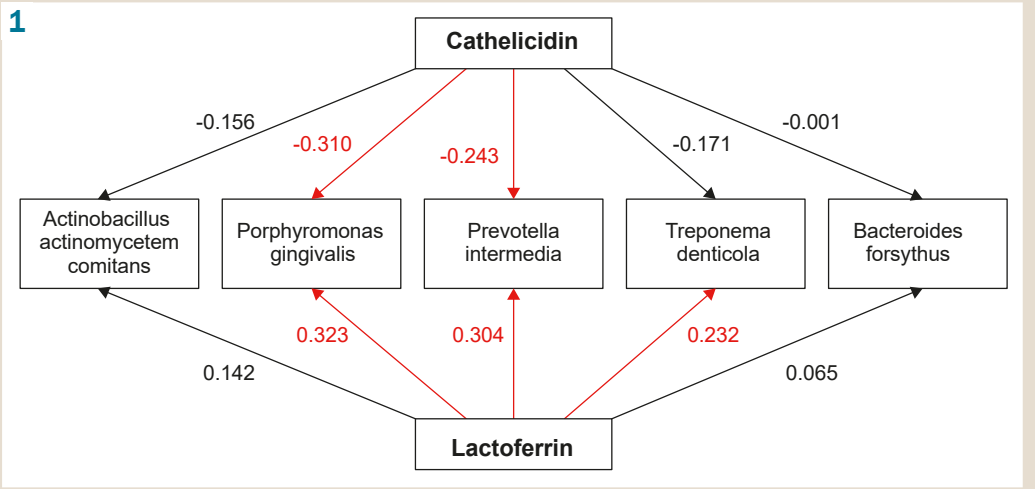


Fig. 1. Correlation between lactoferrin and cathelicidin levels and periodontal pathogens in the study group.

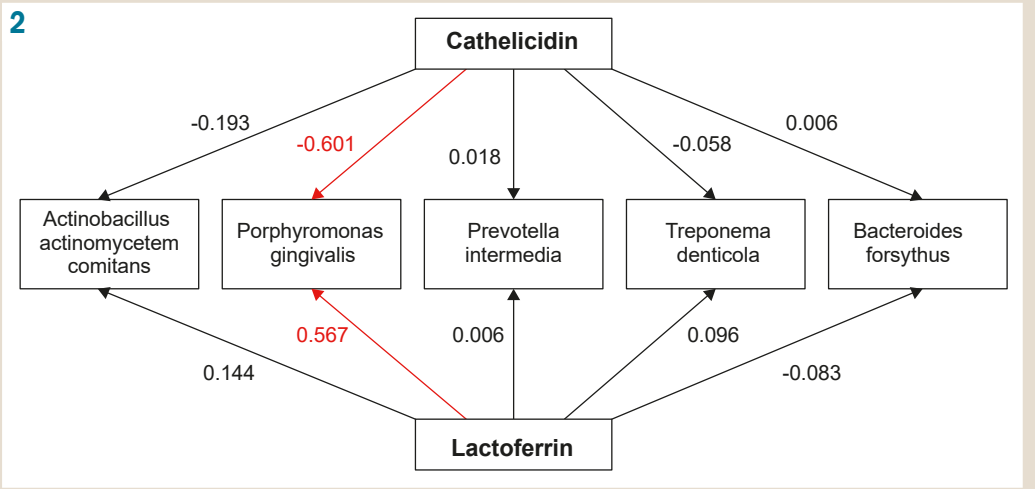


Fig. 2. Correlation between lactoferrin and cathelicidin levels and periodontal pathogens in the comparison group.

relations between the study and the comparison group have been found. For instance, in the study group, the cathelicidin levels demonstrated a moderate inverse correlation with *P. gingivalis* and a weak inverse correlation with *P. intermedia*. At the same time, lactoferrin showed a moderate direct correlation with *P. gingivalis* and *P. intermedia* and a weak direct correlation with *T. denticola* (*Fig. 1*).

P. gingivalis strains had a statistically significant moderate inverse correlation with the cathelicidin levels and a moderate direct correlation with the lactoferrin levels. The cathelicidin and lactoferrin concentrations in the oral fluid were weakly correlated with other periodontopathogens (*Fig. 2*).

Discussion

Our study results on the microorganism species composition of the periodontal pocket in the steel workers with generalized periodontitis are consistent with the literature data.

For one, although the published data on the frequency of microorganism detection in healthy individuals and in patients with generalized periodontitis vary considerably, an upward trend in the number of all microorganism samples was noted with the disease progression in most cases [12].

It can be explained as follows. The oral cavity is the first barrier to occupational hazard exposure, and this only reflects negatively on the periodontal pocket microbial communities. The influence of bacterial factors in patients with periodontal diseases increases the oral epithelial barrier permeability triggering the local immune response.

In the studies of Y. Yong and I. Birsan, all the marker microorganisms (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia*) were identified in dental plaque and crevicular fluid samples using real-time PCR in patients diagnosed with periodontitis. It was noted, that the increase in the disease severity was accompanied by increased pathogenic periodontal microflora [13,14].

Kumawat R. M. et al. and Rafiei M. et al. reported that among the major periodontogenic pathogens in periodontitis, the main pathogenic agent in the development and progression of chronic inflammatory disease is *P. gingivalis*, which is present in both periodontal disease patients and in people with a healthy periodontium, though in a lesser extent [15,16]. The presence of *P. gingivalis* can be considered as the main potential risk factor for periodontitis, impairing host-microbe interaction and contributing to oral bacterial dysbiosis [17].

Our findings concerning the concentration of antimicrobial peptides are primarily due to their fundamental role

in the development of both cellular and humoral immune responses [18,19]. It is our opinion that namely the limited realization of the presented basic biological cathelicidin properties leads to the progression of periodontitis, since a decreased concentration of this peptide in the oral fluid results in its antibacterial properties reduction.

At the same time, an increase in lactoferrin concentration with the chronic generalized periodontitis progression was observed, which is another indication of the lactoferrin antimicrobial effect activation, associated with neutrophil recruitment in inflammatory reactions, mediation of bacterial cell phagocytic destruction and modulation of immune responses [20,21]. It is noteworthy that a variety of trends in the studied peptides may also indicate a weakening of the local immune response, despite the high lactoferrin concentrations in the patients with periodontal tissue diseases.

In this regard, the level of antimicrobial peptides is currently considered as a marker of the various inflammatory process activation. That should be borne in mind when developing new diagnostic and treatment approaches to the patients with periodontal diseases.

Conclusions

1. The studies have shown significant disruptions of the oral cavity microecology in the patients exposed to harmful effects of steel industry. The species of *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus* were predominantly detected with periodontitis progress.

2. The pathological process activity was directly correlated with the oral fluid lactoferrin concentration and inversely – with the cathelicidin level.

3. The correlation between the concentration of antimicrobial peptides and periodontal pathogens in the periodontal pockets has been found.

Prospects of further research will focus on the development of treatment and prevention methods for periodontal diseases in residents of the large industrial region.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.06.2020
Після доопрацювання / Revised: 17.02.2021
Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2021

Information about authors:
Vozna I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-7708-4159
Pavlov S. V., PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Voznyi O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:
Возна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Павлов С. В., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. клінічної та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Возний О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Возная И. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтической и хирургической стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Павлов С. В., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. клинической и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Возный А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

[1] Romanova, Yu. H., Zahradska, E. L., & Strochenko, E. A. (2016). Vliyanie neblagopriyatnykh faktorov okruzhayushchei sredy na sostoyanie gomeostaza u patsientov so stomatologicheskoi patologiei [Impact of unfavourable factors of environment on homeostasis in patients with dental pathology]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (1), 33-36. [in Russian].

[2] Savel'eva, N. M., Sokolova, I. I., German, S. I., & Tomilina, T. V. (2018). Imunolohichni aspekty heneralizovanoho parodontytu (ohliad literatury) [Immunological aspects of generalized periodontitis (literature review)]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, (2), 110-115. https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9122 [in Ukrainian].

[3] Popova, V. S., Suschenko, A. V., & Vusataya, E. V. (2017). Osobennosti stomatologicheskogo statusa rabotnikov metallurgicheskogo proizvodstva [Peculiarities of stomatological status of metallurgical manufacturing workers]. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, (11. Pt. 3), 39-42. https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.65.137 [in Russian].

[4] Chubij, I. Z., & Rozhko, M. M. (2015). Likuvannia heneralizovanoho parodontytu pochatkovoho stupenia rozvytku v osib, yaki prozhyvaiut na ekolohichno zabrudnenykh terytoriiakh Prykarpattia [Treatment of generalized periodontitis of initial stage in people who lives in polluted areas of Precarpathians]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (6), 5-7. [in Ukrainian].

[5] Gruzdeva, A. A., & Glazunov, O. A. (2016). Sostoyanie tkanei parodonta u robochikh zhelezorudnogo proizvodstva (obzor literatury) [State of fabrics of paradontium for the workers of iron-ore production (review of the literature)]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (4), 99-103. [in Russian].

[6] Pupin, T. I., Nemesh, O. M., Honta, Z. M., Shylivskyi, I. V., Moroz, K. A., & Bumbar, O. I. (2020). Suchasni aspekty likuvannia heneralizovanoho parodontytu v osib iz somatychnoiu patolohiieiu [Modern aspects of generalized periodontitis treatment in patients with a somatic pathology]. *Zaporozhye medical journal, 22*(1), 122-128. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194649 [in Ukrainian].

[7] Tsarev, V. N., Nikolaeva, E. N., & Ippolitov, E. V. (2017). Parodontopatogennye bakterii – osnovnoi faktor vozniknoveniya i razvitiya parodontita [Periodontophatogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, (5), 101-112. https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112 [in Russian].

[8] Perebeynos, O. P., Ostrovsky, P. Yu., & Boytsanyuk, S. I. (2015). Rol bakterii pry zakhvoriuvanniakh tkanyn parodonta [Role of bacteria in disease of periodontal tissues]. *Molodyi vchenyi*, (2), 648-651. [in Ukrainian].

[9] Tamarova, E. R., Shvets, K. Yu., Mavzyutov, A. R., Baimiev, Al. Kh., & Bulyakov, R. T. (2016). Ispol'zovanie metoda polimernoi tsepnoi reaktsii v rezhime real'nogo vremeni dlya vidovoi kharakteristiki mikrobioty polosti rta i otsenki effektivnosti terapii pri parodontite [Use of pcr in real time for specific characteristics of oral cavity microbiota and estimation of therapy efficiency in periodontitis]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana, 11*(2), 19-23. [in Russian].

[10] Usmanova, I. N., Tuygunov, M. M., Gerasimova, L. P., Kabirova, M. F., Gubaydullin, A. G., Gerasimova, A. A., & Chusnarisanova, R. F. (2015). Rol' uslovno-patogennoi mikroflory polosti rta v razvitii vospalitel'nykh zabolevanii parodonta i slizistoi polosti rta (obzor literatury) [Role of opportunistic oral microflora in the development of inflammatory diseases of periodontal and oral mucosa (review)]. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaya kul'tura», 15*(2), 37-44. https://doi.org/10.14529/ozfk150207 [in Russian].

[11] Zaydullin, I. I., Karimov, D. O., Kabirova, M. F., Valeeva, E. T., & Galimova, R. R. (2018). Otsenka rasprostranennosti osnovnykh parodontopatogenov u rabotnikov neftekhimicheskogo proizvodstva s khronicheskim parodontitom [Estimation of prevalence of main periodontal pathogens at workers of petrochemical production with chronic periodontal diseases]. *Problemy stomatologii, 14*(2), 19-24. https://doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-2-19-24 [in Russian].

[12] van't Hof, W., Veerman, E. C., Nieuw Amerongen, A. V., & Ligtenberg, A. J. (2014). Antimicrobial Defense Systems in Saliva. In A. J. M. Ligtenberg & E. C. I. Veerman (Eds.), *Monographs in oral science* (Vol. 24, pp. 40-51). https://doi.org/10.1159/000358783

[13] Yong, X., Chen, Y., Tao, R., Zeng, Q., Liu, Z., Jiang, L., Ye, L., & Lin, X. (2015). Periodontopathogens and human β-defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. *Journal of Periodontal Research, 50*(3), 403-410. https://doi.org/10.1111/jre.12220

[14] Birsan, I. (2015). Polymerase chain reaction as a prospect for the early diagnosis and prediction of periodontal diseases in adolescents. *European Archives of Paediatric Dentistry, 16*(1), 9-12. https://doi.org/10.1007/s40368-014-0138-8

[15] Kumawat, R. M., Ganvir, S. M., Hazarey, V. K., Qureshi, A., & Purohit, H. J. (2016). Detection of Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola in chronic and aggressive periodontitis patients: A comparative polymerase chain reaction study. *Contemporary Clinical Dentistry, 7*(4), 481-486. https://doi.org/10.4103/0976-237X.194097

[16] Rafiei, M., Kiani, F., Sayehmiri, K., Sayehmiri, F., Tavirani, M., Dousti, M., & Sheikhi, A. (2018). Prevalence of Anaerobic Bacteria (P.gingivalis) as Major Microbial Agent in the Incidence Periodontal Diseases by Meta-analysis. *Journal of Dentistry, 19*(3), 232-242.

[17] Kang, H. K., Kim, C., Seo, C. H., & Park, Y. (2017). The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. *Journal of Microbiology, 55*(1), 1-12. https://doi.org/10.1007/s12275-017-6452-1

[18] Horie, T., Inomata, M., & Into, T. (2018). OmpA-Like Proteins of Porphyromonas gingivalis Mediate Resistance to the Antimicrobial Peptide LL-37. *Journal of Pathogens, 2018*, Article 2068435. https://doi.org/10.1155/2018/2068435

[19] Legrand, D. (2016). Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *The Journal of Pediatrics, 173*, S10-S15. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.071

[20] Velliyagounder, K., Bahdila, D., Pawar, S., & Fine, D. H. (2019). Role of lactoferrin and lactoferrin-derived peptides in oral and maxillofacial diseases. *Oral Diseases, 25*(3), 652-669. https://doi.org/10.1111/odi.12868

УДК 616.24-002:616.98:578
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.224926

Пневмонія, що зумовлена вірусом SARS-COV-2: діагностика та лікування в амбулаторних умовах

В. П. Мельник[B,C,D,F], **О. В. Панасюк**[B,C,D,E], **Г. В. Садомова-Андріанова**[C,D,E], **І. В. Антонюк**[A,C,D,E], **І. О. Слюсарчук**[*C,D,E], **Г. Я. Солонинка**[C,D]

ПВНЗ «Київський 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 – виявлення особливостей зараження у вогнищі інфекції, клінічного перебігу захворювання, обсягу та частоти обстеження хворих, комунікації з сімейним лікарем і лікування хворих на пневмонію, що зумовлена вірусом SARS-COV-2.

Матеріали та методи. Здійснили спостереження за 23 сім'ями, в яких проживали від 2 до 6 осіб (загалом 78) і 41 особа захворіла на пневмонію, зумовлену вірусом SARS-COV-2. Визначали обсяг обстеження пацієнтів (ПЛР, оглядова рентгенограма та КТ органів грудної порожнини, коагулограма, сатурація крові киснем), а також обсяг лікування (антибактеріальна, антикоагуляційна та киснева терапія).

Результати. Встановлена контагіозність захворювання в сім'ях хворих – від 33 % до 100 %. Визначили надмірне використання КТ органів грудної порожнини: 73,3 % повторне, 33,0 % тричі. Контроль за лікуванням сімейні лікарі здійснювали тільки в 14,6 % випадків. Призначення антибактеріальної терапії – вдвічі частіше за необхідне, її зміна в процесі лікування виконана самими хворими або їхніми знайомими. Коли оксигенація крові знижувалася до 92 % і менше (у 29,3 %), хворим пропонували госпіталізацію, на яку погодилися лише двоє.

Якщо ефективність лікування була недостатньою, хворі використовували респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин), меропенем, лінезолід, амікацин, що належать до основних препаратів для лікування резистентного туберкульозу. Широке безконтрольне використання антибактеріальних препаратів без необхідності призведе до різкого підвищення резистентності до них після пандемії COVID-19.

Висновки. Пневмонія, що зумовлена вірусом SARS-COV-2, – висококонтагіозне захворювання в умовах сімейних вогнищ (33–100 %). Рутинне призначення пацієнтам із припущенням про розвиток на пневмонії, що спричинена вірусом SARS-COV-2, КТ органів грудної порожнини, а також пацієнтам із підтвердженою пневмонією цієї етіології методом ПЛР антибактеріальних препаратів (особливо левофлоксацину, моксифлоксацину, меропенему, лінезоліду, амікацину) без підтвердженої необхідності є не тільки зайвим, але й навіть небезпечним через потенційне зростання резистентності до них (є основними в лікуванні резистентного туберкульозу). Надзвичайно важливе значення під час обстеження пацієнта з цією патологією мають анамнез хвороби, оксигемометрія, коагулограма.

Ключові слова: пневмонія, SARS-COV-2, сімейні вогнища інфекції, діагностика, амбулаторне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 395-401

***E-mail:** i.sliusarchuk.st@kmu.edu.ua

Pneumonia caused by SARS-COV-2: diagnosis and treatment in outpatient settings

V. P. Melnyk, O. V. Panasiuk, H. V. Sadomova-Andrianova, I. V. Antoniuk, I. O. Sliusarchuk, H. Ya. Solonynka

The aim of the study was identifying the features of infection in the site, clinical course of the disease, amount and frequency of patient examinations, family doctor communications and treatment of patients with pneumonia caused by SARS-Cov2.

Materials and methods. We examined 23 families of 2–6 members (a total of 78), among them 41 patients with SARS-COV-2 pneumonia. The amount of patient examination (PCR, plain X-ray and CT of the thoracic cavity, coagulogram, blood oxygen saturation) and treatment extent (antibacterial, anticoagulant and oxygen therapy) were considered.

Results. The contagiousness of the disease in the families of patients was from 33 % to 100 %. The thoracic CT overuse: 73.3 % repeated, 33.0 % triple. Family doctors monitored the treatment only in 14.6 % of cases. The antibacterial therapy administration was 2 times more often than necessary; the treatment was changed by patients themselves or their acquaintances. A hospitalization was offered to patients with a decreased blood oxygen saturation of 92 % and below (29.3 %), and only 2 patients agreed to it.

In a lack of treatment efficacy, the patients used respiratory fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin), meropenem, linezolid, amikacin, which are among the main drugs for the treatment of resistant tuberculosis. Extensive misuse of antibacterial drugs unnecessarily will result in an alarming increase in antibiotic-resistant infections after the COVID-19 pandemic.

Conclusions. Pneumonia caused by SARS-COV-2 is a highly contagious disease in a family cluster (33–100 %). Routine administration of antibacterial drugs (especially levofloxacin, moxifloxanemine, meropenem, linezolid, amikacin) for patients with suspected SARS-COV-2 pneumonia by thoracic CT or PCR-confirmed without proven need is not only unnecessary, but even dangerous due to the potential increase in resistance to these drugs, which are the primary in the treatment of resistant tuberculosis. The anamnesis of the disease, oxyhemometry and coagulogram are of great importance when examining a patient with this pathology.

Key words: pneumonia, SARS-COV-2, familial foci of infection, diagnosis, outpatient care.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 395-401

Ключевые слова: пневмония, SARS-COV-2, семейные очаги инфекции, диагностика, амбулаторное лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 395-401

Пневмония, обусловленная вирусом SARS-COV-2: диагностика и лечение в амбулаторных условиях

В. П. Мельник, О. В. Панасюк, А. В. Садомова-Андрианова, И. В. Антонюк, И. О. Слюсарчук, Г. Я. Солонинка

Цель работы – установление особенностей заражения в очаге инфекции, клинического течения заболевания, объема и частоты обследования больных, коммуникации с семейным врачом и лечения больных пневмонией, обусловленной вирусом SARS-COV-2.

Материалы и методы. Проведено наблюдение за 23 семьями, в которых проживали от 2 до 6 человек (всего 78) и 41 пациент заболел пневмонией, вызванной вирусом SARS-COV-2. Принимали во внимание объем обследования (ПЦР, обзорная рентгенограмма и КТ органов грудной полости, коагулограмма, сатурация крови кислородом) и объем лечения (антибактериальная, антикоагулянты и кислородная терапия).

Результаты. Установлена контагиозность заболевания в семьях больных – от 33 % до 100 %. Отмечено чрезмерное использование КТ органов грудной полости: 73,3 % повторное, 33,0 % трехкратное. Контроль за лечением семейные врачи проводили только в 14,6 % случаев. Назначение антибактериальной терапии было в 2 раза чаще необходимого, изменение ее в процессе лечения проводили сами больные или их знакомые. При снижении оксигенации крови до 92 % и ниже (у 29,3 %) больным была предложена госпитализация, на которую согласились только 2 пациента. При недостаточной эффективности лечения пациенты использовали респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), меропенем, линезолид, амикацин, принадлежащие к основным препаратам для лечения резистентного туберкулеза. Широкое бесконтрольное использование антибактериальных препаратов без необходимости приведет к резкому повышению резистентности к ним после пандемии COVID-19.

Выводы. Пневмония, обусловленная вирусом SARS-COV-2, – высококонтагиозное заболевание в условиях семейных очагов (33–100 %). Рутинное назначение пациентам с подозрением на пневмонию, обусловленную вирусом SARS-COV-2, КТ органов грудной полости, а также пациентам с подтвержденной пневмонией данной этиологии методом ПЦР антибактериальных препаратов (особенно левофлоксацина, моксифлоксацина, меропенема, линезолида, амикацина) без подтвержденной необходимости не только излишне, но даже опасно в связи с потенциальным ростом резистентности к ним (основные в лечении резистентного туберкулеза). Чрезвычайно важное значение при обследовании пациента с данной патологией имеют анамнез болезни, оксигемометрия, коагулограмма.

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила пандемію нового небезпечного захворювання – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Уперше коронавірусна інфекція COVID-19 зареєстрована в місті Ухань китайської провінції Хубей наприкінці 2019 року. Міжнародний комітет із таксономії вірусів дав офіційну назву збудника захворювання – SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus 2) [1].

Особливість коронавірусу SARS-COV-2 – його швидке поширення світом, що досягло 90 759 370 підтверджених випадків за рік, включаючи 1 963 169 смертей. Найвища поширеність інфекції у США (22 645 757 випадків), Бразилії (8 195 637) Індії (10 512 093), Російській Федерації (3 471 053), Великій Британії (3 164 055). Найбільшу кількість померлих від інфекції SARS-COV-2 визначили у таких країнах: США (377 446), Бразилія (204 690), Індія (151 727), Мексика (135 682), Велика Британія (83 203), Італія (79 819), Франція (68 419), Російська Федерація (63 370), Іран (56 457), Іспанія (52 683), Колумбія (46 782), Аргентина (44 848) станом на 14.01.2021 [2].

В Україні 1 130 839 підтверджених випадків захворювання, 20 214 із них завершилися летально. Останнім часом виявлені нові штами SARS-COV-2, що зазнали мутацій, мають здатність до швидшого поширення інфекції, у зв'язку з чим наприкінці грудня 2020 року Лондон і деякі регіони Великої Британії були максимально ізольовані від більшості країн світу для зменшення поширення COVID-19.

Передавання інфекції відбувається повітряно-крапельним (при кашлі, чханні, розмові), повітряно-пиловим (при вдиханні висохлих часток харкотиння та слини, «ядра пилу») і контактним (якщо людина торкається зараженої поверхні, а потім очей, носа чи рота, можливе проникнення збудника навіть через непошкоджену слизову оболонку) шляхами [3]. Майже у 100 % випадків інфікованих пацієнтів розвивається різних ступенів тяжкості пневмонія, зумовлена вірусом SARS-COV-2. Це пояснюється тим, що початковим етапом зараження є проникнення вірусу в клітини-мішені – альвеолярні епітеліальні клітини, що є першою досяжною мішенню вірусу; це і визначає розвиток пневмонії [4]. Вірус експресується багатьма типами клітин, як-от епітеліальними, ендотеліальними, а також лейкоцитами, еритроцитами, викликає активацію лімфоцитів [5,6].

Дослідження показали, що рівень гемоглобіну у крові істотно знижений у разі тяжкого перебігу пневмонії, що спричинена вірусом SARS-COV-2, а прогресивне зниження гемоглобіну супроводжує розвиток захворювання [7]. Комп'ютерний аналіз функції біологічних структур вірусу підтвердив, що деякі його складові частини можуть зв'язуватися в еритроцитах хворого з гемом гемоглобіну, що зумовлює утворення порфірину (гем без заліза) [8]. Це призводить до зменшення рівня гемоглобіну, порушення повноцінного газообміну в легенях, метаболізму та запалення тканини легені з симптомом матового скла. Вільне залізо має токсичні властивості та спричиняє посилення запалення.

Виявили неадекватну реакцію імунної системи на вірусну інфекцію – так званий «цитокіновий шторм» з ознаками руйнування лімфоцитів, тяжким ураженням легень із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який є головною причиною летальних випадків [9–12].

У тяжких випадках поряд із задишкою частіше виникає лімфопенія, гіпоальбумінемія з вищими рівнями аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, С-реактивного білка, феритину та Д-димера.

Спочатку рівень прокальцитоніну в сироватці крові підвищується при погіршенні стану хворого та приєднанні бактеріальної інфекції [11,13,14]. Ці процеси супроводжуються гіперкоагуляцією та дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією, що проявляється тромбоцитопенією та тромбозом [15].

Під час гістологічного дослідження легень виявляють дифузне пошкодження альвеол із внутрішньоальвеолярним набряком, гіаліновими мембранами, що вистилають контури альвеолярних ходів та альвеол, у чималій частині альвеол – скупчення еритроцитів, ознаки інтерстиціального запалення [16]. У клітинах альвеолярного епітелію II типу та макрофагах визначають включення вірусу навіть при негативних ПЛР [17].

Клінічні особливості пневмонії, що зумовлена вірусом SARS-COV-2 (за даними фахової літератури). У середньому людина є заразною 10 днів від початку появи симптомів. У половині випадків зараження відбувається під час безсимптомної стадії [18]. Інкубаційний період для цієї пневмонії становить 14 днів після контакту з інфекцією, здебільшого – 4–5 днів [19].

Понад половина випадків пневмонії, що зумовлена вірусом SARS-COV-2, – нетяжкі. За даними Китайського центру контролю та профілактики захворювань [20], легку респіраторну інфекцію діагностували у 81 % випадків, тяжке захворювання (із задухою, гіпоксією чи 50 % і більше ураженням легень) – у 14 %, критичне захворювання (з вираженою дихальною недостатністю, шоком або поліорганною дисфункцією) – у 5 % хворих. Майже в усіх пацієнтів із тяжким перебігом захворювання зареєстрована гостра дихальна недостатність, що прогресувала; пневмонію діагностували у всіх (100 %) хворих, ГРДС – у понад 90 %; летальність становила 2,3 %. Безсимптомний перебіг інфекції спостерігали в майже 60 % інфікованих [21,22], але у 50 % із них на комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини виявили симптом матового скла [23].

Описано такі найпоширеніші клінічні ознаки на початку захворювання: лихоманка (44–99 % випадків), втома (70 %), сухий кашель (59–70 %), анорексія (40 %), міалгії (35 %), задишка (31 %), виділення харкотиння (27 %), зміни сприйняття запахів і смакових відчуттів (20–30 %), шлунково-кишкові симптоми (17 %), висипи на шкірі (переважно у дітей) [14,24,25].

За даними ВООЗ, час одужання становить майже 2 тижні для легких інфекцій і 3–6 тижнів для тяжких форм [26].

Рентгенологічна картина ураження легень погіршується з часом і максимально виражена через 10–12 днів від початку появи симптомів, а зворотна рентгенологічна динаміка відстає від клінічних ознак [27]. Використання комп'ютерної томограми органів грудної порожнини (КТ ОГП) для скринінгу або діагностики пневмонії, що зумовлена вірусом SARS-COV-2, не рекомендоване, а доцільне лише для госпіталізованих пацієнтів, коли це потрібно для лікування [28].

Отже, безпосередньо вірусне ураження легень призводить до вірусної пневмонії або пневмоніту з рентгенологічними симптомами вогнищ «матового скла», що клінічно може відповідати легкій, середньої тяжкості або тяжкій вірусній пневмонії. Прогресування гіперімунних реакцій призводить до посилення запальних явищ у легенях і приєднання ГРДС. Це супроводжується ескалацією тяжкого стану хворого та можливим розвитком інших ускладнень. На тлі вірусної імуносупресії може розвиватися бактеріальне запалення, що потребує застосування антибіотиків. Показано, що тільки у 50 % померлих пацієнтів із пневмонією, що спричинена вірусом SARS-COV-2, були вторинні бактеріальні [29,30] та грибкові інфекції [13].

За останніми даними, в Україні зростає кількість повторних захворювань на пневмонію, що зумовлена вірусом SARS-COV-2, особливо серед лікарів, що становить 0,2 %. Цікавими є дані про низьку кількість антитіл G після захворювання, що не залежить від тяжкості перебігу.

Підсумовуючи результати аналізу фахових джерел, потрібно відзначити: недостатньо вивчено особливості зараження вірусом SARS-COV-2 у сімейному вогнищі інфекції та ведення хворих на пневмонію, що викликана цим вірусом, в амбулаторних умовах. Також виявили недостатньо даних щодо контрольованості лікування та зв'язку пацієнта та сімейного лікаря на різних етапах. Це зумовлює актуальність обраної теми в умовах пандемії, що спричинена вірусом SARS-COV-2.

Мета роботи

Виявлення особливостей зараження у вогнищі інфекції, клінічного перебігу інфекції, обсягу та частоти обстеження хворих, комунікації з сімейним лікарем і лікування хворих на пневмонію, що зумовлена вірусом SARS-COV-2.

Матеріали і методи дослідження

Після вивчення відомостей наукової літератури про пандемію COVID-19 проаналізували власні спостереження за 23 сім'ями, в яких виявлена пневмонія, що зумовлена вірусом SARS-COV-2. Спостереження здійснили з березня до кінця грудня 2020 року. У сім'ях проживали 78 осіб, із них у 41 (52,6 %) діагностовано цю пневмонію: 28 (68,3 %) жінок, 13 (31,7 %) чоловіків віком від 16 до 78 років. Більшість хворих проживали у великих містах (Херсон, Київ, Черкаси, Харків, Суми, Миколаїв), п'ятеро – в сільській місцевості.

Спостереження за сім'ями хворих починали на різних етапах: на початку захворювання та після підтвердження діагнозу – 7 (30,4 %) сімей; після дообстеження і в процесі лікування пневмонії – 8 (34,8 %); після завершення терапії на етапі реабілітації – 8 (34,8 %).

У сім'ях проживали від 2 до 6 осіб, захворювання діагностовано в 1–3 осіб із кожної родини. Усі члени сім'ї хворіли лише у 4 (17,4 %) родинах. Здебільшого хворіли або 1 (7 сімей – 30,4 %), або 2 члени сім'ї (10 родин – 43,5 %); тільки у 2 сім'ях (8,7 %) хворіли 3 члени. Кожний третій член сім'ї хворів у 13 % випадків, 2 із 5 членів сім'ї хворіли у 4,3 % випадків, кожен другий – у 65,3 %, тільки в 17,4 % випадків хворіла вся сім'я, як правило з двох осіб. Виконали поділ кількості сімей за складом та кількістю хворих щодо загальної кількості членів родини (*табл. 1*).

Таблиця 1. Кількість сімей залежно від складу та кількості хворих на пневмонію, що спричинена вірусом SARS-COV-2, у них

№	Кількість сімей	Кількість членів сім'ї	Кількість хворих у сім'ї	Загалом хворих	Загалом членів сім'ї	% хворих у сім'ї
1.	4	2	2	8	8	100
2.	4	2	1	4	8	50
3.	3	3	1	3	9	33,3
4.	9	4	2	18	36	50
5.	1	5	2	2	5	40
6.	2	6	3	6	12	50
Загалом	23			41	78	52,6

Результати

Зв'язок із сімейним лікарем відбувся на початку захворювання у 14 (34 %) хворих, на етапі лікування у 12 (29,3 %), на етапі реабілітації в 7 (17 %) пацієнтів. Контакт із лікарем від діагностики захворювання до завершення реабілітації був тільки у 6 (14,6 %) хворих. Первинне джерело інфекції залишилося невстановленим у 24 (58,5 %) пацієнтів.

Усі члени родини після виявлення хворого дотримувалися ізоляції, але ступінь її був різний: від окремого проживання (29,3 %) до непостійного маскового режиму (58,5 %).

Захворювання на пневмонію, що зумовлена вірусом SARS-COV-2, у другого чи третього члена сім'ї відбувалося, як правило, на 3–4 добу після виявлення клінічних ознак у першого хворого, але в окремих випадках (9,8 %) – через 1,0–1,5 місяця. Три (7,3 %) пацієнти перехворіли на цю пневмонію повторно, тяжкість перебігу не відрізнялась від попереднього епізоду.

Найпоширеніші клінічні ознаки на початку хвороби – втома (73,2 %), субфебрильна температура тіла (68,3 %), фебрильна температура тіла (24,4 %), підкашлювання або сухий кашель (70,7 %), зміни сприйняття запахів і смакових відчуттів (19,5 %).

Через 2–3, а інколи 5–7 днів з'являлися міалгії (19,5 %), артралгії (17,0 %), головний біль, лоскіт у горлі (17,0 %), шлунково-кишкові симптоми (14,6 %).

Безсимптомно хвороба розвивалася у трьох хворих (7,3 %), і тільки під час обстеження методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) як контактних осіб встановили наявність інфекції SARS-COV-2. Ще у 3 (7,3 %) осіб зафіксували незначні клінічні ознаки. Результат ПЛР був негативний, але на КТ виявлена типова рентгенологічна картина вірусної пневмонії – синдром «матового скла» (15–25 % виразності), а методом імуноферментного аналізу (ІФА) через 3–4 тижні визначили антитіла G.

Заслуговує на увагу обсяг обстежень на початку та в процесі лікування. Усіх хворих обстежили методом ПЛР на інфекцію SARS-COV-2; 30 (73,2 %) особам на початку та у процесі лікування виконана КТ органів грудної порожнини, в 22 (73,3 %) із них КТ ОГП робили повторно, у 10 (33,3 %) із 30 пацієнтів – тричі. Оглядову рентгенограму (ОРГ) ОГП на початку лікування виконали 37 (90,2 %) хворим, повторно – 13 (35,7 %) із них. Лікарі призначали КТ ОГП тільки в 15 (50,6 %) випадках, а ОРГ ОГП – 18 (43,6 %) пацієнтам на початку лікування. У 10 хворих КТ ОГП виконана після ОРГ ОГП.

КТ ОГП у 83,3 % випадків виконана в умовах приватних клінік, а ОРГ ОГП здебільшого (75,7 %) в державних лікувальних закладах.

Дослідження на інфекцію SARS-COV-2 у 35 (85,4 %) пацієнтів здійснене у приватних клініках, тільки 6 пацієнтам ПЛР виконали в державних лікувальних установах. Основна причина – черги на це дослідження та тривалість очікування результату.

Щодо лабораторного обстеження хворих, то гемограма (загальний аналіз венозної крові) за 23–32 показниками виконана 30 (73,2 %) хворим, за 4 показниками – 5 (12,2 %) пацієнтам, у 6 осіб гемограму не досліджували. Повторно гемограму виконали 14 із 30 хворих (46,7 %); у 9 (30,0 %) пацієнтів гемограму досліджували раз на тиждень або частіше через погіршення стану.

Дослідження рівня прокальцитоніну як фактора ризику бактеріального (септичного) запалення виконували 20 (48,8 %) хворим, повторно – 10 (50,0 %) із них.

Доволі часто сімейні лікарі (13 із 15 випадків) призначали коагулограму та дослідження рівня Д-димера для з'ясування згортальних властивостей крові. У разі посилення клінічних ознак хвороби хворі також звертались у клінічні лабораторії для дослідження коагулограми, але аналізували тільки 1–3 показники, і тільки в половині випадків визначали Д-димер. Як правило, встановлення прокальцитоніну та Д-димера виконували у приватних клініках.

Необхідно відзначити широке застосування пульсоксиметрії – у 21 (51,2 %) пацієнта активно досліджували насиченість крові киснем. Разом з термометрією оксигемометрія була скринінговим методом визначення тяжкості перебігу хвороби.

У зв'язку з насиченістю крові киснем 92 % і менше за результатами пульсоксигемометрії 12 (29,3 %) хворим запропонована госпіталізація, але тільки двоє погодилися через неможливість організувати кисневу терапію в домашніх умовах. На кисневій терапії в амбулаторних умовах при насиченості крові киснем 92 % і менше перебували 10 (24,4 %) хворих, у трьох пацієнтів насиченість крові киснем у розпал хвороби знижувалася до 86 %, але вони не погоджувалися на госпіталізацію. Ці хворі мали цілодобовий телефонний зв'язок і через інтернет із лікарем-консультантом.

Підтверджену пневмонію, викликану SARS-COV-2, мав 41 пацієнт. Перебіг пневмонії у 29 (70,7 %) випадках – легкий, у 12 (29,3 %) – стан середньої тяжкості. За клінічним перебігом 11 (26,8 %) хворих належали до першої клінічної групи, 18 (43,9 %) – до другої клінічної групи, 12 (29,3%) – до третьої клінічної групи пневмоній.

Майже всі хворі (85,4 %) отримували антибактеріальну терапію, 45,7 % із них почали приймати антибіотики з появою навіть незначних клінічних проявів без попереднього дослідження гемограми та рентгенологічного обстеження.

Здебільшого першим антибактеріальним препаратом був азитроміцин, на другому місці за частотою використання – амоксицилін або амоксиклав (аугментин). Часто температура тіла залишалася підвищеною понад 3–5 днів, тоді призначали другий ешелон препаратів: фторхінолони (частіше левофлоксацин) або цефалоспорини другого чи третього покоління. Якщо протягом 3–5 днів лікування цими препаратами ефект відсутній, призначали або цефалоспорини третього покоління внутрішньовенно, або моксифлоксацин, меропенем. В окремих випадках на третьому етапі антибіотикотерапії призначали лінезолід, амікацин, біцелін тощо. Здебільшого другий і третій етап антибактеріальної терапії хворі проводили без консультації з сімейним лікарем, а в результаті порад знайомих, які мали це захворювання, або з інформації соціальних мереж.

Обговорення

За результатами дослідження гемограм хворих, вивчення формули крові, даних прокальцитоніну, тільки 14 (34,1 %) хворих потребували антибактеріальної терапії і тільки на етапі приєднання бактеріальної інфекції.

Другий важливий момент – стан, викликаний зменшенням оксигенації крові. Таких хворих було набагато більше, ніж тих, хто потребував антибактеріальної терапії. Хворі з оксигенацією крові менше ніж 92 %, інколи 93 % відчували не стільки задишку, як сильну втому при незначному фізичному навантаженні, бажання полежати, особливо на животі, при цьому насиченість крові киснем на 1–2 % зростала без кисневої терапії. На кисневій терапії хворі перебували від 10 до 28 днів, коли пульсоксиметрія мала стабільний результат 93 % і більше, кисневу терапію скасовували. Це питання хворі вирішували і самостійно (40 %), і користуючись порадами сімейних лікарів (40 %) і знайомих, які перехворіли (20 %).

Третім, на нашу думку, не менш важливим питанням, є стан гемокоагуляції у хворих на пневмонію, що викликана SARS-COV-2. Це питання детально висвітлено в наказах МОЗ України та стандартах медичної допомоги хворим при коронавірусній хворобі (COVID-19) [9,16,29].

Населення доволі широко ознайомлене з імовірністю тромбоутворення в разі інфікування цим вірусом. Тому сімейні лікарі, лікарі інших медичних спеціальностей рекомендують кожному пацієнту з коронавірусною хворобою (COVID-19) досліджувати стан згортання крові, щоб уникнути важких, часто непоправних ускладнень. Особливо це важливо в разі пневмонії, що спричинена SARS-COV-2, де прояви симптому матового скла на КТ не виключають мікротромбоз судин легень, а також наявні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому. Тільки 8 (19,5 %) хворим (3 із них мали безсимптомний перебіг хвороби) не призначали дослідження коагулограми. Інші 33 пацієнти обстежені, у 25 (75,8 %) із них виявили зміни коагулограми та зростання рівня Д-димера в 1,5–3,0 раза порівняно з референтними показниками. У зв'язку з цим 15 (45,4 %) хворим призначали ін'єкційний гепарин (фраксипарин) у дозуванні 0,2–0,6 мл двічі на добу протягом 7–20 днів, потім ще впродовж періоду від 3 тижнів до 1 місяця хворі отримували ривароксабан у таблетках по 20–40 мг на добу. Троє хворих із тривалою оксигенацією крові 86–89 % отримували дексаметазон по 8 мг на добу.

Усі хворі видужали, але у більшості з них (68,3 %) після припинення лікування зберігалися ознаки постковідного синдрому: загальна безпричинна втомлюваність, напади різкої безпричинної втоми при нормальному пульсі та артеріальному тиску, тільки при зменшенні в цей період оксигенації порівняно з досягнутим на 2–3 %.

Висновки

1. Пневмонія, що зумовлена вірусом SARS-COV-2, – висококонтагіозне захворювання в умовах сімейних вогнищ (33–100 %).

2. Встановлюючи діагноз вірусної пневмонії (SARS-COV-2), крім тесту ПЛР на РНК вірусу, слід враховувати анамнез хвороби та результати рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини.

3. КТ органів грудної порожнини необхідно використовувати в разі погіршення стану хворого та при зміні тактики лікування.

4. Важливий компонент у визначенні тяжкості перебігу хворого з пневмонією (SARS-COV-2) – оксигемометрія, зменшення показника до 90 % є показанням для госпіталізації хворого.

5. Обов'язкове дослідження при пневмонії, що викликана SARS-COV-2, – коагулограма, адже у 75,8 % таких хворих є порушення згортання крові. Одним з основних препаратів для корекції цих змін є фраксипарин у дозі 0,2–0,6 мг двічі на добу або подібні йому ін'єкційні гепарини під контролем коагулограми.

6. Антибактеріальна терапія вірусної пневмонії в амбулаторних умовах в половині випадків не показана, здебільшого (64 %) в амбулаторних умовах здійснюється без контролю лікаря, що в найближчому майбутньому призведе до резистентності до цих препаратів.

7. Некоректне використання фторхінолонів (левофлоксацину, моксифлоксацину), лінезоліду, амікацину та меропенему, що входять у стандарти лікування резистентного туберкульозу.

8. Пандемія COVID-19 показала неспроможність первинної медичної ланки в амбулаторних умовах лікування хворих із вірусною пневмонією, що викликана SARS-COV-2.

Перспективи подальших досліджень передбачають визначення особливостей перебігу інфекції SARS-COV-2 в пацієнтів із хронічними захворюваннями органів дихання.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.02.2021
Після доопрацювання / Revised: 24.02.2021
Прийнято до друку / Accepted: 11.03.2021

Відомості про авторів:
Мельник В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3400-9340

Панасюк О. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-4271-9967
Садомова-Андріанова Г. В., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1430-2435
Антонюк І. В., асистент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9332-0614
Слюсарчук І. О., асистент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6448-5332
Солонинка Г. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6733-9939

Information about authors:

Melnyk V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.
Panasiuk O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.
Sadomova-Andrianova H. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.
Antoniuk I. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.
Sliusarchuk I. O., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.
Solonynka H. Ya., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Сведения об авторах:

Мельник В. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.
Панасюк А. В., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.
Садомова-Андрианова А. В., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.
Антонюк И. В., ассистент каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.
Слюсарчук И. О., ассистент каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.
Солонинка Г. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Список літератури

[1] Рекалова О. М. COVID-19 – нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. № 2. С. 7-20. https://doi.org/10.30978/TB2020-2-7
[2] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. *World Health Organization*. URL : https://covid19.who.int
[3] McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *UpToDate*. 31 March 2021. URL : https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention
[4] A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou et al. *Nature*. 2020. Vol. 579. Issue 7798. P. 270-273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
[5] Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *The Journal of Biochemistry*. 2016. Vol. 159. Issue 5. P. 481-490. https://doi.org/10.1093/jb/mvv127
[6] Yurchenko V., Constant S., Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins. *Immunology*. 2006. Vol. 117. Issue 3. P. 301-309. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02316.x
[7] Lippi G., Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. Vol. 42. Issue 2. P. 116-117. https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.001
[8] Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7
[9] Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Ю. І. Фещенко та ін. Київ : Національна академія медичних наук України, 2019. 94 с. URL : http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia_guidelines_2019_[rev29].pdf
[10] Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа / А. Г. Чучалин и др. *Пульмонология*. 2014. № 5. С. 11-19. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19
[11] Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10223. P. 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
[12] Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *International Journal of Biological Sciences*. 2020. Vol. 16. Issue 10. P. 1678-1685. https://doi.org/10.7150/ijbs.45053
[13] Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10223. P. 507-513. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7
[14] Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 11. P. 1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
[15] The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China / W. Zhang et al. *Clinical Immunology*. 2020. Vol. 214. P. 108393. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393
[16] Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) : наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722. URL : https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#Text
[17] Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu et al. 2020. *The Lancet Respiratory Medicine*. Vol. 8. Issue 4. P. 420-422. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
[18] Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 / R. Wölfel et al. 2020. *Nature*. Vol. 581. Issue 7809. P. 465-469. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x
[19] Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li et al. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. Issue 13. P. 1199-1207. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316
[20] Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 13. P. 1239-1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648
[21] Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy / E. Lavezzo et al. *MedRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157
[22] Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. / K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski, G. Chowell. *Euro Surveillance*. 2020. Vol. 25. Issue 10. P. 2000180. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
[23] Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China / Z. Hu et al. *Science. China Life Sciences*. 2020. Vol. 63. Issue 5. P. 706-711. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4
[24] Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis / K. S. Cheung et al. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159. Issue 1. P. 81-95. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065
[25] Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study / A. Giacomelli et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71. Issue 15. P. 889-890. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330
[26] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 May 2020. *World Health Organization*. URL : https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-may-2020
[27] Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery / X. Han et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71. Issue 15. P. 723-731. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa271

[28] American College of Radiology. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. *PSNet*. URL : https://psnet.ahrq.gov/issue/acr-recommendations-use-chest-radiography-and-computed-tomography-ct-suspected-covid-19
[29] Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» : наказ МОЗ України від 11.11.2020 № 2583. URL : https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2583282-20#Text
[30] Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10229. P. 1054-1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

References

[1] Rekalova, O. M. (2020). COVID-19 – nova virusna infektsiia: patohenez, diahnostyka, likuvannia [COVID-19 – a new viral infection: pathogenesis, diagnostics, treatment]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, (2), 7-20. https://doi.org/10.30978/TB2020-2-7 [in Ukrainian].
[2] World Health Organization. (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. https://covid19.who.int
[3] McIntosh, K. (2021, March 31). *COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention*. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention
[4] Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., … Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature, 579*(7798), 270-273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
[5] Muramatsu, T. (2016). Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *The Journal of Biochemistry, 159*(5), 481-490. https://doi.org/10.1093/jb/mvv127
[6] Yurchenko, V., Constant, S., & Bukrinsky, M. (2006). Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins. *Immunology, 117*(3), 301-309. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02316.x
[7] Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2020). Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 42*(2), 116-117. https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.001
[8] Liu, W., & Li, H. (2020). COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7
[9] Feshchenko, Yu. I., Belosludtseva, K. O., Holubovska, O. A., Humeniuk, M. I., Dziublyk, O. Ya., Dziublyk, Ya. O., Kapitan, H. B., Mostovoi, Yu. M., Mukhin, O. O., Nedlinska, N. M., Ostrovskyi, M. M., Pertseva, T. O., Pylypenko, M. M., Simonov, S. S., Sliesarenko, Yu. O., Sukhin, R. Ye., Yudina, L. V., & Yachnyk, V. A. (2019). *Nehospitalna pnevmoniia u doroslykh osib: etiolohiia, patohenez, klasyfikatsiia, diahnostyka, antymikrobna terapiia ta profilaktyka. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention. Adapted evidence-based clinical guidelines]*. Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy. http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia_guidelines_2019_[rev29].pdf [in Ukrainian].
[10] Chuchalin, A. G., Avdeev, S. N., Chernyaev, A. L, Osipova, G. L., & Samsonova, M. V. (2014). Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu tyazhelykh form grippa [Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza]. *Pul'monologiya*, (5), 11-9. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19 [in Russian].
[11] 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
[12] Zheng, J. (2020). SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *International Journal of Biological Sciences, 16*(10), 1678-1685. https://doi.org/10.7150/ijbs.45053
[13] Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet, 395*(10223), 507-513. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7
[14] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA, 323*(11), 1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
[15] Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., & Zhang, S. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology, 214*, Article 108393. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393
[16] Ministry of Health of Ukraine. (2020, March 28). *Orhanizatsiia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na koronavirusnu khvorobu (COVID-19) [Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19) (No. 722)]*. https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#Text
[17] Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. -S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine, 8*(4), 420-422. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
[18] Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirglmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature, 581*(7809), 465-469. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x
[19] Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., … Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine, 382*(13), 1199-1207. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316
[20] Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA, 323*(13), 1239-1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648
[21] Lavezzo, E., Franchin, E., Ciavarella, C., Cuomo-Dannenburg, G., Barzon, L., Del Vecchio, C., Rossi, L., Manganelli, R., Loregian, A., Navarin, N., Abate, D., Sciro, M., Merigliano, S., Decanale, E., Vanuzzo, M. C., Saluzzo, F., Onelia, F., Pacenti, M., Parisi, S., … Crisanti, A. (2020). *Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy*. MedRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157
[22] Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveillance, 25*(10), Article 2000180. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
[23] Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., Xu, X., Ma, H., Chen, W., Lin, Y., Zheng, Y., Wang, J., Hu, Z., Yi, Y., & Shen, H. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science. China Life Sciences, 63*(5), 706-711. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4
[24] Cheung, K. S., Hung, I., Chan, P., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T., Tam, A. R., Yip, C., Leung, K. H., Fung, A. Y., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A., To, K., Chan, K. H., Yuen, K. Y., … Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology, 159*(1), 81-95. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065
[25] Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases, 71*(15), 889-890. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330
[26] World Health Organization. (n.d.). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 May 2020*. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-may-2020
[27] Han, X., Cao, Y., Jiang, N., Chen, Y., Alwalid, O., Zhang, X., Gu, J., Dai, M., Liu, J., Zhu, W., Zheng, C., & Shi, H. (2020). Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. *Clinical Infectious Diseases, 71*(15), 723-731. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa271
[28] American College of Radiology. (n.d.). *ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection*. https://psnet.ahrq.gov/issue/acr-recommendations-use-chest-radiography-and-computed-tomography-ct-suspected-covid-19
[29] Ministry of Health of Ukraine. (2020, November 11). *Pro vnesennia zmin do protokolu "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)" [On Introducing Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)" (No. 2583)]*. https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2583282-20#Text
[30] Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

УДК [615.31:547.79]:[616.98:578.834]-06-08
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.229981

Эффективность тиотриазолина при комплексном лечении больных с постковидным синдромом

В. И. Кривенко[B,E], **М. Ю. Колесник**[C,D], **И. Ф. Беленичев**[*A,F], **С. В. Павлов**[B,E]

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи;
E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова: таблетки «Тиотриазолин», постковидный синдром, метаболитотропное действие, антиагрегантное действие, антикоагулянтное действие.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 402-411

***E-mail:** i.belenichev1914@gmail.com

Цель работы – оценка комплексного терапевтического действия тиотриазолина (антикоагулянтная, антиагрегантная, метаболитотропная, эндотелиопротективная активности) у пациентов с постковидным синдромом по сравнению с базисной терапией.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие 30 больных в возрасте от 30 до 60 лет с постковидным синдромом: 15 получали базисную терапию (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота), а 15 пациентов на фоне базисной терапии получали тиотриазолин в виде таблеток по 200 мг дважды в день в течение 30 суток. Критерий включения в исследование – положительный ПЦР-тест COVID-19; если ПЦР-тест отрицательный, – наличие IgM COVID-19 или IgG COVID-19 (при рентгенологически подтвержденной пневмонии). Уровень поражения легких – до 45 %.

Пациенты имели такие сопутствующие патологии: сахарный диабет в стадии компенсации, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца без сердечной недостаточности. Результаты исследования рассчитывали с применением Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), SPSS 16.0 и Microsoft Office Excel 2003.

Результаты. Включение тиотриазолина в комплексную базисную терапию постковидного синдрома приводило к достоверному повышению эффективности базисной эндотелиопротективной, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии и способствовало профилактике тромбообразования.

Назначение тиотриазолина приводило к достоверному улучшению общеклинических показателей у пациентов с постковидным синдромом: исчезли жалобы на сердцебиение, артериальное давление стабилизировалось (без дополнительной коррекции гипотензивными препаратами), исчезли слабость и повышенная утомляемость. Сатурация у 14 (93,4 %) пациентов повысилась до 97–98 %. В контрольной группе только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов сатурация была на уровне 97–98 %.

Выводы. Введение в комплексную базисную терапию постковидного синдрома тиотриазолина в виде таблеток по 200 мг дважды в день в течение 30 суток приводит к достоверному усилению базисной эндотелиопротективной, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии и способствует профилактике тромбообразования на фоне улучшения состояния миокарда и эндотелия сосудов.

Ключові слова: таблетки Тіотриазолін, постковідний синдром, метаболітотропна антиагрегантна дія, антикоагулянтна дія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 402-411

Ефективність тіотріазоліну під час комплексного лікування хворих із постковідним синдромом

В. І. Кривенко, М. Ю. Колесник, І. Ф. Бєленічев, С. В. Павлов

Мета роботи – оцінювання комплексної терапевтичної дії тіотріазоліну (антикоагулянтна, антиагрегантна, метаболітотропна, ендотеліопротективна дії) в пацієнтів із постковідним синдромом порівняно з базисною терапією.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 30 хворих віком від 30 до 60 років із постковідним синдромом: 15 осіб отримували базисну терапію (антибіотики, антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота), 15 пацієнтів на тлі базисної терапії отримували тіотріазолін у формі таблеток по 200 мг двічі на день протягом 30 діб. Критерії залучення в дослідження: позитивний ПЛР-тест COVID-19; якщо ПЛР-тест негативний, – наявність IgM COVID-19 або IgG COVID-19 (при рентгенологічно підтвердженій пневмонії). Рівень ураження легень – до 45 %.

Пацієнти мали такі супутні патології: цукровий діабет у стадії компенсації, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця без серцевої недостатності. Результати дослідження обраховували з застосуванням Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), SPSS 16.0 і Microsoft Office Excel 2003.

Результати. Включення тіотріазоліну в комплексну базисну терапію постковідного синдрому призводило до вірогідного підвищення ефективності базисної ендотеліопротективної, антикоагулянтної та антиагрегаційної терапії та сприяло профілактиці тромбоутворення.

Призначення тіотріазоліну зумовлювало покращення загальноклінічних показників у пацієнтів із постковідним синдромом: зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зникли слабкість і підвищена втомлюваність. Сатурація у 14 (93,4 %) пацієнтів підвищилася до 97–98 %. У контрольній групі тільки у 7 (46,7 %) з 15 пацієнтів сатурація була на рівні 97–98 %.

Висновки. Додавання до комплексної базисної терапії постковідного синдрому тіотріазоліну в формі таблеток по 200 мг двічі на день протягом 30 діб призводить до вірогідного підсилення базисної ендотеліопротективної, антиагрегаційної та антикоагулянтної терапії, сприяє профілактиці тромбоутворення на тлі поліпшенню стану міокарда й ендотелію судин.

Thiotriazolin effectiveness in complex treatment of patients with post-COVID syndrome

V. I. Kryvenko, M. Yu. Kolesnyk, I. F. Bielenichev, S. V. Pavlov

Key words: Thiotriazolin, tablets, post-COVID syndrome, metabolitotropic effect, antiplatelet effect, anticoagulant effect.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 402-411

The aim of this work is to evaluate the complex therapeutic effect of Thiotriazolin (anticoagulant, antiplatelet, metabolitotropic, endothelioprotective activity) in patients with post-COVID syndrome in comparison with basic therapy.

Materials and methods. The studies involved 30 patients aged between 30 to 60 years with post-COVID syndrome. Of these, 15 persons received basic therapy (antibiotics, anticoagulants, acetylsalicylic acid), and other 15 patients received Thiotriazolin in the form of 200 mg tablets twice a day for 30 days against the background of basic therapy. Inclusion criteria were a positive PCR test for COVID-19; if the PCR test was negative, then the patients were enrolled based on the presence of IgM COVID-19 or IgG COVID-19 (with X-ray confirmed pneumonia). The rate of lung damage is up to 45 %. The patients had the following comorbidities: diabetes mellitus in the stage of compensation, arterial hypertension, ischemic heart disease without heart failure. The results of the study were calculated using the standard statistical package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), as well as SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003.

Results. The inclusion of Thiotriazolin in the complex basic therapy of post-COVID syndrome led to a significant increase in the effectiveness of basic endothelioprotective, anticoagulant and antiaggregatory therapy and contributed to the prevention of thrombus formation. The administration of Thiotriazolin led to a significant improvement in general clinical parameters in patients with post-COVID syndrome – complaints of tachycardia disappeared, blood pressure was stabilized (without additional correction with antihypertensive drugs), weakness and increased fatigue disappeared. Saturation in 14 (93.4 %) patients increased to 97–98 %. In the control group only 7 (46.7 %) of 15 patients had oxygen saturation at 97–98 % level.

Conclusions. The introduction of the drug Thiotriazolin in the form of 200 mg tablets twice a day for 30 days into the complex basic therapy of post-COVID syndrome leads to a significant increase in the basic endothelioprotective, antiaggregatory and anticoagulant therapy and contributes to the prevention of thrombus formation against the background of improving the state of the myocardium and vascular endothelium.

Коронавирусная болезнь ассоциируется с выраженным воспалительным процессом, а также цитокиновым штормом [1–4]. Всё больше внимания учёные уделяют роли аутоиммунных механизмов в патогенезе COVID-19, особенно при изучении механизмов развития осложнений данной патологии, самое опасное из которых – острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся у 15–33 % больных [5–7].

Считают, что одно из главных звеньев его патогенеза – каскад цитокиновых реакций (гиперцитокинемия – IL1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17 IFNγ, G-CSF, MCP1, TNFα и др.), который условно называют «цитокиновым штормом», возникающий в организме больного вследствие чрезмерной активности нейтрофилов и их способности образовывать внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs). Из этого следует логичный вопрос о роли эйкозаноидов в патогенезе COVID-19, которые выполняют роль медиаторов воспалительной реакции и неразрывно связаны с сигнальными каскадами, которые реализуются цитокинами и другими сигнальными молекулами [4,8–13]. Предполагают, что эйкозаноиды, особенно простагландин Е2, выполняют одну из ведущих функций в развитии аутоиммунных и воспалительно-деструктивных процессов при COVID-19 [5,7,14–18].

Воспаление при вирусной инфекции приводит к оксидативному стрессу, вторичной митохондриальной дисфункции, энергодефициту и лактат-ацидозу в клетке. Это ведет к повреждению мембран клеток и клеточных органелл АФК свободными радикалами и продуктами пероксидации, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции и гибели клеток по типу апоптоза или даже некроза [7,9,12,19–22].

Всё это теоретически обосновывает перспективность применения в комплексной терапии постковидного синдрома тиотриазолина, который оказывает метаболитотропную (позитивное влияние на энергетический, углеводный, белковый обмены), иммуномодулирующую, противовоспалительную, антиоксидантную, антиишемическую, кардиопротекторную и гепатопротективную активности. Эффективность тиотриазолина по этим видам активности доказана как на доклиническом, так и на клинических этапах исследования и подтверждена более чем 20-летней историей применения в здравоохранении стран постсоветского пространства.

Основной фармакологический эффект тиотриазолина – антиоксидантный. Тиотриазолин реактивирует антиоксидантные ферменты – глутатиопероксидазу и супероксиддисмутазу, последняя участвует в защите белков от окислительной модификации. Тиотриазолин способствует повышению уровня восстановленного глутатиона, регулирующего Red/Oxi-механизмы экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, в том числе регулирующих провоспалительные каскады – липоксигеназный и циклооксигеназный. Тиотриазолин может и непосредственно участвовать в регуляции транскрипционной активности, предупреждает развитие нарушения равновесия тиосульфидной системы при гиперпродукции АФК, обеспечивая такие функции, как передача клеточного сигнала через рецепторный-ионоформный комплекс, сохраняя активность белков, ферментов, факторов транскрипции и целостность клеточных мембран [23–25].

Есть данные, что тиотриазолин проявляет иммуномодулирующую активность, повышая уровень интерферона, а также повышая количество Т-лимфоцитов. В многочисленных исследованиях установлено, что тиотриазолин проявляет противовоспалительную активность, препятствуя необратимой инактивации фактора транскрипции NF-Kappa B и тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов – IL-1b, IL-6, TNF-a, а также С-реактивного белка, индуцибельной синтазы окиси азота – iNOS [25–28].

Тиотриазолин стабилизирует мембраны базофилов тучных клеток и эозинофилов, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов. Учитывая данные, которые убедительно доказывают отрицательную роль АФК,

цитотоксических интермедиатов оксида азота и оксидативного стресса в механизмах воспаления, боли и отеков, включение тиотриазолина в комплекс лечения оказывает прогнозируемое потенцирование действия средств базисной терапии. Кроме этого, учитывая ряд серьезных побочных эффектов базисных нестероидных противовоспалительных и анальгетических ненаркотических средств, связанных с нарушением тонких звеньев метаболизма кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, гепатоцитов и т. д., назначение в комплексную терапию заболеваний антиоксидантов, в том числе тиотриазолина, может повысить безопасность предлагаемого медикаментозного лечения.

К весьма интересным эффектам тиотриазолина относится его эндотелиопротективное действие, которое имеет большое значение в комплексной терапии COVID-19, так как при этой патологии неизбежно развивается эндотелиальная дисфункция [10]. В результате экспериментальных и клинических исследований установлено, что тиотриазолин в силу своих антиоксидатных свойств нормализует нитроксидергическую систему при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [27].

Известно, что COVID-19 приводит к осложнениям и нарушает свертываемость крови и тромбообразования. Тиотриазолин проявляет фибринолитические и антиагрегантные свойства [26,28], что обосновывает его применение в комплексном лечении больных с постковидным синдромом.

Учитывая осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные воздействием как самого коронавируса, так и препаратов, применяемых при лечении COVID-19, актуальными являются данные о кардиопротекторном действии тиотриазолина, которые получены в ряде доклинических и клинических исследований, а также подтверждены опытом его применения в кардиологии [23,24,26]. Тиотриазолин снижает летальность, улучшает показатели ЭКГ, уменьшает зону некроза при экспериментальном инфаркте миокарда. Препарат усиливает синтез АТФ, нормализует дыхательную цепь митохондрий и повышает утилизацию глюкозы, свободных жирных кислот, гликогена в клетках, ограничивает малопродуктивный гликолиз и предотвращает развитие лактатацидоза в кардиомиоцитах, нормализует работу ферментов цикла Кребса, а в условиях ишемии миокарда активирует компенсаторный малат-аспартатный шунт энергии (более производительный и безопасный, чем гликолиз) [26,27]. По силе кардиопротекторного действия тиотриазолин превосходит такие известные кардиопротекторы, как милдронат, L-карнитин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавин, янтовит, митомин, коэнзим Q10, АТФ-лонг.

В клинических исследованиях на более чем 1000 пациентов (в том числе старческого возраста) показано положительное влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики при ИБС [26]. Тиотриазолин заметно снижал общее периферическое сопротивление сосудов, достоверно увеличивал объем сердечного выброса с прогрессивным снижением расхода энергии миокардом. В группе пациентов, получавших тиотриазолин, повышалась толерантность к физической нагрузке, что сопровождалось заметным ростом величины инотропного резерва миокарда [24,26,28].

Тиотриазолин также повышал эффективность базисной антигипертензивной и антиангинальной терапии. На фоне назначения тиотриазолина пациентам с острым коронарным синдромом происходило достоверное снижение смертности, связанное с уменьшением количества желудочковых аритмий, более быстрое восстановление функции миокарда. Показана хорошая переносимость и безопасность курсового применения (8 недель) тиотриазолина в суточной дозе 600 мг для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК [27]. В ходе клинических исследований установлено, что тиотриазолин уменьшает кардиотоксичность доксорубицина и других цитостатиков (данные ЭКГ и биохимических исследований).

Последние данные указывают и на нейротоксическое влияние SARS-CoV-2, в частности оно проявляется в виде острого респираторного дистресс-синдрома вследствие токсического повреждения ствола мозга, что приводит к расстройству кардиореспираторного центра и остановке дыхания. В ходе доклинических исследований установлена нейропротективная активность тиотриазолина при остром нарушении мозгового кровообращения [26,27]. Так, применение тиотриазолина приводило к уменьшению летальности, повышению плотности нейронов сенсомоторной зоны коры головного мозга, торможению нейроапоптоза, повышению АТФ и АДФ в тканях мозга и торможению оксидативного стресса. Также введение тиотриазолина приводило к снижению неврологической симптоматики после моделирования ОНМК.

Показана высокая эффективность клинического применения тиотриазолина при лечении сосудистой патологии глаза – транссудативних форм центральных хориоретинальных дистрофий [26]. Показано, что при включении тиотриазолина в комплексное лечение детей с функциональной патологией ЦНС улучшение состояния достигается в более короткие сроки и дает хорошие отдаленные результаты. Применяемые в лечении COVID-19 антибиотики группы цефалоспоринов приводят к дефициту ГАМК и других нейротрансмиттеров, что повышает судорожную готовность головного мозга, а также приводят к депрессии, тревожности, кошмарным сновидениям [25].

Установлено, что тиотриазолин повышает противосудорожную активность базисного препарата карбамазепина и противотревожную активность глицина и ноофена при назначении детям и подросткам. Комбинирование тиотриазолина с глицином повышает устойчивость нейронов к гипоксии за счет торможения гипервозбудимости NMDA-глутаматных рецепторов (потенцирование Red/Oxi-механизма), а также за счет усиления ГАМК-эргических свойств глицина и повышения концентрации ГАМК в головном мозге [27]. Комбинирование тиотриазолина и глицина повышает устойчивость нейронов к гипоксии за счет усиления функционирования компенсаторных механизмов выработки АТФ (ГАМК-шунта).

Медикаментозная терапия COVID-19 агрессивна, вызывает серьезные побочные реакции со стороны печени и имеет ряд противопоказаний (пациенты с печеночной недостаточностью, перенесшие гепатит, пожилые пациенты). В конце 1980-х гг. установлена

высокая гепатопротективная активность тиотриазолина. Показано, что тиотриазолин приводит к нормализации активности АЛТ и АСТ, ЛДГ, снижению тимоловой пробы, повышает уровень белка и снижает активность оксидативного стресса [23,25,26]. Тиотриазолин модулирует процессы биотрансформации ксенобиотиков, повышает активность детоксикационной системы печени, повышает резистентность гепатоцитов. Показано, что применение тиотриазолина при лечении больных с алкогольной болезнью печени сопровождается положительной динамикой клинико-биохимической активности заболевания: регрессией клинических симптомов, значительным снижением выраженности цитолитического синдрома, улучшением белково-синтетической функции печени [26]. Включение тиотриазолина с пирацетамом в комплексную терапию больных субкомпенсированным циррозом печени приводит к существенному снижению симптомов печеночной энцефалопатии, улучшая качество жизни пациентов. Включение тиотриазолина в схемы лечения больных с циррозом печени дает хороший терапевтический эффект, в том числе приводит к нормализации маркеров фибротических процессов в течение 6 месяцев [23,26].

Таким образом, отечественный препарат тиотриазолин обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными, кардиопротекторными и гепатопротективными свойствами, имеет тщательно изученный профиль безопасности и огромный опыт применения в клинической практике, что является обоснованием его применения в лечении (в составе комбинированной терапии) больных постковидным синдромом. Все это актуализирует клинические исследования тиотриазолина для применения в комплексной терапии постковидного синдрома.

Цель работы

Оценка комплексного терапевтического действия тиотриазолина (антикоагулянтное, антиагрегантное, эндотелиопротективное действия) у пациентов с постковидным синдромом по сравнению с базисной терапией.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на базе Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета. В исследованиях приняли участие 30 больных в возрасте от 30 до 60 лет с постковидным синдромом: 15 получали базисную терапию (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота), а 15 пациентов на фоне базисной терапии дополнительно получали тиотриазолин в виде таблеток по 200 мг дважды в день в течение 30 суток. Критерий включения в исследование – положительный ПЦР-тест на COVID-19; если ПЦР-тест отрицательный, – наличие IgM COVID-19 или IgG COVID-19 (при рентгенологически подтвержденной пневмонии). Наличие пневмонии подтверждали с помощью компьютерного или рентгенологического исследования органов грудной полости. Уровень поражения легких составлял до 45 %. Пациенты имели такие сопутствующие патологии: сахарный диабет в стадии компенсации, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца без сердечной недостаточности. Исследовали такие биохимические показатели: С-реактивный белок – иммунотурбодиметрическим методом (набор производства Cormay, биохимический анализатор ACCENT-200, Польша); D-димер – иммуноферментным методом (набор производства Вектор-Бест, иммуноферментный анализатор Immunochem-2200, США); ферритин – иммунохемилюминесцентным методом (набор производства Siemens, анализатор Immulate 1000, Великобритания); эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) – иммуноферментным методом (набор производства Cloud-Clone Corporation, США; иммуноферментный анализатор Immunochem-2200, США).

Также определяли международное нормализованное отношение (МНО) коагулометрическим методом (набор производства Diagon, Австрия, прибор – коагулометр CoagChrom 3003, Польша).

Параллельно с биохимическими исследованиями определяли агрегацию тромбоцитов для оценки их гемостатической функции. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали с помощью турбидиметрического метода (оптическая агрегометрия) на агрегометре Solar AP 2110 (Республика Беларусь).

Исследовали уровень агрегационной активности тромбоцитов при внесении индуктора агрегаций АДФ (5,0 мкМ). Материал для исследования: обогащенная тромбоцитами цитратная плазма. За две недели до исследования прекращали прием препаратов, влияющих на агрегацию тромбоцитов. Цельную кровь отбирали в пластиковую пробирку с 3,2 % (0,109 М) или 3,8 % (0,129 М) цитратом натрия в соотношении 9:1 или в вакуумные системы для взятия крови с 3,2 % (0,109 М) цитратом натрия. Сразу же после взятия крови пробирку осторожно перемещали переворачиванием не менее 5 раз без вспенивания. В течение 45 минут доставляли пробирку в лабораторию и центрифугировали. Центрифугирование образца цельной крови проводили при комнатной температуре (18–25 °С) в течение 5–7 минут при 1000 об/мин. После завершения центрифугирования сразу отбирали 1 мл ЗТП в чистую пластиковую пробирку для дальнейшего исследования. Бедную тромбоцитами плазму (БТП) используют как холостую пробу (точка отсчета). Для получения бедной тромбоцитами плазмы центрифугировали образец цельной крови при комнатной температуре (18–25 °С) в течение 15 минут при 3000 об/мин.

После завершения центрифугирования отбирали 1 мл БТП в чистую пластиковую пробирку. Забор крови проводили только в вакуумные системы или пластиковые пробирки с 3,8 % цитрата натрия. Перед анализом проводили предварительный подсчет клеток в плазме на гематологическом анализаторе или микроскопическим методом, согласно полученным результатам богатую тромбоцитами плазму разводили бедной тромбоцитами плазмой (от того же пациента) так, чтобы итоговое количество тромбоцитов в смеси составило 200–300 × 10^9/л.

Как активатор агрегации использовали раствор АДФ с концентрацией 5,0 мкМ. Для приготовления рабочего раствора 4,7 мг АДФ добавляли к 20 мл физиологического раствора, затем 1 мл полученного раствора добавляли к 9 мл физиологического раствора. Полученные результаты измеряли по проценту светопоглощения.

Результаты исследования рассчитывали с применением Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), SPSS 16.0, Microsoft Office Excel 2003. Нормальность распределения оценивали по критерию Shapiro–Wilk. Данные представлены в виде среднего значения. Достоверность отличий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента (в случае нормального распределения). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали критерий U Mann–Whitney. Для сравнения независимых переменных в более чем двух выборках использовали дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении или критерий Kruskal–Wallis для распределения, отличающегося от нормального. Для всех видов анализа статистически значимыми считали отличия $p < 0,05$ (95 %).

Результаты

При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на выраженную слабость, повышенную утомляемость, сердцебиение, повышение температуры тела от 37,2 °С до 38,3 °С. Уровень поражения легких – до 45 %. Отсутствие ощущения запаха и вкуса зафиксировали у 32 % пациентов, кашель – у 35 %, одышку – у 42 %, диарею и боли в животе – у 12 % (*табл. 1*). Пациенты также отмечали колебания артериального давления, особенно те, у которых была сопутствующая артериальная гипертензия. Колебания были, несмотря на постоянный прием специфической терапии (блокаторы Ca^{++}-каналов, ингибиторы АПФ, сартаны, бета-адреноблокаторы). После лечения в группе пациентов, принимавших тиотриазолин, исчезли жалобы на сердцебиение, артериальное давление стабилизировалось (без дополнительной коррекции гипотензивными препаратами), исчезли слабость и повышенная утомляемость. Сатурация у 14 (93,4 %) пациентов повысилась до 97–98 %. В контрольной группе только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов сатурация была на таком уровне (*табл. 1*).

Таблица 1. Субъективное состояние пациентов при поступлении и через 1 месяц после лечения (n)

Жалобы/показатели	При поступлении и до начала лечения, n = 30	1 группа – базисная терапия (контроль) после лечения, n = 15	2 группа – базисная терапия + тиотриазолин (после лечения), n = 15
Слабость	28	11	2
Температура тела от 37,2 °С до 38,3 °С	28	–	–
Отсутствие ощущения запаха и вкуса	9	5	1
Одышка	13	7	1
Кашель	10	4	–
Сердцебиение	28	11	2
Нарушение ритма	–	–	–
Диарея	3	1	–
Боль в животе	3	1	–
Повышенная утомляемость	28	10	1
Сатурация на уровне 98–99 %	–	7	14

В ходе биохимических и коагулометрических исследований установлено, что у больных с постковидным синдромом при поступлении в клинику наблюдали деривацию экспрессии eNOS на фоне повышения концентрации ферритина и С-реактивного белка по отношению к относительно здоровым пациентам. У больных с постковидным синдромом после курса базисной терапии (антибиотики, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота) отмечена повышенная концентрация С-реактивного белка и ферритина (*табл. 2*) на фоне сниженного МНО и концентрации eNOS в плазме крови по сравнению с группой относительно здоровых людей. Однако в этой группе зарегистрировали снижение С-реактивного белка по сравнению с показателями до начала лечения (*табл. 3*). При исследовании содержания D-димера не установлены статистически достоверные изменения (референтные значения – до 285 DDU).

Включение в базисную терапию тиотриазолина (в течение 1 месяца) (*табл. 2*) приводило к нормализации МНО (достоверное повышение по отношению к показателям при поступлении и до начала лечения на 93,6 % и по отношению к группе базисной терапии – на 68,5 %) и повышение содержания eNOS (достоверное повышение относительно показателей при поступлении и до начала лечения на 92,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 76 %), снижение D-димера

Таблица 2. Биохимические показатели плазмы крови, концентрация eNOS и МНО больных с постковидным синдромом (30 сутки от начала лечения)

Группы пациентов	С-реактивный белок, мг/л	Ферритин, нг/мл	D-димер, DDU	МНО	eNOS, пг/мл
Относительно здоровые, n = 15	9,1 ± 0,8	345,0 ± 9,5	130,2 ± 14,6	0,92 ± 0,04	57,8 ± 4,3
При поступлении и до начала лечения, n=30	21,2 ± 2,6	451,0 ± 11,2	187,8 ± 7,4	0,47 ± 0,051	26,7 ± 7,2
Постковидный синдром + базисная терапия, n = 15	15,7 ± 1,8[1]	411,0 ± 7,8	157,8 ± 11,8	0,54 ± 0,048	29,2 ± 5,7
Постковидный синдром + базисная терапия + тиотриазолин, n = 15	11,3 ± 2,5[1]	400,0 ± 10,9[1]	132,4 ± 8,2*[1]	0,91 ± 0,03*[1]	51,4 ± 6,1*[1]

1: $p < 0,05$ по отношению к пациентам при поступлении; ***:** $p < 0,05$ по отношению к пациентам с постковидным синдромом и базисной терапией.

Таблица 3. Гемостазиограмма больных постковидным синдромом (30 сутки от начала лечения), (%)

Группы пациентов	Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	Скорость на 30 секунде, %	Количество тромбоцитов, 10^9/л
Относительно здоровые (n = 15)	60,0 ± 10,4	70,0 ± 15,2	311,0 ± 31,4
Постковидный синдром + базисная терапия (n = 15)	99,2 ± 6,3	157,3 ± 9,4	377,0 ± 52,4
Постковидный синдром + базисная терапия + тиотриазолин (n = 15)	71,1 ± 5,3*	79,3 ± 8,7*	359,0 ± 48,3

***:** $p<0,05$ по отношению к пациентам с постковидным синдромом и базисной терапией.

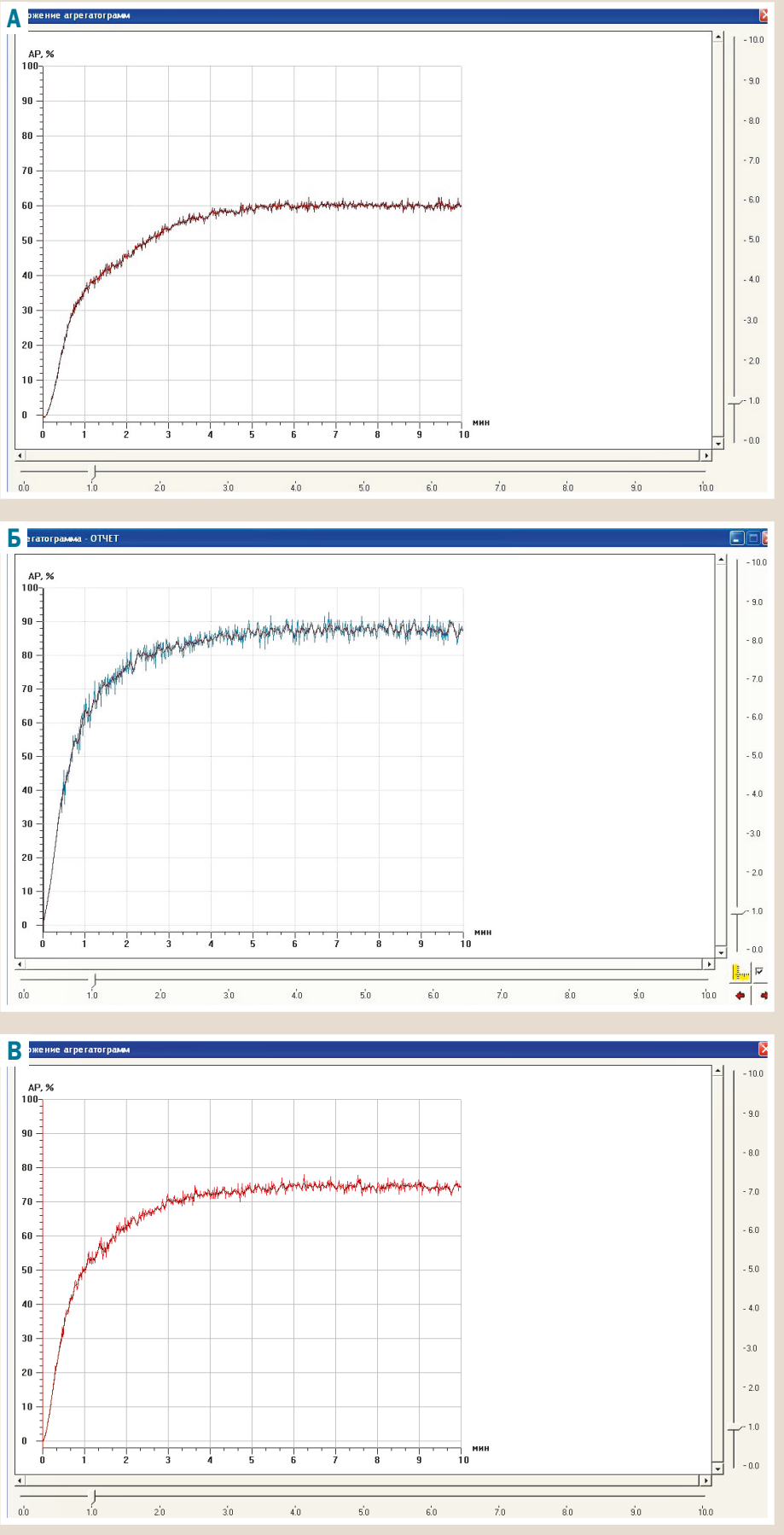


Рис. 1. Агрегационная активность тромбоцитов.

А. Относительно здоровые пациенты. Агрегационный ответ в референтном интервале. Необратимая агрегация, процент светопропускания 60 %.

Б. Пациенты с постковидным синдромом на фоне лечения базисной терапией. Агрегационный ответ в референтном интервале. Необратимая агрегация, процент светопропускания 93 %.

В. Пациенты с постковидным синдромом на фоне лечения базисной терапией и тиотриазолином. Агрегационный ответ в референтном интервале. Необратимая агрегация, процент светопропускания 75 %.

(достоверное повышение относительно показателей при поступлении и до начала лечения на 29,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 16,1 %). МНО (международное нормализованное отношение) – одно из исследований на протромбин. С его помощью определяют состояние свертывающей системы крови у пациента. Этот белок – предшественник белка тромбина, стимулирует формирование тромба. Снижение содержания eNOS является признаком дисфункции эндотелия. D-димер – наиболее специфический маркер деградации фибриновых сгустков любой локализации, проще говоря, маркер интенсивности и характера процессов тромбообразования. Увеличение концентрации D-димера четко и однозначно свидетельствует об активации фибринолиза, чему обязательно предшествует избыточное образование нерастворимого фибрина, т. е. тромба. Показатели С-реактивного белка, ферритина статистически не отличались от аналогичных значений контрольной группы больных.

В ходе определения агрегационной активности тромбоцитов у больных с постковидным синдромом на фоне лечения базисной терапией по сравнению со здоровыми пациентами отмечено повышение агрегационной активности тромбоцитов. Процент светопоглощения составлял в среднем 99,4 % против 60,0 % у относительно здоровых пациентов (*табл. 3*, *рис. 1А, Б*). Параллельно наблюдали повышение скорости на 30 секунде при сохранении нормального количества тромбоцитов (380,0 × 10^9/л ± 54,8). Показатели относительно здоровых пациентов не отличались от референтных значений (агрегация тромбоцитов – 50–80 %, скорость на 30 секунде – 58–114 %, количество тромбоцитов – 260–600 × 10^9/л). Введение в базисную терапию тиотриазолина (в течение 1 месяца) (*табл. 2*, *рис. 1В*) приводило к уменьшению агрегационной активности тромбоцитов на 28,3 %, скорости агрегации на 30 секунде – 95,3 %. Стоит отметить, что показатели пациентов этой группы, по данным *таблицы 3*, снижались к показателям относительно здоровых пациентов.

Обсуждение

В результате ряда исследований были получены данные о защитном действии тиотриазолина на эндотелий сосудов [29,30], что имеет большое значение при COVID-19, так как при этой патологии неизбежно развивается эндотелиальная дисфункция. Отмечено, что формирование эндотелиальной дисфункции при COVID-19 более быстро происходит у пожилых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ [9,10,11]. Эндотелиальная дисфункция – предиктор таких грозных заболеваний, как инсульт и инфаркт миокарда.

Общеизвестно, что NO – нестабильный, короткоживущий радикал, для стабилизации и дальнейшей транспортировки которого предусмотрены такие механизмы, как взаимодействие с тиолсодержащими низкомолекулярными соединениями (глутатион, цистеин, метионин) и воспроизведение устойчивых S-нитрозольных комплексов. В условиях дефицита тиольных соединений при COVID-19 нарушается транспорт NO, так как он подвергается атаке таких АФК, как супероксидрадикал и гидроксилрадикал с преобразованием в цитотоксический продукт – пероксинитрит [26,27,29]. При этом наблюдают усиление формирования дисфункции эндотелия.

В отчетах по доклиническому изучению тиотриазолина и в диссертационных исследованиях показано, что он повышает биодоступность NO, повышая уровень SH- соединений, а также самостоятельно образуя нитрозотиольные комплексы с NO [24,29]. Все это защищает NO от взаимодействий с активными формами кислорода и его превращения в цитотоксический провоспалительный пероксинитрит. Тиотриазолин повышает плотность эндотелиоцитов, плотность пролиферирующих эндотелиоцитов, повышает экспрессию васкулоэндотелиального фактора (VEGF) и эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS). В клинических исследованиях показано, что комбинирование тиотриазолина и аргинина приводит к усилению эндотелиопротективного действия и оказывает протективное действие в отношении синтеза и транспорта NO, его биодоступности [25–27,29–31].

Получены данные об антикоагулятном действии тиотриазолина. Известно, что COVID-19 приводит к осложнениям и нарушает свертываемость крови и тромбообразование. Тиотриазолин проявляет антикоагулятные, антиагрегантные и фибринолитические свойства. Получены данные, что при ишемии миокарда тиотриазолин в тромбоцитах значительно повышает активность глутатионпероксидазы, снижает накопление продуктов окислительной модификации липидов, что, вероятно, приводит к уменьшению в крови уровня тромбоксанов, участвующих в тромбообразовании. Не исключается влияние тиотриазолина на АФК-зависимые механизмы экспрессии тканевого плазминогена [23–30].

Таким образом, введение в комплексную базисную терапию постковидного синдрома препарата Тиотриазолин в виде таблеток (200 мг дважды в день в течение 30 суток) приводило к достоверному усилению базисной эндотелиопротективной и антикоагулянтной терапии и способствовало профилактике тромбообразования на фоне улучшения состояния миокарда и эндотелия сосудов.

Выводы

1. Включение в комплексную базисную терапию постковидного синдрома препарата Тиотриазолин в виде таблеток (200 мг дважды в день) в течение 30 суток приводило к достоверному повышению эффективности базисной антикоагулянтной и антиагрегантной активности и способствовало профилактике тромбообразования. Введение в базисную терапию тиотриазолина приводило к снижению агрегационной активности тромбоцитов и скорости агрегации до показателей относительно здоровых пациентов.

2. Назначение тиотриазолина приводило к достоверному повышению экспрессии eNOS (достоверное повышение относительно показателей при поступлении на 92,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 76 %), что свидетельствовало об эндотелиопротективной активности препарата.

3. Тиотриазолин достоверно снижал в крови больных уровень D-димера (достоверное повышение относительно показателей при поступлении и до начала лечения на 29,5 %, по отношению к группе базисной терапии – на 16,1 %) (биохимический маркер тромбообразования), а также нормализовал показатель МНО, который отображает состояние свертывающей системы крови. Все это свидетельствовало о выраженных антиагрегантных и фибринолитических эффектах тиотриазолина, а также о его способности снижать риски инфарктов и инсультов при постковидном синдроме.

4. Назначение тиотриазолина приводило к достоверному улучшению общеклинических показателей у пациентов с постковидным синдромом: исчезли жалобы на сердцебиение, артериальное давление стабилизировалось (без дополнительной коррекции гипотензивными препаратами), исчезли слабость и повышенная утомляемость. Сатурация у 14 (93,4 %) пациентов повысилась до 98–99 %. В контрольной группе только у 7 (46,7 %) из 15 пациентов сатурация была на уровне 98 %.

Конфликт интересов: отсутствует.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2021
Після доопрацювання / Revised: 03.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2021

Сведения об авторах:
Кривенко В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Колесник М. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
ORCID ID: 0000-0001-7566-1899
Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры с курсом нормальной физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
ORCID ID: 0000-0003-1273-5314
Павлов С. В., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
ORCID ID: 0000-0003-3924-4515

Відомості про авторів:
Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Павлов С. В., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:
Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Pavlov S. V., PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

[1] COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities / M. A. Chary et al. *Journal of Medical Toxicology*. 2020. Vol. 16. Issue 3. P. 284-294. https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5
[2] COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? / E. Fan et al. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8. Issue 8. P. 816-821. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0
[3] Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis / J. G. Wilson et al. *JCI Insight*. 2020. Vol. 5. Issue 17. P. e140289. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140289
[4] Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China / Z. Zhao et al. *MedRxiv*. 06 March 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785
[5] Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes et al. *The Journal of Experimental Medicine*. 2020. Vol. 217. Issue 6. P. e20200652. https://doi.org/10.1084/jem.20200652
[6] Hypothesis: mPGES-1-Derived Prostaglandin E2, a So Far Missing Link in COVID-19 Pathophysiology? / J. Smeitink et al. *Preprints*. 2020. P. 2020040180. https://doi.org/10.20944/preprints202004.0180.v1
[7] Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti et al. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2020. Vol. 34. Issue 2. P. 327-331. https://doi.org/10.23812/CONTI-E
[8] Blockage of interleukin-1β with canakinumab in patients with Covid-19 / L. Landi et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 21775. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78492-y
[9] Guan S. P., Seet R., Kennedy B. K. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Research Reviews*. 2020. Vol. 64. P. 101201. https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101201
[10] Green S. J. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes and Infection*. 2020. Vol. 22. Issue 4-5. P. 149-150. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006
[11] 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
[12] Lapenna D. Antioxidant therapy in COVID-19: The crucial role of early treatment and antioxidant typology. *Clinical Infectious Diseases*. 2021. P. ciab055. https://doi.org/10.1093/cid/ciab055
[13] Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications / A. M. Fratta Pasini, C. Stranieri, L. Cominacini, C. Mozzini. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10. Issue 2. P. 272. https://doi.org/10.3390/antiox10020272
[14] Hati S., Bhattacharyya S. Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega*. 2020. Vol. 5. Issue 26. P. 16292-16298. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02125
[15] Host mitochondrial transcriptome response to SARS-CoV-2 in multiple cell models and clinical samples / B. Miller et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 3. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79552-z
[16] COVID-19 and Oxidative Stress / B. V. Chernyak et al. *Biochemistry*. 2020. Vol. 85. Issue 12. P. 1543-1553. https://doi.org/10.1134/S0006297920120068
[17] Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 95. P. 304-307. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061
[18] Smith M., Smith J. C. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. *ChemRxiv*. 10 March 2020. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v4
[19] COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention / A. Iqubal et al. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2021. P. 1-10. https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1893692
[20] Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review / S. Suhail et al. *The Protein Journal*. 2020. Vol. 39. Issue 6. P. 644-656. https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8

[21] Tyagi S. C., Singh M. Multi-organ damage by covid-19: congestive (cardio-pulmonary) heart failure, and blood-heart barrier leakage. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021. Vol. 476. Issue 4. P. 1891-1895. https://doi.org/10.1007/s11010-021-04054-z
[22] Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu et al. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. Vol. 87. P. 18-22. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031
[23] Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленичев, В. А. Визир, В. И. Мамчур, А. В. Курята. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21. № 1. С. 118-128. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856
[24] Фармакотерапія в геріатричній клініці / В. В. Безруков та ін. Дніпро : Журфонд, 2019. 166 с.
[25] Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В. А. Визир и др. Запорожье : ЗГМУ, 2006. 34 с.
[26] Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур и др. Запорожье, 2007. 304 с.
[27] Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев и др. Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. 262 с.
[28] Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И. А. Мазур и др. Запорожье : Печатный мир, 2012. 300 с.
[29] Тиол-дисульфидная система : роль в эндогенной цито- и органопротекции, пути фармакологической модуляции / И. Ф. Беленичев и др. Киев : ТОВ «Видавництво «Юстон», 2020. 232 с.
[30] Спосіб комплексної цитопротективної терапії вагітних із затримкою росту плода : інформ. лист № 161-2020 / В. Г. Сюсюка, Н. Г. Колокот, І. Ф. Бєленічев та ін. Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2020. 6 с.
[31] Спосіб діагностики та лікування загрози передчасних пологів : інформ. лист № 97-2019 / Ю. Я. Круть, Г. О. Шевченко, О. Д. Кирилюк та ін. Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2020. 8 с.

References

[1] Chary, M. A., Barbuto, A. F., Izadmehr, S., Hayes, B. D., & Burns, M. M. (2020). COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *Journal of Medical Toxicology, 16*(3), 284-294. https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5
[2] Fan, E., Beitler, J. R., Brochard, L., Calfee, C. S., Ferguson, N. D., Slutsky, A. S., & Brodie, D. (2020). COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *The Lancet Respiratory Medicine, 8*(8), 816-821. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0
[3] Wilson, J. G., Simpson, L. J., Ferreira, A. M., Rustagi, A., Roque, J., Asuni, A., Ranganath, T., Grant, P. M., Subramanian, A., Rosenberg-Hasson, Y., Maecker, H. T., Holmes, S. P., Levitt, J. E., Blish, C. A., & Rogers, A. J. (2020). Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight, 5*(17), Article e140289. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140289
[4] Zhao, Z., Xie, J., Yin, M., Yang, Y., He, H., Jin, T., Li, W., Zhu, X., Xu, J., Zhao, C., Li, L., Li, Y., Mengist, H. M., Zahid, A., Yao, Z., Ding, C., Qi, Y., Gao, Y., & Ma, X. (2020, March 06). Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China. *MedRxiv*. https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785
[5] Barnes, B. J., Adrover, J. M., Baxter-Stoltzfus, A., Borczuk, A., Cools-Lartigue, J., Crawford, J. M., Daßler-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. *The Journal of Experimental Medicine, 217*(6), Article e20200652. https://doi.org/10.1084/jem.20200652
[6] Smeitink, J., Jiang, X., Pecheritsyna, S., Renkema, H., van Maanen, R., & Beyrath, J. (2020). Hypothesis: mPGES-1-Derived Prostaglandin E2, a So Far Missing Link in COVID-19 Pathophysiology? *Preprints*, Article 2020040180. https://doi.org/10.20944/preprints202004.0180.v1
[7] Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 34*(2), 327-331. https://doi.org/10.23812/CONTI-E
[8] Landi, L., Ravaglia, C., Russo, E., Cataleta, P., Fusari, M., Boschi, A., Giannarelli, D., Facondini, F., Valentini, I., Panzini, I., Lazzari-Agli, L., Bassi, P., Marchionni, E., Romagnoli, R., De Giovanni, R., Assirelli, M., Baldazzi, F., Pieraccini, F., Rametta, G., Rossi, L., … Cappuzzo, F. (2020). Blockage of interleukin-1β with canakinumab in patients with Covid-19. *Scientific Reports, 10*(1), Article 21775. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78492-y
[9] Guan, S. P., Seet, R., & Kennedy, B. K. (2020). Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Research Reviews, 64*, Article 101201. https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101201
[10] Green, S. J. (2020). Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes and Infection, 22*(4-5), 149-150. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.006
[11] 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
[12] Lapenna, D. (2021). Antioxidant therapy in COVID-19: The crucial role of early treatment and antioxidant typology. *Clinical Infectious Diseases*, Article ciab055. https://doi.org/10.1093/cid/ciab055
[13] Fratta Pasini, A. M., Stranieri, C., Cominacini, L., & Mozzini, C. (2021). Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications. *Antioxidants, 10*(2), Article 272. https://doi.org/10.3390/antiox10020272
[14] Hati, S., & Bhattacharyya, S. (2020). Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega, 5*(26), 16292-16298. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02125
[15] Miller, B., Silverstein, A., Flores, M., Cao, K., Kumagai, H., Mehta, H. H., Yen, K., Kim, S. J., & Cohen, P. (2021). Host mitochondrial transcriptome response to SARS-CoV-2 in multiple cell models and clinical samples. *Scientific Reports, 11*(1), Article 3. https://doi.org/10.1038/s41598-020-79552-z
[16] Chernyak, B. V., Popova, E. N., Prikhodko, A. S., Grebenchikov, O. A., Zinovkina, L. A., & Zinovkin, R. A. (2020). COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry, 85*(12), 1543-1553. https://doi.org/10.1134/S0006297920120068
[17] Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases, 95*, 304-307. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061
[18] Smith, M., & Smith, J. C. (2020, March 10). Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. *ChemRxiv*. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v4
[19] Iqubal, A., Iqubal, M. K., Hoda, F., Najmi, A. K., & Haque, S. E. (2021). COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 1-10. https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1893692
[20] Suhail, S., Zajac, J., Fossum, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, N., Laatsch, B., Narkiewicz-Jodko, A., Johnson, B., Liebau, J., Bhattacharyya, S., & Hati, S. (2020). Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *The Protein Journal, 39*(6), 644-656. https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8
[21] Tyagi, S. C., & Singh, M. (2021). Multi-organ damage by covid-19: congestive (cardio-pulmonary) heart failure, and blood-heart barrier leakage. *Molecular and Cellular Biochemistry, 476*(4), 1891-1895. https://doi.org/10.1007/s11010-021-04054-z
[22] Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity, 87*, 18-22. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031
[23] Bielenichev, I. F., Vizir, V. A. Mamchur, V. Yo., & Kuriata, O. V. (2019). Mesto tiotriazolina v galeree sovremennykh metabolitotropnykh lekarstvennykh sredstv [Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines]. *Zaporozhye medical journal, 21*(1), 118-128. https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856 [in Russian].
[24] Bezrukov, V. V., Kuprash, L. P., Horchakova, N. O., Bielenichev, I. F., Nahorna, O. O., Hrinenko, Yu. O., Kuprash, O. V., Hudarenko, S. O., Morhuntsova, S. A., & Ryzhenko, O. I. (2019). *Farmakoterapiia v heriatrychnii klinitsi [Pharmacotherapy in a geriatric clinic]*. Zhurfond. [in Ukrainian].
[25] Vyzyr, V. A., Voloshyna, Y. N., Voloshyn, N. A., Mazur, Y. A., & Belenychev, Y. F. (2006). *Metabolycheskye kardyoprotektorы: farmakolohycheskye svoistva y prymenenye v klynycheskoi praktyke [Metabolic cardioprotectors: pharmacological properties and clinical use]*. ZGMU. [in Russian].
[26] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Voloshin, N. A., Gorchakova, N. A., & Kucherenko, L. I. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic drugs]*. Zaporozh'e. [in Russian].
[27] Belenichev, I. F., Chernyi, V. I., Kolesnik, Yu. M., Pavlov, S. V., Andronova, I. A., Abramov, A. V., Ostrova, T. V., Bukhtiyarova, N. V., & Kucherenko, L. I. (2009). *Ratsional'naya neiroprotektsiya [Rational neuroprotection]*. Izdatel' Zaslavskii A. Yu.. [in Russian].

[28] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Vizir, V. A., Voloshina, I. N., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2012). *Tiotriazolin, tiodaron v lechenii serdechno-sosudistoi patologii [Thiotriazoline, thiodarone in the treatment of cardiovascular pathology]*. Pechatnyi mir. [in Russian].

[29] Belenichev, I. F., Chekman, I. S., Nagornaya, E. A., Gorbacheva, S. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., Reznichenko, N. Yu., & Feroz Shakh. (2020). *Tiol-disul'fidnaya sistema: rol' v endogennoi tsito- i organoprotektsii, puti farmakologicheskoi modulyatsii [Thiol-disulfide system: role in endogenous cyto- and organoprotection, pathways of pharmacological modulation]*. TOV «Vydavnytstvo «Yuston». [in Russian].

[30] Syusyuka, V. G., Kolokot, N. G., Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., & Hromylova, O. V. (2020). *Sposib kompleksnoi tsytoprotektyvnoi terapii vahitnykh iz zatrymkoiu rostu ploda* [Method of complex cytoprotective therapy of pregnant women with fetal growth retardation (No. 161-2020)]. Ukrmedpatentinform. [in Ukrainian].

[31] Krut, Yu. Ya., Shevchenko, H. O., Kyryliuk, O. D., Siusiuka, V. H., Bielenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2020). *Sposib diahnostyky ta likuvannia zahrozy peredchasnykh polohiv* [Method for diagnosing and treating the threat of premature birth (No. 97-2019)]. Ukrmedpatentinform. [in Ukrainian].

UDC 615.31'857.4:577.115].015:616-092.9
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.207465

Study on the influence of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkanic acid derivatives on the lipid metabolism in experiment

I. M. Bilai *[A,C,E,F], **M. I. Romanenko** [B,C], **D. H. Ivanchenko** [B,C]

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: xanthines, hyperlipidemia, lipoproteins.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 412-417

***E-mail:** belay250455@gmail.com

Statin side effects are not a rare occurrence, in particular dyspeptic disorders, insomnia, headache, skin erythema, rash are often noted. All of this determines scientists to find new effective and low-toxic hypolipidemic agents. Various natural and synthetic xanthine derivatives have been recognized as therapeutically potential compounds and reported to control various diseases. Therefore, the study of new xanthine derivatives and their hypolipidemic effects, which would have a significant therapeutic effect with minimal side effects, is relevant.

The aim of the study was to examine the effect of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkanic acid derivatives on lipidogram parameters in experimental laboratory rats.

Materials and methods. The objects of the study were 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkanic acid derivatives. The experiments were performed in white laboratory Wistar rats weighing 180–220 g. Experimental modeling of hyperlipidemia – tween model: intraperitoneal administration of tween-80 at a dose of 200 mg/100 g body weight. The test compounds were administered orally, simultaneously with tween, at a dose of 1/10 of LD_{50} (previously calculated by Prozorovsky express method) for 6 days. The following indicators of lipidogram were determined: total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), triglycerides (TG) and atherogenic index of plasma: TC – HDL cholesterol / HDL cholesterol. The experiments were carried out with respect to Bioethical rules and norms.

Results. The studies have shown data on the hypolipidemic activity of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkane acid derivatives. According to the conditional efficiency index Σ, which included the overall percentage of the following indicators – total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides, the leading compounds were 2439 (87.47 %), 6047 (82.30 %). The reference drug atorvastatin had a value of 82.98 %.

Conclusions. The major compound was 2439 identified among all compared to the control group. The prospect of further research is a more detailed study on the ability of xanthine derivatives to exhibit hypolipidemic effects and to influence oxidative stress in various hyperlipidemic models.

Ключові слова: ксантини, гіперліпідемія, ліпопротеїди.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 412-417

Дослідження впливу похідних 7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіоалканових кислот на показники ліпідограми в експерименті

І. М. Білай, М. І. Романенко, Д. Г. Іванченко

Побічні ефекти статинів – нерідке явище, часто визначають диспепсичні розлади, безсоння, головний біль, еритему шкіри, висип. Це спонукає науковців до пошуку нових ефективних і малотоксичних гіполіпідемічних засобів. Різні природні та синтетичні похідні ксантину визнані терапевтично активними сполуками, описані як засоби для боротьби з різними захворюваннями. Тому актуальним є вивчення нових похідних ксантину та їхніх гіполіпідемічних ефектів, які б мали значущий терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії.

Мета роботи – вивчення впливу похідних 7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіоалканових кислот на показники ліпідограми в експерименті в лабораторних щурів.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – похідні 7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіоалканових кислот. Експерименти виконали на білих лабораторних щурах лінії Вістар масою 180–220 г. Експериментальне моделювання гіперліпідемії – твінова модель: внутрішньоочеревинне введення твін-80 у дозі 200 мг/100 г ваги. Досліджувані речовини вводили перорально одночасно з твіном протягом 6 днів у дозі 1/10 від LD_{50} (попередньо обрахована за експрес-методом Прозоровського).

Визначали показники ліпідограми: рівень загального холестерину (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ, α-ХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ), холестериновий індекс атерогенності (ХІА) за формулою: ХІА = ЗХС – ХС ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ. Під час експерименту дотримувалися біоетичних правил і норм.

Результати. У результаті досліджень отримали дані щодо гіполіпідемічної активності похідних 7-β-гідрокси-γ-арилоксипропілксантиніл-8-тіоалканових кислот. За даними експерименту, за показником умовного індексу ефективності Σ, який включав суму відсотків таких показників, як загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності та тригліцериди, сполуками-лідерами визначено речовини 2439 (87,47 %), 6047 (82,30 %). Препарат-порівняння аторвастатин мав значення 82,98 %.

Висновки. Сполука-лідер порівняно з контрольною групою – речовина 2439. Перспективи подальших досліджень передбачають детальніше вивчення похідних ксантину щодо наявності гіполіпідемічної дії та здатності впливати на показники оксидативного стресу на різних моделях гіперліпідемії.

Исследование влияния производных 7-β-гидрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8-тиоалкановых кислот на показатели липидограммы в эксперименте

И. М. Белай, Н. И. Романенко, Д. Г. Иванченко

Ключевые слова: ксантины, гиперлипидемия, липопротеиды.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 412-417

Побочные эффекты статинов – нередкое явление, часто отмечают диспепсические расстройства, бессонницу, головную боль, эритему кожи, сыпь. Это мотивирует ученых к поиску новых эффективных и малотоксичных гиполипидемических средств. Различные природные и синтетические производные ксантина признаны терапевтически сильнодействующими соединениями, описаны как средства для борьбы с различными заболеваниями. Поэтому изучение новых производных ксантина и их гиполипидемических эффектов, которые имели бы значительный терапевтический эффект при минимальном побочном действии, является актуальным.

Цель работы – изучение влияния производных 7-β-гидрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8-тиоалкановых кислот на показатели липидограммы в эксперименте на лабораторных крысах.

Материалы и методы. Объекты исследования – производные 7-β-гидрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8-тиоалкановых кислот. Эксперименты проведены на белых лабораторных крысах линии Вистар массой 180–220 г. Экспериментальное моделирование гиперлипидемии – твиновая модель: внутрибрюшинное введение твин-80 в дозе 200 мг/100 г веса. Исследуемые вещества вводили внутрь одновременно с твином в течение 6 дней в дозе 1/10 от LD_{50} (предварительно рассчитана по экспресс-методу Прозоровского). Определяли показатели липидограммы: уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, α-ХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) и холестериновый индекс атерогенности (ХИА) по формуле: ХИА = ОХС – ХС ЛПВП / ХС ЛПВП. В ходе эксперимента придерживались биоэтических правил и норм.

Результаты. В результате исследований получены данные о гиполипидемической активности производных 7-β-гидрокси-γ-арилоксипропилксантинил-8 тиоалкановых кислот. По данным эксперимента, по показателю условного индекса эффективности Σ, который включал сумму процентов таких показателей, как общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности и триглицериды, соединениями-лидерами определены вещества 2439 (87,47 %), 6047 (82,30 %). Препарат-сравнения аторвастатин имел значение 82,98 %.

Выводы. Преобладающее по сравнению с контрольной группой соединение – вещество 2439. Перспективы дальнейших исследований предусматривают более глубокое изучение производных ксантина относительно способности проявлять гиполипидемическое действие и влиять на показатели оксидативного стресса на разных моделях гиперлипидемии.

According to the World Health Organization Expert Committee, atherosclerosis is a variable combination of changes in the intima of arterial vessels that includes the accumulation of lipids, lipoproteins, complex carbohydrates, fibrous tissue, blood components, calcifications and concomitant changes in the vascular tunica media. The vessels of elastic and muscular-elastic type are damaged mostly (aorta, brain vessels, coronary arteries) and less often – vessels of the lower extremities. The term "atherosclerosis» was firstly formulated in 1904 by Felix Jacob Marshand [1].

Nowadays, according to the 2019 recommendations of the European Atherosclerosis Association, the following groups of medicines are used to treat dyslipidemia: inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A-reductase (statins), inhibitors of intestinal cholesterol absorption (ezetimib), bile acid sequestrants (cholestyramine, colestipol), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors (alirocumab, evolocumab) [2], selective inhibitors of microsomal triglyceride-transferring protein (lomitapide), ω-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids) (icosapentyl ethyl), nicotinic acid and cholesterol-ester protein inhibitors (dalcetrapib) [1,3].

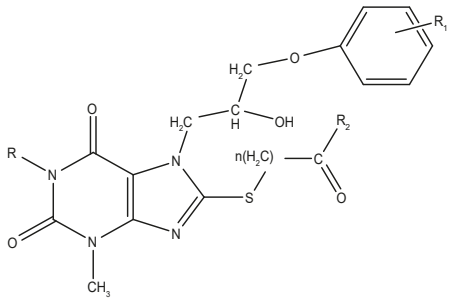
The most effective and popular hypolipidemic medicines from the 90s to the present time are statins. During this time, the great number of clinical studies were conducted to investigate statins. The main ones are: ALLHAT, PROSPER, WOSCOPS, PROVE-IT, CARE – to study pravastatin, HPS, IDEAL, A to Z, 4S – simvastatin, ASCOT LLA, CARDS – atorvastatin, AF-CAPS – lovastatin, LIPS – fluvastatin, CORONA, JUPITER – rosuvastatin. IMPROVE-IT, FOURIER and ODYSSEY studies have formed the database to enhance low-density lipoprotein (LDL) cholesterol lowering therapy in addition to statins [1,4].

Statins are usually used for a long time and are relatively well tolerated. However, the side effects of statins are not rare, in particular, dyspeptic disorders, insomnia, headache, erythema of the skin, rash. Dose-dependent side effects – hepatotoxicity (with or without elevated transaminases) – can be caused by the all types of statins. The most severe side effect of all statins is myopathy, which is manifested by the development of skeletal muscle myodystrophies and others. All of that has led scientists to discover new effective and low-toxic lipid-lowering medicines [5–7].

A promising direction in this regard is the search for effective and low-toxic hypolipidemic medicines, in particular, on the basis of xanthine derivatives. Among the alkaloids, xanthine and its derivatives occupy one of the leading positions in the field of medical care. These compounds are natural heterocyclic alkaloids based on purine, which were firstly discovered in 1817 by German chemist Emil Fischer, and later in 1899, the designation «xanthine» was introduced. The structural similarity to two important purine derivatives, adenine and guanine, makes xanthine an interesting therapeutic molecule. Xanthines are known for their diverse biological role, including inhibition of various cellular signaling enzymes and exhibition of polysystemic pharmacological activity, such as antidepressant, antibacterial, metabolic drugs, etc. Natural xanthine derivatives such as caffeine, theophylline and theobromine, are nitrogenous compounds based on purine, which have broad medicinal properties [8].

Various natural and synthetic xanthine derivatives have been recognized as therapeutically potent compounds and have been described to fight various diseases. As for the potential health benefits, interest in these compounds is constantly growing from the sides of scientists, medical

Table 1. Structural formula of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkane acid derivatives



№	Compound code	R	R_1	n	R_2
1	2439	H	CH_3-o	1	NH_2
2	2486	H	CH_3-o	1	OH
3	2487	H	CH_3-o	2	OH
4	5705	CH_3	OCH_3-п	1	OH
5	6042	H	CH_3-п	1	OH
6	6043	H	CH_3-м	1	OH
7	6047	CH_3	CH_3-o	1	OH
8	6049	CH_3	CH_3-м	1	OH
9	6286	CH_3	CH_3-п	1	OH
10	8402	H	$C(CH_3)_3$-п	1	OH
11	8403	CH_3	$C(CH_3)_3$-п	1	OH

professionals and consumers. Therefore, the study on new xanthine derivatives and their hypolipidemic effects, which would have a significant therapeutic effect with minimal side effects, is relevant [9].

Aim

The aim of the study was to investigate the effects of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkane acid derivatives on the lipid profile in laboratory rats experimentally.

Materials and methods

The objects of the study were 11 derivatives of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkane acids (*Table 1*), synthesized at the Department of Biological Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University headed by Professor M. I. Romanenko, which are promising in search for hypolipidemic medicines. A number of modern physicochemical methods of analysis confirmed the structure of the compounds: IR-, PMR-spectroscopy, mass-spectrometry. The experiments were performed in 112 white laboratory Wistar rats aged between 6-8 months, weighing 180–220 g. The rats were divided into groups: group 1 (normal) – intact animals; group 2 (control) – animals with experimental hiperlipidemia (without treatment); groups 3–13 – animals with hiperlipidemia and tested compounds; group 14 – comparison drug – atorvastatin. Each group consisted of 8 animals. The rats were obtained from the animal farm of the State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine". The animals were kept on the standard diet in natural light regime "day and night".

The tween model as an experimental hyperlipidemia was used: intraperitoneal administration of the tween-80 in a dose of 200 mg/100 g body weight. Tested compounds were administered orally, simultaneously with tween, for 6 days. 12 hours after the last administration of tween-80 or tested compounds, the animals underwent laparotomy under ether narcosis, blood was taken from glomerular artery, centrifuged to obtain a serum. This model is advantageous since leads to a rapid (8–10 hours) increase in blood lipids (especially triglycerides) and a decrease in HDL cholesterol. The tested compounds were administered at the dose of 1/10 of the LD_{50} (previously calculated by the express method of Prozorovsky) [10]. The comparison option was the medicine from the group of statins – atorvastatin ("Atorvastatin" (Ananta Medicare (India)) at the dose of 20 mg/kg body weight.

The level of total cholesterol (TC) was determined by colorimetric, enzymatic methods, diagnostic kits Cormay (Poland) (mmol/l), HDL cholesterol (α-cholesterol) – by colorimetric and precipitating methods, HDL cholesterol – precipitating reagent 1 × 50 ml, (Cormay, Poland) (mmol/l), LDL cholesterol – colorimetric and precipitating methods, LDL cholesterol – precipitating reagent 1 × 20 ml (Cormay, Poland) (mmol/l), TG – colorimetric, enzymatic methods, diagnostic kits 150 ml (Cormay, Poland) (mmol/l) and cholesterol atherogenic index (CAI) (conventional units) × according to the formula:

$$CAI = TC - HDL\ cholesterol / HDL\ cholesterol.$$

Laboratory tests were carried out on the semi-automatic biochemical analyzer "Screen point" (Italy).

For the integral assessment of the derivative hypolipidemic action, the conditional efficacy index Σ (EI) was used representing the generalized value of lipid metabolism (sum of reductions in percentages of TC, LDL cholesterol, TG: EI = TC (%) + LDL cholesterol (%) + TG (%) [11].

During the experiment, the rules and regulations were followed according to the Protocol no. 5 (April 17, 2019) of the Commission on Bioethics Session of ZSMU.

The results of the study were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. License No. JPZ8041382130ARCN10-J). The normality of the quantitative variables distribution was analyzed using the Shapiro–Wilk test. Descriptive statistics was provided in the form of a median with interquartile range – Me [Q_{25}; Q_{75}], because the parameters had the distribution different from the normal. The Mann–Whitney test was used to find differences between the groups. A level of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The studies have demonstrated the data on the hypolipidemic activity of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkane acid derivatives (*Tables 2, 3*).

The highest hypolipidemic activity (TC) relative to the control group was shown by compounds 6043 (27.5 %), 6047 (27.1 %) and 2439 (25.3 %). The value of comparison drug atorvastatin, relative to the control group, was 23.6 %. The most effective derivatives to increase the HDL-cholesterol levels were: 8402 (67.1 %), 6286 (54.4 %), 6042 (50.6 %), compounds with moderate

Table 2. The value of lipid parameters in experimental rats, Me [Q_{25}; Q_{75}]

№	Compound code	TC, mmol/l	HDL-cholesterol, mmol/l	LDL-cholesterol, mmol/l	TG, mmol/l	CAI, c. u.
1	Intact group	2.15 (1.80; 2.70)*	1.29 (1.10; 1.60)*	0.69 (0.46; 0.95)*	1.05 (0.70; 1.50)	0.72 (0.27; 1.45)*
2	Control group	2.83 (2.30; 3.40)	0.99 (0.80; 1.20)	1.20 (0.93; 1.41)	1.30 (1.00; 1.70)	1.87 (1.41; 2.38)
3	2439	2.11 (1.80; 2.70)*	1.28 (0.90; 1.80)*	0.79 (0.61; 1.12)*	0.94 (0.60; 1.40)*	0.69 (0.35; 1.11)*
4	2486	2.18 (2.00; 2.30)*	1.31 (0.70; 1.50)	0.87 (0.56; 1.38)*	0.95 (0.40; 1.40)*	0.74 (0.40; 1.86)*
5	2487	3.10 (2.40; 3.70)	1.75 (1.30; 2.50)*	1.10 (0.86; 1.74)	1.25 (0.70; 1.80)	0.87 (0.14; 1.61)*
6	5705	2.73 (2.00; 3.30)	1.08 (0.50; 1.50)	1.08 (0.74; 1.34)	1.53 (0.80; 1.90)	1.72 (0.93; 3.00)
7	6042	3.00 (2.70; 3.30)	1.49 (0.70; 2.40)*	1.42 (0.66; 2.22)	1.24 (0.60; 1.70)	1.24 (0.25; 3.28)*
8	6043	2.05 (1.80; 2.30)*	1.30 (0.70; 1.70)*	0.69 (0.33; 1.00)*	1.31 (0.70; 1.70)	0.66 (0.28; 1.71)*
9	6047	2.06 (1.70; 2.50)*	1.21 (0.70; 1.90)	0.84 (0.57; 1.13)*	0.98 (0.60; 1.50)*	0.80 (0.31; 1.86) *
10	6049	2.14 (1.80; 2.40)*	1.38 (1.10; 1.60)*	1.17 (0.73; 1.67)	1.65 (1.30; 2.00)*	0.57 (0.19; 0.90)*
11	6286	2.94 (2.00; 3.50)	1.53 (0.90; 2.10)*	0.77 (0.57; 0.90)*	1.05 (0.80; 1.50)*	1.03 (0.11; 2.11)*
12	8402	2.17 (1.80; 2.60)*	1.65 (1.20; 2.20)*	0.66 (0.40; 0.90)*	1.45 (0.80; 1.80)	0.33 (0.19; 0.53)*
13	8403	2.23 (1.90; 3.00)*	0.75 (0.60; 1.00)*	0.90 (0.78; 1.45)*	1.49 (1.01; 1.90)	2.02 (1.33; 3.29)
14	Atorvastatin	2.16 (1.70; 2.80)*	1.15 (0.90; 1.50)*	0.64 (0.30; 0.92)*	1.14 (0.60; 1.50)	0.93 (0.53; 1.54)*

*: veraciously according to the control group.

Table 3. The value of lipid parameters in experimental rats, according to the control group (%)

№	Compound code	TC, mmol/l	HDL-cholesterol, mmol/l	LDL-cholesterol, mmol/l	TG, mmol/l	CAI, c. u.	EI Σ, %
1	Intact group	-28.27 %	30.38 %	-42.47 %	-19.23 %	-61.35 %	-89.97
3	2439	-25.32 %	30.38 %	-34.27 %	-27.88 %	-63.22 %	-87.47
4	2486	-23.11 %	32.91 %	-28.14 %	-26.92 %	-60.35 %	-78.17
5	2487	9.60 %	77.22 %	-8.41 %	-4.40 %	-53.39 %	-3.21
6	5705	-3.66 %	8.86 %	-10.59 %	17.31 %	-7.70 %	3.05
7	6042	6.06 %	50.63 %	17.96 %	-4.81 %	-33.38 %	19.22
8	6043	-27.53 %	31.65 %	-42.47 %	0.96 %	-64.41 %	-69.04
9	6047	-27.08 %	22.78 %	-30.22 %	-25.00 %	-56.65 %	-82.30
10	6049	-24.43 %	39.24 %	-2.80 %	26.92 %	-69.33 %	-0.31
11	6286	3.85 %	54.43 %	-36.34 %	-19.23 %	-44.94 %	-51.72
12	8402	-23.55 %	67.09 %	-44.96 %	11.54 %	-82.09 %	-56.97
13	8403	-21.34 %	-24.05 %	-24.82 %	14.42 %	8.83 %	-31.73
14	Atorvastatin	-23.55 %	16.46 %	-46.94 %	-12.50 %	-50.29 %	-82.98

activity – 2486 (33.0 %) and 2439 (30.4 %), relative to the control group.

The best results in the lowering of LDL-cholesterol relative to the control group were shown by derivatives: 8402 (45.0 %), 6043 (42.5 %), 6286 (36.3 %) and 2439 (34.3 %). Compounds 6047 (30.2 %) and 2486 (28.1 %) exhibited moderate activity in respect of this value.

The most effective hypotriglyceridemic activity was shown by compounds 2439 (27.9 %), 2486 (26.9 %), 6047 (25.0 %). Derivative 6286 was characterized by moderate activity (19.2 %) relative to the control group.

When assessing the CAI, the most active compounds, compared to the control group, were 8402 (82.1 %), 6049 (69.3 %), 6043 (64.4 %), 2439 (63.2 %), 2486 (60.4 %), 2487 (53.4 %). Compounds 6047 (56.7 %) and 6286 (45.0 %) showed moderate activity, compound 6042 (33.4 %) had a slight effect.

By the generalized value of lipid metabolism indicator – EI Σ, the best hypolipidemic effect, relative to the control group, had compounds 2439 (87.5 %), 6047 (82.3 %). Compounds 2486, 6043, 8402 and 6286 were characterized by moderate effect 78,2 %, 69,0 %, 57.0 % and 51.7 %, respectively. Compound 8403 had a slight effect (31.7 %). The comparison drug atorvastatin had a value of 83.0 %.

Analyzing the dependence of lipid profile on the structure of the tested derivatives, we were able to draw some preliminary conclusions. O-methyl-substituted derivatives of 3-methylxanthine (compounds 2439, 2486) and theophylline (compound 6047) showed the highest activity. Moreover, the amide (compound 2439) was more active than acids (derivatives 2486 and 6047). Elongation of the carbon chain in the thioalkanoic acid residue at position 8 of the xanthine molecule practically led to loss of hypocholesterolemic and hypolipidemic effect (compound 2487). Similar effects occurred when the methyl was replaced by the methoxy group (compounds 5705 and 6042). The significant decrease in hypolipidemic activity was observed in a large aromatic substitution (compounds 8402, 8403). For the more detailed analysis of the dependence in the series "structure-action", it is necessary to expand significantly the chemical library of the tested compounds.

Discussion

In recent years, heterocyclic compounds, including xanthine derivatives, have received considerable attention due to their importance in pharmacological research. In particular, the data obtained by us are confirmed by the research results of D. H. Ivanchenko and N. Singh: the use of 3,7-dimethylxanthine (theobromine) is associated with a reduced risk of cardiovascular disease. The main rationale for this is that theobromine has a beneficial effect on fasting serum lipids. It can be associated with inhibition of

phosphodiesterases, which, by destroying cellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP), increase the activity of ABCA1 (a gene encoding the protein that regulates cellular cholesterol and phospholipid homeostasis), which plays a role in a removal of cholesterol from macrophage foam cells to apolipoprotein A-I (the main apolipoprotein of HDL-cholesterol). Therefore, theobromine can increase HDL-cholesterol levels and have a cardioprotective effect [12–15].

Another generalized study that significantly confirms our results was that the compound KMUP-1 (7-[2-[4-(2-chlorophenyl)piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethylxanthine), by inhibiting phosphodiesterase, modulates G-protein-coupled receptors (GPCR) to reduce hyperlipidemia and lose weight. KMUP-1 reduced the accumulation of triglycerides, indicating inhibition of adipogenesis in cells, and the expression of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and immunoreactivity at the stage of adipogenesis. Appropriate biochemical reactions contributed to the inhibition of adipocyte differentiation. These data suggest that KMUP-1 may inhibit hyperadiposis in adipocytes [16].

In addition, literature data confirms that KMUP-1 can cause the decrease in liver fat. However, the mechanisms of KMUP-1 action in obesity-induced steatohepatitis remain unclear. Prolonged administration of KMUP-1 to mice on a high-fat diet reduced body weight, triglyceride and glucose levels, which is completely correlated with our data. Furthermore, KMUP-1 reduced the amount of MMP-9 (matrix metalloproteinase 9 – extracellular zinc-dependent endopeptidase capable of destroying extracellular matrix protein) and reactive oxygen species (ROS), and increased the content of anti-inflammatory cytokine IL-10 in the liver of mice on the high-fat diet. Thus, it was shown that KMUP-1 reduces the accumulation of lipids in liver tissue, which is the promising aspect in the fatty liver disease treatment [17–19].

What is more, according to X. Zhu, it was shown that incubation of preadipocytes with a solution containing xanthines significantly reduced the incorporation of triglycerides during adipogenesis without affecting cell viability. Finally, the active study of xanthine derivatives with hypolipidemic activity continues [16].

Conclusions

1. The studies provided the data on the hypolipidemic activity of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkane acid derivatives. The highest hypolipidemic activity (TC) relative to the control group was shown by compounds 6043 (27.5 %), 6047 (27.1 %) and 2439 (25.3 %). The most effective derivatives to increase the HDL-cholesterol levels were: 8402 (67.1 %), 6286 (54.4 %), 6042 (50.6 %).

2. The best results in LDL-cholesterol lowering relative to the control group were shown by derivatives: 8402 (45.0 %), 6043 (42.5 %), 6286 (36.3 %) and 2439 (34.3 %). The most effective hypotriglyceridemic activity was shown by the compounds 2439 (27.9 %), 2486 (26.9 %), 6047 (25.0 %).

3. When assessing the CAI, the most active compounds, relative to the control group, were 8402 (82.1 %), 6049 (69.3 %), 6043 (64.4 %), 2439 (63.2 %), 2486 (60.4 %), 2487 (53.4 %). By the generalized value of lipid metabolism indicators – EI Σ, the best hypolipidemic effect, relative to the control group, had compounds 2439 (87.5 %), 6047 (82.3 %).

4. The results of experimental studies clearly indicate the feasibility and prospects for further search on original lipid-lowering drugs among xanthine derivatives.

The prospect for further research is the study of 7-β-hydroxy-γ-aryloxypropylxanthinyl-8-thioalkane acid derivatives on the ability to enhance a hypolipidemic effect and to influence the values of oxidative stress in various models of hyperlipidemia.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.02.2021
Після доопрацювання / Revised: 17.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2021

Information about authors:
Bilai I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-7574-4093
Romanenko M. I., PhD, DSc, Professor of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4213-7841
Ivanchenko D. H., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9858-2659

Відомості про авторів:
Білай І. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Іванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:
Белай И. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Романенко Н. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Иванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

[1] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., … ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal, 41*(1), 111-188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
[2] Steffens, D., Bramlage, P., Scheeff, C., Kasner, M., Hassanein, A., Friebel, J., & Rauch-Kröhnert, U. (2020). PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes. *Expert Opinion on Biological Therapy, 20*(1), 35-47. https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1677604

[3] Baum, S. J., Toth, P. P., Underberg, J. A., Jellinger, P., Ross, J., & Wilemon, K. (2017). PCSK9 inhibitor access barriers-issues and recommendations: Improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clinical Cardiology, 40*(4), 243-254. https://doi.org/10.1002/clc.22713

[4] Zodda, D., Giammona, R., & Schifilliti, S. (2018). Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy, 6*(1), Article 10. https://doi.org/10.3390/pharmacy6010010

[5] Brozin, D., & Raal, F. J. (2018). Novel approaches to lipid-lowering therapy. *South African Medical Journal, 108*(4), 262-265. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2018.v108i4.13234

[6] Mach, F., Ray, K. K., Wiklund, O., Corsini, A., Catapano, A. L., Bruckert, E., De Backer, G., Hegele, R. A., Hovingh, G. K., Jacobson, T. A., Krauss, R. M., Laufs, U., Leiter, L. A., März, W., Nordestgaard, B. G., Raal, F. J., Roden, M., Santos, R. D., Stein, E. A., Stroes, E. S., … European Atherosclerosis Society Consensus Panel. (2018). Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal, 39*(27), 2526-2539. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182

[7] Toth, P. P., Patti, A. M., Giglio, R. V., Nikolic, D., Castellino, G., Rizzo, M., & Banach, M. (2018). Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *American Journal of Cardiovascular Drugs, 18*(3), 157-173. https://doi.org/10.1007/s40256-017-0259-7

[8] Basu, S., Barawkar, D. A., Ramdas, V., Waman, Y., Patel, M., Panmand, A., Kumar, S., Thorat, S., Bonagiri, R., Jadhav, D., Mukhopadhyay, P., Prasad, V., Reddy, B. S., Goswami, A., Chaturvedi, S., Menon, S., Quraishi, A., Ghosh, I., Dusange, S., Paliwal, S., … Mookhtiar, K. A. (2017). A2B adenosine receptor antagonists: Design, synthesis and biological evaluation of novel xanthine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry, 127*, 986-996. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.007

[9] Mikhalchenko, E. K., Aleksandrova, K. V., Levich, S. V., & Sinchenko, D. M. (2017). Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 10*(1), 14-19. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.1.93430

[10] Mironov, A. N. (Ed.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidance on non-clinical studies of pharmaceuticals. Part one]*. Grif i K. [in Russian].

[11] Ostapenko, A. A. (2012). *Hipolipidemichna aktyvnist novykh pokhidnykh 7-β-hidroksy-γ-(mono- ta dykhlorfenoksy)propilksantyniv pry eksperymentalnii hiperlipidemii*. (Avtoref. dis. … kand. farm. nauk). [Hypolipidemic activity of some derivatives of 7-β-hydroxy-γ-(mono- and dichlorophenoxy)propylxanthines in the experimental hyperlipidemy]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].

[12] European Parliament, & European Council. (2010, October 20). Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance. *Official Journal of the European Union, L 276*, 33-79. http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj

[13] Ivanchenko, D. G., Romanenko, N. I., & Kornienko, V. I. (2018). Synthesis and Antioxidant Activity of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-aryloxyprop-1-yl) theophyllines. *Chemistry of Natural Compounds, 54*(3), 532-534. https://doi.org/10.1007/s10600-018-2397-9

[14] Singh, N., Shreshtha, A. K., Thakur, M. S., & Patra, S. (2018). Xanthine scaffold: scope and potential in drug development. *Heliyon, 4*(10), Article e00829. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00829

[15] Cook, N. R., Mora, S., & Ridker, P. M. (2018). Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *Journal of the American College of Cardiology, 72*(3), 287-296. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.060

[16] Zhu, X., Yang, L., Xu, F., Lin, L., & Zheng, G. (2017). Combination therapy with catechins and caffeine inhibits fat accumulation in 3T3-L1 cells. *Experimental and Therapeutic Medicine, 13*(2), 688-694. https://doi.org/10.3892/etm.2016.3975

[17] Wu, B. N., Kuo, K. K., Chen, Y. H., Chang, C. T., Huang, H. T., Chai, C. Y., Dai, Z. K., & Chen, I. J. (2016). Theophylline-Based KMUP-1 Improves Steatohepatitis via MMP-9/IL-10 and Lipolysis via HSL/p-HSL in Obese Mice. *International Journal of Molecular Sciences, 17*(8), Article 1345. https://doi.org/10.3390/ijms17081345

[18] El-Kalyoubi, S. A., Fayed, E. A., & Abdel-Razek, A. S. (2017). One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: pyrimidodiazepines, lumazines, triazolouracil and xanthines. *Chemistry Central Journal, 11*(1), Article 66. https://doi.org/10.1186/s13065-017-0294-0

[19] Liu, L., Nagai, I., Gao, Y., Matsushima, Y., Kawai, Y., & Sayama, K. (2017). Effects of catechins and caffeine on the development of atherosclerosis in mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 81*(10), 1948-1955. https://doi.org/10.1080/09168451.2017.1364618

УДК 616.24-006.6-085.37
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.216471

Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака лёгкого (обзор литературы)

А. П. Колесник*[A–F], В. В. Михайличенко[A–E]

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

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

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, ингибиторы иммунных контрольных точек, лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 418-425

***E-mail:** oleksiikolesnik@gmail.com

Цель работы – на основании данных научной литературы оценить эффективность применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов клинических исследований лечения НМРЛ ингибиторами иммунных контрольных точек.

Выводы. Наиболее успешно в терапии НМРЛ среди ИКТ показывают себя ингибиторы PD-1/PD-L1, а именно ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб. Их применение значительно увеличивает показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при низком профиле нежелательных явлений. Эти препараты применяют в качестве и второй, и первой линии в лечении НМРЛ. Найдены биомаркеры: уровень экспрессии гена Teff, уровень мутационной нагрузки опухоли (TMB) и уровень экспрессии мРНК интерферона гамма (IFNG), – которые позволяют более точно определить группу пациентов, которые покажут лучший ответ на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1.

Інгібітори імунних контрольних точок у терапії недрібноклітинного раку легені (огляд літератури)

О. П. Колеснік, В. В. Михайличенко

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, інгібітори імунних контрольних точок, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 418-425

Мета роботи – на підставі відомостей наукової літератури оцінити ефективність застосування інгібіторів імунних контрольних точок (ІКТ) у терапії недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).

Матеріали та методи. Здійснили аналіз результатів клінічних досліджень лікування НДРЛ інгібіторами імунних контрольних точок.

Висновки. Найуспішніше в терапії НДРЛ серед ІКТ показують себе інгібітори PD-1/PD-L1, а саме ніволумаб, пембролізумаб та атезолізумаб. Їхнє застосування істотно збільшує показники загальної виживаності та виживаності без прогресування при низькому профілі небажаних явищ. Препарати призначають і як другу, і як першу лінію в лікуванні НДРЛ. Встановлено біомаркери: рівень експресії гена Teff, рівень мутаційного навантаження пухлини (TMB) і рівень експресії мРНК інтерферону гамма (IFNG), – що дають змогу точніше визначити групу пацієнтів, які матимуть кращу відповідь на терапію інгібіторами PD-1 і PD -L1.

Immune checkpoint inhibitors in therapy of non-small cell lung cancer (a review)

O. P. Kolesnik, V. V. Mykhailychenko

Key words: non-small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors, treatment.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 418-425

Aim. Based on scientific literature data, to evaluate the effectiveness of the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. To analyze the results of clinical trials of NSCLC treatment with immune checkpoint inhibitors.

Conclusions. Among the immune checkpoint inhibitors, PD-1/PD-L1 inhibitors, namely Nivolumab, Pembrolizumab and Atezolizumab, are most successful in the treatment of NSCLC. Their use significantly increases overall survival and progression-free survival with a lower profile of adverse events. They are prescribed as both second-line and first-line drugs in the NSCLC therapy. Such biomarkers as Teff gene expression level, tumor mutational load (TMB) level and interferon gamma (IFNG) mRNA expression level have also been identified. They allow to more accurately determine the group of patients who will show the best response to therapy with PD-1/ PD-L1 inhibitors.

Рак легкого (РЛ) – основная причина смерти от рака среди мужчин и вторая ведущая причина смерти от злокачественных новообразований среди женщин во всем мире [31]. В 2012 г. в мире диагностировали 1,8 млн новых случаев заболевания раком легких, 1,6 млн из них умерли в том же году [7].

Один из главных факторов риска развития РЛ – курение. К примеру, в США благодаря десятилетиям инициатив по борьбе с курением удалось добиться снижения смертности от РЛ. С 1990 г. по 2015 г. количество случаев смерти от РЛ среди мужчин снизилось на 45 %, а число случаев смерти среди женщин – на 19 % в период 2002–2015 гг. [28].

Несмотря на прогресс в диагностике и лечении РЛ, количество больных в мире продолжает расти, в основном за счет стран Азии и Восточной Европы, в

которых борьба с курением не достигла такого успеха, как в США.

Важный этап в лечении РЛ – более глубокое понимание механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора [34]. Основываясь на полученных знаниях, разработали множество подходов для борьбы с раком: противоопухолевые вакцины, клеточная терапия, использование цитокинов, моноклональных антител, ингибиторов контрольных точек (ИКТ). В терапии РЛ лучшие результаты показали ИКТ [33].

Цель работы

На основании данных научной литературы оценить эффективность применения ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака легкого.

ИКТ – система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях. Опухолевые клетки могут использовать контрольные точки для предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов, приобретая таким образом устойчивость к действию иммунной системы [2]. К ним относится рецептор programmed cell death 1 (PD-1) и его лиганд PD-L1. PD-1 экспрессируется на Т-клетках, В-клетках и NK-клетках [20]. PD-1 получил свое название от первоначального описания как рецептора, вызывающего гибель клеток Т-клеточной гибридомы [14]. PD-1 имеет два лиганда: лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1; также известный как CD-274, B7-H1), который широко экспрессируется многими соматическими клетками в основном при воздействии провоспалительных цитокинов, и лиганд запрограммированной смерти 2 (PD-L2, также известный как CD-273, B7-DC), который имеет более ограниченную экспрессию в антигенпрезентирующих клетках [1]. Связывание лиганда с рецептором ингибирует Т-клеточный цитотоксический противоопухолевый иммунитет [18,24].

Первые клинические испытания ингибиторов PD-1/PD-L1. Первый препарат-ингибитор PD-1, введенный человеку для исследования влияния на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), – ниволумаб.

Исследование MDX-1106-01 началось в 2006 г. Это многоцентровое исследование, в котором оценивали безопасность, противоопухолевую активность и фармакокинетику. Принимали участие 16 пациентов с резистентным к лечению НМРЛ, аденокарциномой почек, меланомой, раком толстой кишки и раком простаты. Дозировки препарата увеличивали каждые две недели до 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг. Перед повышением дозы ответ опухоли на лечение оценивали по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Объективный опухолевый ответ отмечен у 3 пациентов при дозировке 1 мг/кг (аденокарцинома почек – полный ответ, аденокарцинома почек – частичный ответ, меланома – частичный ответ), у 2 больных – при 3 мг/кг (НМРЛ – частичный ответ, меланома – частичный ответ), у одного – при 10 мг/кг (меланома – частичный ответ). Наиболее часто наблюдали нежелательные явления (НЯ) 1/2 степени. Так, усталость отмечена у 56,3 %, тошнота – у 12,0 %, ксеростомия – у 18,8 % пациентов, принимавших ниволумаб. Это исследование показало, что препарат обладает противоопухолевой активностью и при этом хорошо переносится [30].

Ниволумаб показал обнадеживающие результаты. В 2011 г. проведено крупное испытание KEYNOTE-001, где был изучен новый ингибитор PD-1 – пембролизумаб. Основные цели – оценка безопасности, профиля НЯ и противоопухолевой активности. НЯ отмечены у 351 из 495 пациента (70,9 %), НЯ 3 степени и выше – у 47 из 495 пациентов (9,5 %). Сопряженные с лечением НЯ воспалительного или иммуноопосредованного характера, которые произошли у более чем 2 % пациентов, – реакции, связанные с инфузией (у 15 (3,0 %) пациентов), гипотиреозом (у 34 (6,9 %)), пневмонией (у 18 (3,6 %)). Один (0,2 %) пациент умер от пневмонии. Общая частота ответа (ЧО) составила 19,4 % (95 % ДИ, 16,0–23,2). ЧО у курильщиков составила 22,5 %, а у пациентов, которые никогда не курили сигареты, – 10,3 %. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12 месяцев (95 % ДИ, 9,3–14,7). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 3,7 месяца (95 % ДИ, 2,9–4,1) [9].

Благодаря полученным результатам, уже в 2015 г. FDA (Fud and Drug Administration) утвердила ниволумаб и пембролизумаб для лечения НМРЛ [23,25].

Следующие крупные исследования были направлены на изучение 5-летней выживаемости у больных НМРЛ при лечении ниволумабом в зависимости от дозировки и количества опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1. В исследовании CA209-003 медиана ОВ у пациентов, принимающих ниволумаб, составила 9,9 месяца (95 % ДИ, 7,8–12,4). Лучшие результаты 5-летней выживаемости показали пациенты, у которых более чем 50 % раковых клеток экспрессировали PD-L1 – 43 % (95 % ДИ, 16–68). У пациентов, у которых экспрессия PD-L1 составляла от 1 % до 50 %, и тех, у кого экспрессия составляла менее 1 %, 5-летняя ОВ составила 23 % (95 % ДИ, 10–38) и 20 % (95 % ДИ, 7–38) соответственно (*табл. 1*). У пациентов, которые получали ниволумаб в дозе 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг, 5-летняя ОВ составила 13 % (95 % ДИ, 4–27), 26 % (95 % ДИ, 12–43) и 11 % (95 % ДИ, 4–21) соответственно [10].

Ингибиторы PD-1/PD-L1 в качестве второй линии терапии НМРЛ. После того, как исследования доказали эффективность иммунотерапии у пациентов с НМРЛ, инициированы следующие клинические испытания.

Так, они были направлены на изучение эффективности использования ингибиторов PD-1/PD-L1 в качестве препаратов второй линии в лечении НМРЛ в сравнении с химиотерапией. Иммунотерапия показала более высокую ОВ и ВБП в сравнении с химиотерапией, также она проявила себя как более безопасный метод лечения. Хорошие результаты отмечены во всех группах пациентов: у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ, у пациентов с низким и высоким уровнем экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками [3,4,13,26].

В исследовании CheckMate-017 больных плоскоклеточным НМРЛ разделили на две группы: в первой

Таблица 1. Общая выживаемость у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии раковыми клетками PD-L1

Группы		Все пациенты	По экспрессии PD-L1, %		
			<1	≥1	≥50
Количество		129	30	38	13
1 год	%	42	48	32	43
	95 % ДИ	33–50	28–64	18–48	16–68
2 года	%	25	35	26	43
	95 % ДИ	17–33	18–53	13–42	16–68
3 года	%	18	25	23	43
	95 % ДИ	12–26	10–43	10–38	16–68
5 лет	%	16	20	23	43
	95 % ДИ	10–23	7–38	10–38	16–68

ДИ: доверительный интервал.

пациенты получали ниволумаб, во второй – доцетаксел. Медиана ОВ составила 9,2 месяца (95 % ДИ, 7,3–13,3), медиана ВБП – 3,5 месяца (95 % ДИ, 2,1–4,9) в группе с использованием ниволумаба по сравнении с 6,0 месяца (95 % ДИ, 5,1–7,3) и 2,8 месяца (95 % ДИ, 2,1–3,5) соответственно в группе с использованием доцетаксела. ОВ и ВБП через год составила 42 % (95 % ДИ, 34–50) и 21 % (95 % ДИ, 14–28) в группе ниволумаба; 24 % (95 % ДИ, 17–31) и 6 % (95 % ДИ, 3–12) соответственно – в группе доцетаксела. Частота подтвержденного объективного ответа значительно выше при применении ниволумаба, чем при применении доцетаксела: 20 % (95 % ДИ, 14–28) против 9 % (95 % ДИ, 5–15); p = 0,008. Серьезные НЯ, связанные с лечением, при приеме ниволумаба возникали реже, чем при приеме доцетаксела. В группе ниволумаба у 7 % пациентов отмечены серьезные НЯ любой степени, у 2 % – серьезные НЯ 3 или 4 степени, серьезных НЯ 5 степени не было. В группе доцетаксела у 24 % пациентов наблюдали серьезные НЯ любой степени тяжести, у 19 % – серьезные НЯ 3 или 4 степени, у 2 % – серьезные НЯ 5 степени. Коэффициент риска смерти на 41 % ниже при применении ниволумаба – 0,59; 95 % ДИ, 0,44–0,79; p < 0,001 [4].

Эффективность ниволумаба в сравнении с доцетакселом изучена у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ в исследовании CheckMate-057. Медиана ОВ составила 12,2 месяца (95 % ДИ, 9,7–15,0) для ниволумаба и 9,4 месяца (95 % ДИ, 8,1–10,7) для доцетаксела. Коэффициент риска смерти на 27 % ниже при применении ниволумаба – 0,73, 95 % ДИ, 0,59–0,89, p = 0,002. Годовая ОВ составила 51 % (95 % ДИ, 45–56) и 39 % (95 % ДИ, 33–45) для ниволумаба и доцетаксела соответственно. Общая 18-месячная ОВ составила 39 % (95 % ДИ, 34–45) и 23 % (95 % ДИ, 19–28) для ниволумаба и доцетаксела соответственно. Медиана ВБП и 1-летняя ВБП составляли 2,3 месяца (95 % ДИ, 2,2–3,3) и 19 % (95 % ДИ, 14–23) для ниволумаба 4,2 месяца (95 % ди 3,5–4,9) и 8 % (95 % ди, 5–12) для доцетаксела. Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования заболевания составило 0,92 (95 % ДИ, 0,77–1,10, p = 0,39). НЯ, связанные с лечением, низкой степени тяжести при применении ниволумаба и менее частые (любая степень – 69 %; степень 3–4 – 10 %), чем при применении доцетаксела (любая степень – 88 %; степень тяжести 3–4 – 54 %) [3].

Ниволумаб показал более высокую ОВ и ВБП в сравнении с химиотерапией у пациентов с экспрессией PD-L1 раковыми клетками не менее чем 1 %. При уровнях экспрессии PD-L1 <1 % ниволумаб не показал значительно лучших результатов ОВ и ВБП в сравнении с доцетакселом. Однако он проявил себя как более безопасный препарат второй линии для лечения НМРЛ [3,4].

В исследовании KAYNOTE-010 сравнили эффективность химиотерапии и пембролизумаба, который вводили пациентам в дозировке 2 мг/кг и 10 мг/кг. В общей популяции медиана ОВ и ВБП составила 10,4/12,7 против 8,5 мес. (КР 0,71, 95 % ДИ, 0,58–0,88; p = 0,0008 / КР 0,61, 95 % ДИ, 0,49–0,75; p < 0,0001) и 3,9/4,0 против 4,0 мес. (КР 0,88, 95 % ДИ, 0,74–1,05; p = 0,07 /КР 0,79, 95 % ДИ, 0,66–0,94; p = 0,004) при приеме пембролизумаба в дозировке 2 мг/кг и 10 мг/кг и доцетаксела соответственно. В популяции, где от 50 % опухолевых клеток – экспрессирующие PD-L1, медиана ОВ и ВБП составила 5,0/5,2 против 4,1 мес. (КР 0,59, 95 % ДИ, 0,44–0,78; p = 0,0001 / КР 0,59, 95 % ДИ, 0,45–0,78; p < 0,0001) при приеме пембролизумаба в дозировке 2 мг/кг и 10 мг/кг и доцетаксела соответственно. Связанные с лечением НЯ 3–5 степени отмечены реже при приеме пембролизумаба, чем при применении доцетаксела (43 (13 %) из 339 пациентов, получавших 2 мг/кг, 55 (16 %) из 343 пациентов, получавших 10 мг/кг; 109 (35 %) из 309 больных, получавших доцетаксел). Таким образом, пембролизумаб показал более высокие цифры ОВ и ВБП, чем доцетаксел. Результаты лучше при более высоких дозировке препарата и уровне экспрессии PD-L1 [13].

В еще одном многоцентровом исследовании – ОАК – изучен атезолизумаб, ингибитор PD-L1. Группы пациентов разделены не только по препаратам, но и по уровню экспрессии раковыми клетками PD-L1 (TC1/2/3 – экспрессия от 1 %, TC2/3 – от 5 %, TC3 – от 50 %) и уровню инфильтрации опухоли лимфоцитами (IC1/2/3 – инфильтрация от 1 %, IC2/3 – от 5 %, IC3 – от 50 %). Медиана ОВ представлена в *таблице 2*. Во всех группах при приеме атезолизумаба полный ответ отмечен у 1 % пациентов, частичный ответ – у 12 %, стабилизация заболевания – у 35 %, прогрессирование – у 44 % больных. При приеме доцетаксела полный ответ – у 1 %, частичный ответ – у 13 %, стабилизация заболевания – у 42 %, прогрессирование – у 28 %. В группе TC1/2/3 или IC1/2/3 при приеме атезолизумаба полный ответ наблюдали у 2 % пациентов, частичный ответ – у 16 %, стабилизацию заболевания – у 33 %, прогрессирование – у 42 % больных. При приеме доцетаксела полный ответ – у 1 %, частичный ответ – у 16 %, стабилизация заболевания – у 38 %, прогрессирование – у 27 %. При приеме атезолизумаба наблюдали меньше побочных эффектов, связанных с лечением, чем при приеме доцетаксела, включая явления 3 или 4 степени: 90 (15 %) из 609 пациентов против 247 (43 %) из 578 больных. В этом исследовании более детально показана эффективность терапии атезолизумаба при разном уровне экспрессии раковыми клетками PD-L1. Так, чем выше уровень экспрессии, тем выше эффективность терапии. Но даже при минимальном уровне экспрессии атезолизумаб имел лучшие показатели выживаемости и оказался менее токсичным, чем доцетаксел [26].

Таблица 2. Медиана общей выживаемости в различных группах при лечении атезолизумабом и доцетакселом

Общая выживаемость					
Группы	**n (%)**	**Атезолизумаб**	**Доцетаксел**	**КР (95 % ДИ)**	**p**
Все	850 (100)	13,8 (11,8–15,7)*	9,6 (8,6–11,2)*	0,73 (0,62–0,87)	0,0003
TC3 или IC3	15	20,5 (17,5–NE)*	8,9 (5,6–11,6)*	0,41 (0,27–0,64)	0,0102
TC2/3 или IC2/3	265 (31)	16,3 (13,3–20,1)*	10,8 (8,8–12,7)*	0,67 (0,49–0,90)	0,0080
TC1/2/3 или IC1/2/3	463 (54)	15,7 (12,6–18,0)*	10,3 (8,8–12,0)*	0,74 (0,58–0,93)	0,0001
TC0 и IC0	379 (45)	12,6 (9,6–15,2)*	8,9 (7,7–11,5)*	0,75 (0,62–0,87)	0,0215

n: количество пациентов; **КР:** коэффициент риска; **ДИ:** доверительный интервал; **p:** уровень достоверности; **NE:** не подлежит оценке; *: 95 % ДИ.

Представленные исследования показали, что ингибиторы PD-1/PD-L1 эффективны как препараты второй линии в лечении НМРЛ. Это позволило начать новый этап в их изучении, а именно исследовать эффективность ИКТ как препаратов первой линии в лечении НМРЛ.

Ингибиторы PD-1/PD-L1 в качестве первой линии терапии НМРЛ. На изучение эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 как препаратов первой линии в лечении НМРЛ в сравнении с химиотерапией была направлена группа исследований [6,17,21].

В исследовании KEYNOTE-024 пембролизумаб сравнивали с химиотерапией в группе пациентов, у которых не менее чем 50 % опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. Схему химиотерапии исследователи выбирали из пяти вариантов: карбоплатин + пеметрексед, цисплатин + пеметрексед, карбоплатин + гемцитабин, цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + паклитаксел. 6-месячная ОВ составила 80,2 % (95 % ДИ, 72,9–85,7) в группе пембролизумаба и 72,4 % (95 % ДИ, 64,5–78,9) в группе химиотерапии. КР смерти 0,60; 95 % ДИ, 0,41–0,89; p = 0,005 в пользу иммунотерапии. 6-месячная ВБП составила 62,1 % (95 % ДИ, 53,8–69,4) в группе пембролизумаба и 50,3 % (95 % ДИ, 41,9–58,2) в группе химиотерапии. КР для прогрессирования заболевания или смерти – 0,50; 95 % ДИ, 0,37–0,68; p < 0,001 в пользу иммунотерапии. ЧО составила 44,8 % (95 % ДИ, 36,8–53,0) в группе пембролизумаба и 27,8 % (95 % ДИ, 20,8–35,7) в группе химиотерапии. Связанные с лечением НЯ 3, 4 или 5 степени отмечены у пациентов в группе химиотерапии в 2 раза чаще, чем в группе пембролизумаба (53,3 % против 26,6 %) [21].

В еще одном исследовании пембролизумаба – KEYNOTE-042 – определяли его пользу для различных групп с разным количеством популяций клеток, экспрессирующих PD-L1 (менее 1 %, не менее 20 % и не менее 50 %). ОВ значительно выше в группе пембролизумаба, чем в группе химиотерапии во всех трех группах: PD-L1 ≥50 % КР 0,69, 95 % ДИ, 0,56–0,85; p = 0,0003; PD-L1 ≥20 % КР 0,77, 95 % ДИ, 0,64–0,92; p = 0,0020; PD-L1 ≥1 % КР 0,81, 95 % ДИ, 0,71–0,93; p = 0,0018. Медиана ОВ составила 20,0 месяца (95 % ДИ, 15,4–24,9) для пембролизумаба по сравнению с 12,2 месяца (95 % ДИ, 10,4–14,2) для химиотерапии у группы экспрессии PD-L1 ≥50 %, 17,7 месяца (95 % ДИ, 15,3–22,1) против 13,0 месяца (95 % ДИ, 11,6–15,3) у группы экспрессии PD-L1 ≥20 %, 16,7 месяца (95 % ДИ, 13,9–19,7) против 12,1 месяца (95 % ДИ, 11,3–13,3) у группы экспрессии PD-L1 ≥1 %. Связанные с лечением НЯ 3 степени и выше возникли у 113 (18 %) из 636 пациентов, получавших пембролизумаб, и у 252 (41 %) из 615 больных, получавших химиотерапию [17].

Таким образом, пембролизумаб показал хорошие результаты выживаемости у пациентов, у которых не менее чем 50 % опухолевых клеток экспрессируют PD-L1, в группах больных, где экспрессия была менее 50 %, препарат не показал значительного превосходства над химиотерапией по показателям выживаемости, однако он оказался безопаснее [17,21].

В исследовании CheckMate-026 в качестве препарата первой линии ниволумаб показал себя хуже, чем химиотерапия. Медиана ВБП составила 4,2 месяца (95 % ДИ, 3,0–5,6) в группе ниволумаба и 5,9 месяца (95 % ДИ, 5,4–6,9) в группе химиотерапии (отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти – 1,15; 95 % ДИ, 0,91–1,45; p = 0,25). Медиана ОВ в популяции первичного анализа эффективности составила 14,4 месяца (95 % ДИ, 11,7–17,4) в группе ниволумаба и 13,2 месяца (95 % ДИ, 10,7–17,1) в группе химиотерапии (отношение рисков смерти – 1,02; 95 % ДИ, 0,80–1,30). Важно отметить, что в этом исследовании выдвинута гипотеза об увеличении эффективности иммунотерапии при высоком уровне мутационной нагрузкой опухоли (Tumor mutational burden – TMB). Так, у пациентов с высокой TMB медиана ОВ и ВБП составила 18,0 и 9,7 месяца соответственно, а годовая ОВ составила 67 %. Не найдена взаимосвязь между TMB и уровнем экспрессии опухолевыми клетками PD-L1 [6].

Клиническая ценность TMB при НМРЛ. Для проверки гипотезы об увеличении эффективности иммунотерапии при высоком уровне мутационной нагрузкой опухоли проведено исследование CheckMate 227. В качестве терапии первой линии пациентам назначали либо ниволумаб + ипилумаб (ингибитор CTLA-4), либо химиотерапию. Пациентов поделили на группы с высоким (более 10 мутаций на мегабазу) TMB и низким (менее 10 мутаций на мегабазу). Медиана ВБП в группе с высоким TMB составила 7,2 месяца (95 % ДИ, 5,5–13,2) при лечении ниволумабом + ипилумабом по сравнению с 5,5 месяца (95 % ДИ, 4,4–5,8) при лечении химиотерапией (КР 0,58; 97,5 % ДИ, 0,41–0,81; p < 0,001). В группе с низким TMB медиана ВБП составила 3,2 месяца (95 % ДИ, 2,7–4,3) при приеме ниволумаб + ипилимумаб и 5,5 месяца (95 % ДИ, 4,3–5,6) при химиотерапии (КР 1,07; 95 % ДИ, 0,84–1,35). В этом исследовании оценивали также эффективность назначения только ниволумаба в сравнении с химиотерапией при TMB более чем 13 мутаций на мегабазу. Медиана ВБП составила 4,2 месяца (95 % ДИ, 2,7–8,3) с ниволумабом и 5,6 месяца (95 % ДИ, 4,5–7,0) с химиотерапией (КР 0,95; 97,5 % ДИ, 0,61–1,48; p = 0,78). Это исследование показало, что комбинированная иммунотерапия при высоком TMB показывает лучшие результаты ВБП, чем химиотерапия

Таблица 3. Показатели выживаемости при лечении плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ комбинациями с пембролизумабом и плацебо

Плоскоклеточный НМРЛ			
Группа	Годовая общая выживаемость		КР (95 % ДИ)
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
<1	64,2	43,3	0,61 (0,38–0,98)
≥1	65,9	50,0	0,57 (0,36–0,90)
≥50	63,4	51,0	0,64 (0,37–1,10)
Группа	Выживаемость без прогрессирования		КР (95 % ДИ)
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
<1	6,3	5,3	0,68 (0,47–0,98)
≥1	7,2	5,2	0,56 (0,39–0,80)
≥50	8,0	4,2	0,37 (0,24–0,58)
Неплоскоклеточный НМРЛ			
Группы	Годовая общая выживаемость		КР (95 % ДИ)
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
<1	61,7	52,2	0,59 (0,38–0,92)
≥1	71,5	50,9	0,55 (0,34–0,90
≥50	73,0	48,1	0,42 (0,26–0,68)
Группы	Годовая выживаемость без прогрессирования		95 % ДИ
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
Все	34,1	17,3	28,8–39,5 и 12,0–23,5

КР: коэффициент риска; **ДИ:** доверительный интервал.

или только ниволумаб. Эти результаты позволяют рассматривать ТМВ как новый биомаркер эффективности терапии НМРЛ иммунотерапией [11].

Эффективность комбинирования ИКТ с химиотерапией в роли терапии первой линии НМРЛ в сравнении с химиотерапией. Для повышения эффективности терапии ИКТ в качестве препаратов первой линии проведены исследования с комбинированием иммунотерапии и химиотерапии. Комбинация иммунотерапии и химиотерапии показала хороший результат выживаемости в группах пациентов с различным уровнем экспрессии PD-1L, но возросла частота НЯ [8,19,29].

Проведено несколько исследований эффективности комбинирования пембролизумаба с химиотерапией в сравнении комбинации плацебо с химиотерапией в лечении плоскоклеточного (KEYNOTE-407) и неплоскоклеточного (KEYNOTE-189) НМРЛ в качестве терапии первой линии. Показатели ОВ и ВБП в подгруппах пациентов с различным уровнем экспрессии PD-L1 при лечении плоскоклеточного НМРЛ и неплоскоклеточного НМРЛ, а также ЧО и побочных эффектов представлены в *таблице 3* [8,19].

ЧО при лечении плоскоклеточного НМРЛ выше при комбинации иммунотерапии с химиотерапией. ЧО составила 57,9 % (95 % ДИ, 51,9–63,8) в группе комбинации пембролизумаба и 38,4 % (95 % ДИ, 32,7–44,4) в группе плацебо при лечении плоскоклеточного НМРЛ. НЯ 3 степени и выше наблюдали у 69,8 % пациентов в группе комбинации пембролизумаба, у 68,2 % больных в группе комбинации плацебо [19].

ЧО при лечении неплоскоклеточного НМРЛ составила 47,6 % (95 % ДИ, 42,6–52,5) в группе комбинации пембролизумаба и 18,9 % (95 % ДИ, 13,8–25,0) в группе комбинации плацебо. НЯ 3 степени и выше отмечены у 67,2 % пациентов в группе комбинации пембролизумаба, у 65,8 % больных в группе комбинации плацебо [8].

Эти исследования показали улучшения и ОВ, и ВБП при добавлении пембролизумаба к химиотерапии, частота НЯ почти не увеличилась [8,19].

В исследовании IMpower150 в качестве терапии первой линии неплоскоклеточного НМРЛ комбинировали атезолизумаб и бевацизумаб (ингибирует связывание фактора роста сосудистого эндотелия с его рецепторами, Flt-1 и KDR на поверхности эндотелиальных клеток), карбоплатин и паклитаксел. Медиана ОВ значительно выше в группе атезолизумаб + бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел (АБКП), чем в группе бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел (БКП): 19,2 месяца против 14,7 месяца; КР 0,78; 95 % ДИ, 0,64–0,96; p = 0,02. Медиана ВБП составила 8,3 месяца против 6,8 месяца; КР 0,62; 95 % ДИ, 0,52–0,74; p < 0,001. В зависимости от уровня экспрессии опухолевыми клетками PD-L1 медиана ВБП составила 12,6 месяца против 6,8 месяца (КР 0,39; 95 % ДИ 0,25–0,60) у групп с уровнем экспрессии PD-L1 ≥50 %; 11,0 против 6,8 месяца (КР 0,50; 95 % ДИ, 0,39–0,64) при PD-L1 ≥1 %; 8,3 против 6,6 месяца (КР 0,56; 95 % ДИ, 0,41–0,77) при PD-L1 1–49 %; 7,1 против 6,9 месяца (КР 0,77; 95 % ДИ, 0,610,99) при PD-L1 <1 %. ЧО составила 63,5 % в группе АБКП и 48,0 % в группе БКП. В этом исследовании как биомаркер использовали определение уровня экспрессии гена Teff (effector T-cell gene). Сформировали две группы: с высоким и низким уровнем экспрессии гена Teff. Медиана ВБП в группе с высоким уровнем экспрессии гена Teff составила 11,3 месяца при приеме АБКП и 6,8 месяца при приеме БКП (КР 0,51; 95 % ДИ, 0,38–0,68), в группе с низким уровнем экспрессии гена Teff медиана ВБП составила 7,3 при приеме АБКП и 7,0 при приеме БКП (КР 0,76; 95 % ДИ, 0,60–0,96). Исследование показало, что добавление атезолизумаба к схеме бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел увеличивает выживаемость во всех группах. Показано, что как биомаркер можно использовать уровень экспрессии гена Teff [30].

Биомаркеры. Продолжается поиск новых биомаркеров для более точного определения групп пациентов, которые покажут высокую частоту ответа при лечении ингибиторами PD-1/PD-L1. Сейчас в качестве биомаркера используют определение уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками, однако этот метод ограничен и имеет невысокую точность; большую значимость для использования в терапии ингибиторов PD-1/PD-L1 имеет поиск альтернативных биомаркеров [27].

В исследовании IMpower150 показано, что с этой целью можно использовать уровень экспрессии гена Teff, а в исследованиях CheckMate-026 и CheckMate-227 обнаружено и подтверждено, что в роли биомаркера можно использовать ТМВ [6,11,29].

Как биомаркер показала себя мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) IFNG – гена, кодирующего IFN-γ, который регулирует уровень экспрессии PD-L1. В исследовании больных НМРЛ, принимавших ниволумаб, поделили на группы с низкой и высокой экспрессией мРНК IFNG. Медиана ОВ у группы пациентов с низкой экспрессией мРНК IFNG в сравнении с группой высокой экспрессии мРНК IFNG составила 4,9 месяца (95 % ДИ, 0,5–8,7) и 10,2 (95 % ДИ, 0,8 – не достигнуто), КР смерти – 4,10; 95 % ДИ, 0,80–20,83. Медиана ВБП составила 2 месяца (95 % ДИ, 0,5–3,1) и

5,1 (95 % ДИ, 1,4–15,2) месяца для пациентов с низким и высоким мРНК IFNG соответственно (p = 0,0124), КР для прогрессирования заболевания – 6,66; 95 % ДИ, 1,20–36,79; p = 0,0297 [15].

При отсутствии в опухолевом микроокружении IFN-γ экспрессию PD-L1 регулирует CKLF-подобный трансмембранный домен MARVEL, содержащий белки 6 и 4 (CMTM6 и CMTM4). CMTM6 – трансмембранный белок, который связывается с PD-L1 на поверхности клетки и защищает его от лизосомальной деградации. Для этой функции CMTM6 взаимодействует со своим ближайшим членом семейства CMTM4. В настоящее время проводится клиническая разработка препарата, ингибирующего CMTM4/CMTM6 [5,16].

Применение ингибиторов PD-1/PD-L1 у определенных групп населения. Понимание эффективности и безопасности использования ингибиторов PD-1/PD-L1 в определенных группах населения крайне важно. Последние исследования, в основном ретроспективные, показывают: ингибиторы ИКТ можно назначать пожилым людям, но стоит опасаться иммунных НЯ [22]; эти препараты можно назначать пациентам с аутоиммунными расстройствами, особенно тем, кто не принимает иммуносупресивную терапию, но значительно возрастает риск развития иммунных НЯ [21]. Применение ингибиторов PD-1/PD-L1 показывает противоречивые результаты у пациентов с метастазами в мозг [31]. У больных ВИЧ ингибиторы PD-1/PD-L1 не оказывает отрицательного воздействия на вирусную нагрузку и количество клеток CD4 [12,32].

Выводы

1. Ингибиторы PD-1/PD-L1 показали хорошие результаты в лечении НМРЛ в сравнении с химиотерапией как препараты второй линии. В качестве препаратов первой линии в лечении НМРЛ ингибиторы PD-1/PD-L1 также показали свое преимущество перед химиотерапией. В попытках усиления эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 были удачные примеры комбинаций химиотерапии и иммунотерапии, что значительно увеличило их эффективность, однако возросла частота НЯ.

2. Для более точного определения групп пациентов, у которых будет лучший ответ на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1, найдены новые биомаркеры: мРНК IFNG, Teff, TMB.

Перспективы дальнейших исследований. Ингибиторы контрольных точек показали превосходные клинические результаты, но актуальным остается вопрос эффективности этих препаратов у определенных групп населения: у пожилых людей, пациентов с аутоиммунными заболеваниями, больных ВИЧ. Необходимо оценить эффективность ингибиторов в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии при комбинации с лучевыми и хирургическими методами лечения. Помимо этого, несмотря на установление новых биомаркеров, вопрос о подборе подходящих пациентов для иммунотерапии остается открытым, в чем поможет дальнейший поиск новых биомаркеров.

Конфликт интересов: отсутствует.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2020
Після доопрацювання / Revised: 08.12.2020
Прийнято до друку / Accepted: 15.12.2020

Сведения об авторах:
Колесник А. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Михайличенко В. В., студент, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:
Колесник О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Михайличенко В. В., студент, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:
Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Mykhailychenko V. V., Student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

[1] Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer / S. H. Baumeister, G. J. Freeman, G. Dranoff, A. H. Sharpe. *Annual Review of Immunology*. 2016. Vol. 34. P. 539-573. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049
[2] Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») / А. В. Боголюбова, Г. А. Ефимов, М. С. Друцкая, С. А. Недоспасов. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17. № 5. С. 395-406. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-395-406
[3] Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer / H. Borghaei et al. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. Issue 17. P. 1627-1639. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643
[4] Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer / J. Brahmer et al. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. Issue 2. P. 123-135. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627
[5] CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity / M. L. Burr et al. *Nature*. 2017. Vol. 549. Issue 7670. P. 101-105. https://doi.org/10.1038/nature23643
[6] First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer / D. P. Carbone et al. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376. Issue 25. P. 2415-2426. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493
[7] The epidemiology of lung cancer / P. M. de Groot, C. C. Wu, B. W. Carter, R. F. Munden. *Translational Lung Cancer Research*. 2018. Vol. 7. Issue 3. P. 220-233. https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06
[8] Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer / L. Gandhi et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378. Issue 22. P. 2078-2092. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005
[9] Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer / E. B. Garon et al. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372. Issue 21. P. 2018-2028. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824
[10] Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study / S. Gettinger et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36. Issue 17. P. 1675-1684. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0412
[11] Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden / M. D. Hellmann et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378. Issue 22. P. 2093-2104. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946
[12] Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors / L. Hendriks et al. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. Vol. 14. Issue 7. P. 1244-1254. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.009
[13] Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial / R. S. Herbst et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10027. P. 1540-1550. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7

[14] Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death / Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, T. Honjo. *The EMBO journal*. Vol. 11. Issue 11. P. 3887-3895.
[15] Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients / N. Karachaliou et al. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018. Vol. 10. P. 1-23. https://doi.org/10.1177/1758834017749748
[16] Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators / R. Mezzadra et al. *Nature*. 2017. Vol. 549. Issue 7670. P. 106-110. https://doi.org/10.1038/nature23669
[17] Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial / T. S. K. Mok et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 393. Issue 10183. P. 1819-1830. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7
[18] Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012. Vol. 12. Issue 4. P. 252-264. https://doi.org/10.1038/nrc3239
[19] Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer / L. Paz-Ares et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 379. Issue 21. P. 2040-2051. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865
[20] Quezada S. A., Peggs K. S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British Journal of Cancer*. 2013. Vol. 108. Issue 8. P. 1560-1565. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.117
[21] Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer / M. Reck et al. *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375. Issue 19. P. 1823-1833. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774
[22] Is There Room for Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Who Have NSCLC With Autoimmune Diseases? / J. Remon, L. Hendriks, S. Aspeslagh, B. Besse. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. Vol. 14. Issue 10. P. 1701-1703. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.004
[23] Remon J., Vilariño N., Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treatment Reviews*. 2018. Vol. 64. P. 21-29. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.002
[24] Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discovery*. 2015. Vol. 5. Issue 9. P. 915-919. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0563
[25] Ribas A., Wolchok J. D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018. Vol. 359. Issue 6382. P. 1350-1355. https://doi.org/10.1126/science.aar4060
[26] Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial / A. Rittmeyer et al. *The Lancet*. 2017. Vol. 389. Issue 10066. P. 255-265. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X
[27] Sacher A. G., Gandhi L. Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncology*. 2016. Vol. 2. Issue 9. P. 1217-1222. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0639
[28] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. Issue 1. P. 7-30. https://doi.org/10.3322/caac.21442
[29] Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC / M. A. Socinski et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378. Issue 24. P. 2288-2301. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948
[30] Safety and antitumor activity of biweekly MDX-1106 (Anti-PD-1, BMS-936558/ONO-4538) in patients with advanced refractory malignancies / M. Sznol el al. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. Issue 15. P. 2506-2506. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2506
[31] Torre L. A., Siegel R. L., Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Lung Cancer and Personalized Medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology* / eds. A. Ahmad, S. Gadgeel. Springer, Cham, 2016. Vol. 893. P. 1-19. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1
[32] Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer – A Phase 1 Study / T. S. Uldrick et al. *JAMA Oncology*. 2019. Vol. 5. Issue 9. P. 1332-1339. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2244
[33] Ventola C. L. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. *P & T*. 2017. Vol. 42. Issue 6. P. 375-383.
[34] Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies / D. S. Vinay et al. *Seminars in Cancer Biology*. 2015. Vol. 35. P. S185-S198. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004

References

[1] Baumeister, S. H., Freeman, G. J., Dranoff, G., & Sharpe, A. H. (2016). Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annual Review of Immunology, 34*, 539-573. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049
[2] Bogolyubova, A. V., Efimov, G. A., Drutskaya, M. S., & Nedospasov, S. A. (2015). Immunoterapiya opukholei, osnovannaya na blokirovke immunologicheskikh kontrol'nykh «tochek» («chekpointov») [Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints]. *Meditsinskaya immunologiya, 17*(5), 395-406. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-395-406 [in Russian].
[3] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., Chow, L. Q., Vokes, E. E., Felip, E., Holgado, E., Barlesi, F., Kohlhäufl, M., Arrieta, O., Burgio, M. A., Fayette, J., Lena, H., Poddubskaya, E., Gerber, D. E., Gettinger, S. N., Rudin, C. M., … Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine, 373*(17), 1627-1639. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643
[4] Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Arén Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., Paz-Ares, L., … Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine, 373*(2), 123-135. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627
[5] Burr, M. L., Sparbier, C. E., Chan, Y. C., Williamson, J. C., Woods, K., Beavis, P. A., Lam, E., Henderson, M. A., Bell, C. C., Stolzenburg, S., Gilan, O., Bloor, S., Noori, T., Morgens, D. W., Bassik, M. C., Neeson, P. J., Behren, A., Darcy, P. K., Dawson, S. J., Voskoboinik, I., … Dawson, M. A. (2017). CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity. *Nature, 549*(7670), 101-105. https://doi.org/10.1038/nature23643
[6] Carbone, D. P., Reck, M., Paz-Ares, L., Creelan, B., Horn, L., Steins, M., Felip, E., van den Heuvel, M. M., Ciuleanu, T. E., Badin, F., Ready, N., Hiltermann, T., Nair, S., Juergens, R., Peters, S., Minenza, E., Wrangle, J. M., Rodriguez-Abreu, D., Borghaei, H., Blumenschein, G. R., Jr., … CheckMate 026 Investigators. (2017). First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine, 376*(25), 2415-2426. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493
[7] de Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer. *Translational Lung Cancer Research, 7*(3), 220-233. https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06
[8] Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., Domine, M., Clingan, P., Hochmair, M. J., Powell, S. F., Cheng, S. Y., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Boyer, M., Rubio-Viqueira, B., … KEYNOTE-189 Investigators. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine, 378*(22), 2078-2092. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005
[9] Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., Patnaik, A., Aggarwal, C., Gubens, M., Horn, L., Carcereny, E., Ahn, M. J., Felip, E., Lee, J. S., Hellmann, M. D., Hamid, O., Goldman, J. W., Soria, J. C., Dolled-Filhart, M., Rutledge, R. Z., … KEYNOTE-001 Investigators. (2015). Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine, 372*(21), 2018-2028. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824
[10] Gettinger, S., Horn, L., Jackman, D., Spigel, D., Antonia, S., Hellmann, M., Powderly, J., Heist, R., Sequist, L. V., Smith, D. C., Leming, P., Geese, W. J., Yoon, D., Li, A., & Brahmer, J. (2018). Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *Journal of Clinical Oncology, 36*(17), 1675-1684. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0412
[11] Hellmann, M. D., Ciuleanu, T. E., Pluzanski, A., Lee, J. S., Otterson, G. A., Audigier-Valette, C., Minenza, E., Linardou, H., Burgers, S., Salman, P., Borghaei, H., Ramalingam, S. S., Brahmer, J., Reck, M., O'Byrne, K. J., Geese, W. J., Green, G., Chang, H., Szustakowski, J., Bhagavatheeswaran, P., … Paz-Ares, L. (2018). Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *The New England Journal of Medicine, 378*(22), 2093-2104. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946
[12] Hendriks, L., Henon, C., Auclin, E., Mezquita, L., Ferrara, R., Audigier-Valette, C., Mazieres, J., Lefebvre, C., Rabeau, A., Le Moulec, S., Cousin, S., Duchemann, B., le Pechoux, C., Botticella, A., Ammari, S., Gazzah, A., Caramella, C., Adam, J., Lechapt, E., Planchard, D., … Besse, B. (2019). Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology, 14*(7), 1244-1254. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.009
[13] Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. -W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. -Y., Molina, J., Kim, J. -H., Arvis, C. D., Ahn, M. -J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G., Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., & Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab

versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet, 387*(10027), 1540-1550. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7

[14] Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal, 11*(11), 3887-3895.

[15] Karachaliou, N., Gonzalez-Cao, M., Crespo, G., Drozdowskyj, A., Aldeguer, E., Gimenez-Capitan, A., Teixido, C., Molina-Vila, M. A., Viteri, S., De Los Llanos Gil, M., Algarra, S. M., Perez-Ruiz, E., Marquez-Rodas, I., Rodriguez-Abreu, D., Blanco, R., Puertolas, T., Royo, M. A., & Rosell, R. (2018). Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients. *Therapeutic Advances in Medical Oncology, 10*, 1-23. https://doi.org/10.1177/1758834017749748

[16] Mezzadra, R., Sun, C., Jae, L. T., Gomez-Eerland, R., de Vries, E., Wu, W., Logtenberg, M., Slagter, M., Rozeman, E. A., Hofland, I., Broeks, A., Horlings, H. M., Wessels, L., Blank, C. U., Xiao, Y., Heck, A., Borst, J., Brummelkamp, T. R., & Schumacher, T. (2017). Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators. *Nature, 549*(7670), 106-110. https://doi.org/10.1038/nature23669

[17] Mok, T. S. K., Wu, Y. -L., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Cho, B. C., Turna, H. Z., Castro, G., Srimuninnimit, V., Laktionov, K. K., Bondarenko, I., Kubota, K., Lubiniecki, G. M., Zhang, J., Kush, D., Lopes, G., & KEYNOTE-042 Investigators. (2019). Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet, 393*(10183), 1819-1830. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7

[18] Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer, 12*(4), 252-264. https://doi.org/10.1038/nrc3239

[19] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., Hermes, B., Çay Şenler, F., Csőszi, T., Fülöp, A., Rodríguez-Cid, J., Wilson, J., Sugawara, S., Kato, T., Lee, K. H., Cheng, Y., Novello, S., Halmos, B., Li, X., Lubiniecki, G. M., … KEYNOTE-407 Investigators. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine, 379*(21), 2040-2051. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865

[20] Quezada, S. A., & Peggs, K. S. (2013). Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British Journal of Cancer, 108*(8), 1560-1565. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.117

[21] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M. A., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Rangwala, R., Brahmer, J. R., & KEYNOTE-024 Investigators. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine, 375*(19), 1823-1833. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774

[22] Remon, J., Hendriks, L., Aspeslagh, S., & Besse, B. (2019). Is There Room for Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Who Have NSCLC With Autoimmune Diseases? *Journal of Thoracic Oncology, 14*(10), 1701-1703. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.004

[23] Remon, J., Vilariño, N., & Reguart, N. (2018). Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treatment Reviews, 64*, 21-29. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.002

[24] Ribas, A. (2015). Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discovery, 5*(9), 915-919. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0563

[25] Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science, 359*(6382), 1350-1355. https://doi.org/10.1126/science.aar4060

[26] Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., Gadgeel, S. M., Hida, T., Kowalski, D. M., Dols, M. C., Cortinovis, D. L., Leach, J., Polikoff, J., Barrios, C., Kabbinavar, F., Frontera, O. A., De Marinis, F., Turna, H., Lee, J. -S., & Ballinger, M. (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet, 389*(10066), 255-265. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X

[27] Sacher, A. G., & Gandhi, L. (2016). Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncology, 2*(9), 1217-1222. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0639

[28] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68*(1), 7-30. https://doi.org/10.3322/caac.21442

[29] Socinski, M. A., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., Rodríguez-Abreu, D., Moro-Sibilot, D., Thomas, C. A., Barlesi, F., Finley, G., Kelsch, C., Lee, A., Coleman, S., Deng, Y., Shen, Y., Kowanetz, M., Lopez-Chavez, A., Sandler, A., Reck, M., … IMpower150 Study Group. (2018). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England Journal of Medicine, 378*(24), 2288-2301. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948

[30] Sznol, M., Powderly, J. D., Smith, D. C., Brahmer, J. R., Drake, C. G., McDermott, D. F., Lawrence, D. P., Wolchok, J. D., Topalian, S. L., & Lowy, I. (2010). Safety and antitumor activity of biweekly MDX-1106 (Anti-PD-1, BMS-936558/ONO-4538) in patients with advanced refractory malignancies. *Journal of Clinical Oncology, 28*(15), 2506-2506. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2506

[31] Torre, L. A., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2016). Lung Cancer Statistics. In A. Ahmad & S. Gadgeel (Eds.), *Lung Cancer and Personalized Medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 893, pp. 1-19). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1

[32] Uldrick, T. S., Gonçalves, P. H., Abdul-Hay, M., Claeys, A. J., Emu, B., Ernstoff, M. S., Fling, S. P., Fong, L., Kaiser, J. C., Lacroix, A. M., Lee, S. Y., Lundgren, L. M., Lurain, K., Parsons, C. H., Peeramsetti, S., Ramaswami, R., Sharon, E., Sznol, M., Wang, C. J., Yarchoan, R., … Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)-12 Study Team. (2019). Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer – A Phase 1 Study. *JAMA Oncology, 5*(9), 1332-1339. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2244

[33] Ventola, C. L. (2017). Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. *P & T, 42*(6), 375-383.

[34] Vinay, D. S., Ryan, E. P., Pawelec, G., Talib, W. H., Stagg, J., Elkord, E., Lichtor, T., Decker, W. K., Whelan, R. L., Kumara, H., Signori, E., Honoki, K., Georgakilas, A. G., Amin, A., Helferich, W. G., Boosani, C. S., Guha, G., Ciriolo, M. R., Chen, S., Mohammed, S. I., … Kwon, B. S. (2015). Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in Cancer Biology, 35*, S185-S198. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004

УДК 615.8:616.155.392-036.1-053.2
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.215664

Аналіз особливостей застосування фізичної терапії в дітей із гострим лімфобластним лейкозом (огляд літератури)

О. А. Бас*[1,A–F], Н. О. Івасик[2,A–F], О. І. Тиравська[1,A,F], А. М. Герцик[3,A]

[1]Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна, [2]Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, Україна, [3]Український католицький університет, м. Львів, 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: фізична терапія, гострий лімфобластний лейкоз, втома, фізична активність, діти.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 426-435

***E-mail:** bas.olichka@gmail.com

Мета роботи – теоретичний аналіз застосування засобів фізичної терапії при гострому лімфобластному лейкозі в дітей.

Проблема відновлення здоров'я дітей із гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) зумовлена підвищенням частоти захворюваності на рак, тривалістю спеціального лікування та розвитком ускладнень і супутніх захворювань.

Основні скарги – втома, біль, м'язова слабкість, зниження рухливості та витривалості, депресія, тривожність, мінливість настрою. З однаковою частотою діагностують патології опорно-рухового апарату, шлунково-кишкового тракту й ендокринної системи.

Основним очікуваним лікувальним ефектом у дитячій онкології варто вважати не тільки клінічне одужання хворих, але й повернення їх до попереднього соціального становища в сім'ї, школі та спільноті, відновлення фізичного, психологічного та соціального здоров'я. Проблему фізичної терапії дітей із гострим лімфобластним лейкозом досліджували багато вчених. За результатами аналізу фахової літератури, з'ясували: фізичні вправи зменшують пов'язану з пухлинним процесом утому, поліпшуючи функціональну здатність організму, посилюють метаболізм. Виявили позитивний вплив фізичних вправ на силу м'язів і гнучкість, однак опубліковано неоднозначні висновки різних авторів щодо впливу вправ на кардіореспіраторні показники під час підтримувальної терапії в дітей із ГЛЛ, які мають ракову втому.

Висновки. Важливий напрям фізичної терапії в онкології – використання дозованих фізичних навантажень, що, на думку багатьох дослідників, підвищує ефективність лікування. Останнім часом домінує думка, що регулярні фізичні навантаження безпечні та можуть мати потенційні переваги для опорно-рухового апарату, серцево-судинної, дихальної та імунної систем педіатричних хворих на гематологічне захворювання.

Key words: physical therapy, acute lymphoblastic leukemia, fatigue, physical activity, children.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 426-435

Analysis of physical therapy application in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review)

O. A. Bas, N. O. Ivasyk, O. I. Tyravska, A. M. Hertsyk

The aim – theoretical review of the use of physical therapy in children with acute lymphoblastic leukemia.

The problem of restoring the health of children with acute lymphoblastic leukemia (GLL) is due to the increased incidence of cancer, the duration of special treatment and the development of complications and comorbidities.

The main complaints are fatigue, pain, muscle weakness, decreased mobility and endurance, depression, anxiety, mood swings. Pathology of the musculoskeletal system, gastrointestinal tract and endocrine system occur with equal frequency.

Today, the main expected therapeutic effect in pediatric oncology should be considered not only the clinical recovery of patients, but also their return to the previous social position in the family, school and community, the restoration of physical, psychological and social health. The problem of physical therapy of children with acute lymphoblastic leukemia was studied by many scientists. According to the literature, physical exercises reduce the fatigue associated with the tumor process, improving the functional capacity of the body and increasing metabolism. There is a positive effect of exercise on muscle strength and flexibility, but there are ambiguous conclusions from different authors on the effect of exercise on cardio-respiratory function in the course of maintenance therapy in children with GLL who have cancer fatigue.

Conclusions. An important area of physical therapy in oncology is the use of dosed physical activity, which, according to many researchers, increases the effectiveness of treatment. Recently, the prevailing opinion is that regular physical activity is safe and can have potential benefits for the musculoskeletal, cardiovascular, respiratory and immune systems of pediatric patients with hematological diseases.

Анализ особенностей применения физической терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы)

О. А. Бас, Н. О. Ивасык, О. И. Тыравская, А. М. Герцик

Цель работы – теоретический анализ применения средств физической терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей.

Проблема восстановления здоровья детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) обусловлена повышением частоты заболеваемости раком, продолжительностью специального лечения и развитием осложнений и сопутствующих заболеваний.

Основные жалобы – усталость, боль, мышечная слабость, снижение подвижности и выносливости, депрессия, тревожность, изменчивость настроения. С одинаковой частотой диагностируют патологии опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы. Основным ожидаемым лечебным эффектом в детской онкологии следует считать не только клиническое выздоровление больных, но и возвращение их к предыдущему социальному положению в семье, школе и сообществе, восстановление физического, психологического и социального здоровья. Проблемой физической терапии детей с острым лимфобластным лейкозом занимались множество ученых. По результатам анализа научной литературы, физические упражнения уменьшают связанное с опухолевым процессом утомление, улучшая функциональную способность организма, усиливая метаболизм. Отмечено положительное влияние физических упражнений на силу мышц и гибкость, однако опубликованы неоднозначные выводы различных авторов о влиянии упражнений на кардио-респираторную функцию при поддерживающей терапии у детей с ОЛЛ, имеющими раковую усталость.

Выводы. Важное направление физической терапии в онкологии – использование дозированных физических нагрузок, что, по мнению многих исследователей, повышает эффективность лечения. В последнее время доминирует мнение, что регулярные физические нагрузки безопасны и могут иметь потенциальные преимущества для опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем у педиатрических больных с гематологическим заболеванием.

Ключевые слова: физическая терапия, острый лимфобластный лейкоз, усталость, физическая активность, дети.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 426-435

Проблема відновлення здоров'я дітей із гострими лейкозами (ГЛ) зумовлена підвищенням частоти захворюваності на рак, тривалістю спеціального лікування та розвитком ускладнень і супутніх захворювань [18,42]. Багаторазові госпіталізації, часті та болючі маніпуляції, застосування токсичних ліків, що складно переносяться, тривале амбулаторне лікування порушують становлення соціального досвіду дитини, «виривають» її з нормального освітнього процесу, що призводить до соціальної дезадаптації [43].

Під час лікування дітей із ГЛ необхідні виявлення та корекція порушень (фізичного розвитку дитини, функціонування кісткової, серцево-судинної, дихальної, ендокринної, імунної систем), що виникають у процесі терапії та у віддалені терміни після її завершення. Під лікуванням у дитячій онкології слід розуміти не тільки клінічне одужання хворих, але й повернення їх до попереднього соціального становища в сім'ї, школі та спільноті, відновлення фізичного, психологічного та соціального здоров'я [40]. Тому виникає питання застосування фізичної терапії на всіх етапах спеціального лікування, а також після його завершення.

Проблему фізичної терапії дітей із гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) досліджували такі вчені, як: О. А. Загоскіна, Н. В. Лагунова, Н. Н. Каладзе, О. М. Мельцева, О. В. Жуковська, І. В. Ткаченко, Г. А. Шаповалова, C. H. Yeh, L. Knips, H. Alias, F. Baumann, E. Cortés-Reyes, M. C. Hoffman, Y. Zhou, K. Wolin, A. J. Esbenshade, T. T. Huang, N. Kurpiers, M. J. Wright, J. L. Green, A. Patti, C. Simioni, M. D. Muratt тощо [1–43]. Деякі з них досліджували санаторно-курортну реабілітацію дітей із гострими лейкозами, інші автори показали, що програма лікувальної фізкультури для дітей із ГЛЛ можлива в лікарні та вдома протягом перших чотирьох етапів медикаментозного лікування (індукція, консолідація, реіндукція, профілактика нейролейкемії, підтримувальна терапія). Доведено, що фізичні вправи зменшують пов'язану з пухлинним процесом утому, поліпшуючи функціональні можливості організму, посилюють метаболізм. Фізичні вправи сприяють кращому функціонуванню кровообігу, в результаті чого поліпшується робота органів, сила м'язів, настрій. [18,22,43]. Але нині необхідно продовжувати дослідження в цій галузі для обґрунтування та підтвердження доцільності впровадження фізичної терапії для дітей із ГЛЛ під час та після завершення спеціальної терапії.

Мета роботи

Теоретичний аналіз застосування засобів фізичної терапії при гострому лімфобластному лейкозі в дітей.

Матеріали і методи дослідження

Протягом роботи застосовували загальнонаукові методи дослідження: аналізу, осмислення та узагальнення, синтезу, порівняння, абстрагування.

Результати

Гострий лімфобластний лейкоз – пухлинне захворювання, коли злоякісна клональна проліферація лімфоїдних клітин-попередників (бластів) супроводжується витісненням і пригніченням нормального гемопоезу та порушенням функції лімфоїдної системи. Ця форма лейкозу – найпоширеніша пухлина дитячого віку [39]. Лікування гострих лейкозів передбачає хіміотерапію, променеву терапію та хірургічні втручання, що постійно вдосконалюються, підвищуючи виживаність пацієнтів із кожним встановленим діагнозом [7,31].

Разом з успіхами онкопедіатрії в останні роки реєструють більше випадків розвитку пізніх ускладнень лікування (в онкологічній практиці як пізні ефекти протипухлинної терапії), що виявляються як порушення основних функцій організму дитини (кровообігу, дихання, травлення, сечовиділення, обміну речовин, внутрішньої секреції, психічних і сенсорних функцій, імунітету) [43].

Незважаючи на досягнення медикаментозного лікування, кожна дитина відчуває різні зміни фізичного та психоемоційного стану під час і після лікування раку. Зазвичай це втома, біль, м'язова слабкість, зниження рухливості та витривалості, депресія, тривожність, мінливість настрою тощо. Під час хіміотерапевтичного лікування та приймання протипухлинних препаратів виникають проблеми з системою травлення. Хворі скаржаться на зниження апетиту, нудоту, блювоту, проноси, ушкодження слизової оболонки ротової порожнини. З однаковою частотою діагностують патології опорно-рухового апарату (ОРА), шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ендокринної системи [32,38].

За даними систематичного огляду F. T. Baumann et al., дослідження в галузі дитячої онкології показали позитивний вплив фізичної активності на побічні ефекти, пов'язані з захворюванням і лікуванням. За результатами дослідження, фізичні вправи – доцільні та безпечні,

особливо для хворих на гострий лімфобластний лейкоз під час лікування. Автори не зафіксували жодних побічних ефектів або ускладнень, що пов'язані з виконанням вправ. Виявили, що застосування фізичних вправ сприяє зменшенню втоми, поліпшує силу та якість життя, будову тіла, сон, рівень активності та різні аспекти фізичного функціонування. Вплив фізичних вправ на імунну систему, за даними F. T. Baumann et al., свідчить, що фізичною активністю в дитячій онкології можна займатися безпечно [4].

У статті Hamidah Alias et al. показано: регулярна фізична активність викликає захисні ефекти, збільшуючи м'язову масу, покращує силу та витривалість, посилює імунну відповідь, впливає на гормони, що циркулюють, та енергетичний баланс в організмі. За результатами цього когортного дослідження, діти, які пережили рак і мають підвищений рівень фізичної активності (ФА), мають нижчу масу підшкірної та жирової клітковини й більш худорляву будову тіла, ніж ті, в кого низький рівень ФА. Ба більше, центри з контролю та профілактики захворювань (the Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендували особам віком понад 18 років займатися 30 хвилин активністю помірної та високої інтенсивності принаймні 5 днів на тиждень. Для дітей і підлітків віком до 18 років рекомендують 60 хв помірної та високої активності принаймні 5 днів на тиждень. Активність середньої інтенсивності, за даними CDC, стосується діяльності, подібної до швидкої ходьби, водної аеробіки та їзди на велосипеді на рівному майданчику з кількома пагорбами. Висока активність передбачає діяльність, подібну до бігу, піших прогулянок угору, швидких танців, стрибків через мотузку та плаванню. CDC доведено, що перешкодами для занять ФА в дітей із ГЛЛ є втома, занепокоєння з приводу підвищеного ризику зараження, біль, низька самооцінка, брак часу й академічне відставання. Це дослідження показало також, що чимало дітей, які отримували лікування ГЛЛ, не були фізично активними після інтенсивної хіміотерапії, лікарі рекомендували недостатню кількість фізичних вправ своїм пацієнтам та їхнім сім'ям. Майже половина дітей займалися руховою активністю тільки 3 дні на тиждень. Доведено, що фізичні вправи в дітей, які пережили гематологічний рак, сприяють зміцненню м'язової сили та кардіореспіраторної підготовленості, особливо якщо тренування відбувалися від початку лікування. У результаті дослідження Hamidah Alias et al. рекомендували застосовувати індивідуальні програми для певних груп дітей, які отримують лікування від ГЛЛ, щоб уникнути травм і полегшити фізичні функції [3].

Braam K. I. et al. вивчали вплив фізичного навантаження, застосовуючи різні засоби фізичної терапії на фізичну підготовку (аеробну здатність, м'язову силу чи фізичну працездатність) дітей, які хворі на рак, протягом перших 5 років від встановлення діагнозу (здійснених під час або після лікування раку) порівняно з контрольною групою хворих на рак дітей, які не отримали фізичної терапії. Автори вивчали опубліковані матеріали досліджень, де на практиці використовували різноманітні засоби та методики фізичної терапії в різні періоди реабілітації (не менше ніж 4 тижні). За даними огляду K. I. Braam et al. зробили висновок, що фізичні вправи для дітей із ГЛЛ мають незначний позитивний вплив. На їхню думку, такі незначні зміни можуть бути зумовлені невеликими розмірами вибірки, різними видами утручань і різними заходами, що вживали в дослідженнях, котрі проаналізовані [23].

Peterson J. A., Darling T. V. з'ясували: діти, які подолали рак, мають знижені показники не тільки рухової функції, але й сили та гнучкості порівняно з однолітками [22]. Раніше M. J. Wright et al. (1998) зробили висновок, що інвалідність, що пов'язана з моторною функцією у хворих на рак дітей або тих, які вилікувались, починається з недостатності м'язової активності, що призводить до слабкості м'язів [16]. Також неоднозначними, за даними J. A. Peterson, T. V. Darling, є показники рівноваги та координації в цих дітей. Автори припускають, що такі результати можуть вказувати на атрофію м'язів як на причину обмеження працездатності, а не на неврологічні проблеми, спричинені лікуванням. Тому рекомендують під час лікування в медичному закладі та на етапі домашнього лікування педіатричних хворих на рак застосовувати фізичні вправи як профілактичний захід щодо дефіциту рухових показників із визначенням їхнього впливу надалі [22].

Hoffman M. C. et al. встановили, що поганий функціональний стан у хворих на рак може бути наслідком фізіологічного дефіциту лікування, а не зниженої рухової активності та постільного (ліжкового) режиму, а отже гіпоплазія м'язової групи може бути викликана типом лікування, постільним режимом і негативно впливати на функцію опорно-рухового апарату [6].

Hamari L. et al. вивчали зміни моторних показників під час лікування раку в дітей і порівнювали показники дівчат і хлопців за різними сферами рухової діяльності, зіставляли також результати дітей із гострим лімфобластним лейкозом і дітей з іншими діагнозами. Автори виявили негативний вплив лікування на координованість рук, показники рівноваги, навички прицілювання (влучності) і ловіння, встановили загальні показники втоми. Незважаючи на те, що втома, пов'язана з раком, може знизити мотивацію до активності, важливо заохочувати дітей до занять, оскільки фізична активність ефективно зменшує втому, спеціалізована фізична терапія відіграє вирішальну роль у підтримці фізичного функціонування дитини під час лікування. За даними L. Hamari et al., необхідний індивідуальний моніторинг рухової діяльності за допомогою стандартизованих тестів [20].

Lanfranconi F. et al. серед ускладнень лікування раку відзначають смерть, кардіоміопатію, легеневі захворювання, міопатію, остеонекроз і порушення нервово-м'язового апарату. Вони вказують, що в дітей із гематологічним раком сильно знижується толерантність до фізичного навантаження порівняно зі здоровими однолітками. Найбільше змінюються такі фізичні якості, як сила і рівновага, діти скаржаться на біль, утому, занепокоєння та страх, що ще більше загрожує можливості виконувати фізичні вправи. Порівняно з однолітками такі діти є менш активними та більше схильні до «сидячої поведінки». Lanfranconi F. et al. визначили користь від застосування спеціальних навчальних програм в онкологічних центрах, на стаціонарному лікуванні або на поліклінічному (диспансерному) спостереженні, де пацієнти перебувають тривалий час. Автори вивчали вплив вправ на влучність пацієнтів із гематологічними пухлина-

ми від початку до кінця лікування, аналізуючи показники індивідуальної толерантності до фізичних вправ, силу м'язів, рівновагу та гнучкість, якість життя, тобто фізичні та соціальні аспекти, що дають змогу дитині повернутися до соціуму після лікування. У результаті дослідження Lanfranconi F. et al. виявили позитивний вплив дозованих фізичних вправ на влучність, поліпшення якості життя передусім через підвищену толерантність до фізичних навантажень [25].

Мельцева О. М., Грушина Т. І. вважають: фізичні вправи зменшують пов'язану з раком утому, поліпшуючи функціональні можливості організму дитини, тренують серцево-судинну витривалість, поліпшують чутливість центральної нервової системи та толерантність організму до сильної стимуляції. Водночас нервова система під час фізичних навантажень зазнає мікростимуляції, що знімає м'язове напруження, тривожність і депресію. Крім того, фізичні вправи посилюють метаболізм. Фізичні вправи також сприяють поліпшенню кровообігу, в результаті чого поліпшується робота внутрішніх органів [31,33].

Скворцова Ю. та співавт. наголошують, що реабілітація необхідна безпосередньо після встановлення діагнозу та протягом усього часу хіміотерапії для зменшення негативного фізичного впливу специфічних цитостатиків. Висока токсичність хіміопрепаратів і променевої терапії призводить до ураження не тільки бластів, але й здорових клітин, тканин та органів. Отже, реабілітацію потрібно продовжувати після завершення курсу терапії для запобігання віддаленій токсичності та виникненню пізніх ускладнень лікування [28].

Жуковська О. та ін. визначили, що спеціалізовану фізичну терапію для дітей, які мають онкологічні та гематологічні захворювання, треба проводити, враховуючи вікові особливості дитини, нозологію та пов'язану з нею програму лікування тривалістю від 1 до 3 років (за умови безрецидивного перебігу захворювання), з обов'язковим навчанням сім'ї активній участі в реабілітації дитини та адаптації її серед дітей/однолітків. Ці дослідники, як і Ю. Скворцова і співавт., показали, що реабілітаційні заняття треба здійснювати на всіх етапах надання спеціалізованої допомоги, починаючи від встановлення діагнозу і до завершення диспансерного спостереження, обов'язково їх необхідно узгоджувати з лікарем-онкологом [28,41].

Ледньова Н. О. і співавт. наголошують: важливий напрям фізичної терапії в онкології – використання дозованих фізичних навантажень, що підвищує ефективність лікування. Діти із ГЛЛ потребують стимуляції для підвищення мобільності, активності, ліквідації проявів міопатії та нейропатії [34].

Courneya K. S. et al. здійснили рандомізоване дослідження, в якому вивчали ефективність застосування аеробних вправ на стан пацієнтів із лімфомою. За результатами їхніх досліджень, заняття на вертикальному або лежачому ергометрі тричі на тиждень упродовж 12 тижнів із початковою інтенсивністю втручання 60 % від максимального споживання кисню з поступовим збільшенням по 5 % щотижня (максимально 75 % до 4 тижня) підтвердили позитивний вплив застосування аеробних вправ у пацієнтів із гематологічним раком на толерантність до фізичного навантаження, оксигенацію організму, кардіореспіраторну витривалість і силу м'язів [17].

Wolin K. et al. здійснили пошук у базах даних MEDLINE, SPORTDiscus, CINAHL, Embase, Cochrane та PEDro для аналізу досліджень щодо фізичної терапії в дітей і дорослих із будь-яким типом гематологічного раку. У результаті пошуку автори виявили вірогідні докази користі вправ для м'язової сили та кардіореспіраторної витривалості в дітей із лімфоденомою, особливо якщо заняття проводили в умовах стаціонара [8].

Hayes S. et al. пропонують на стаціонарному лікуванні осіб із гематологічним раком застосовувати вправи на розтягнення для всіх основних м'язових груп; критерій виконання вправи – поява дискомфорту, а не «до болю». Наприкінці курсу стаціонарного лікування повторні результати дослідження показали, що такі вправи відіграли важливу роль у збереженні та збільшенні скелетної маси у фазі реабілітації онкологічних хворих [27].

Huang T. T., Ness K. K., аналізуючи низку досліджень, що присвячені застосуванню фізичних вправ у дітей із раком, не виявили негативного впливу наслідків застосування фізичних вправ помірної інтенсивності на функцію імунної системи. Автори зробили висновок, що фізичні вправи можна безпечно включати в лікування дітей із ГЛЛ, сильно не впливаючи на імунну систему, а також з'ясували, що фізичні вправи не мають впливу на фактори росту дитини під час лікування ГЛЛ. Отримали неоднозначні висновки щодо ефекту фізичних вправ на кардіореспіраторну систему. Так, якщо діти не зацікавлені чи навантаження було зависоким, то з'ясували, що зміни майже не відбувалися. Якщо діти були зацікавлені під час заняття й мали адекватне навантаження в умовах стаціонарного лікування, дослідники спостерігали позитивну динаміку в роботі кардіореспіраторної системи [14].

Втома – поширений симптом у дітей під час і після лікування раку [14]. І фізичні вправи, і посилені фізичні навантаження мають певну ефективність у лікуванні втоми під час і після хіміотерапії раку в дітей. Yeh C. H. et al., аналізуючи дослідження, в яких здійснено метааналіз публікацій щодо лікування ракової втоми, встановили: включення у програму фізичної терапії вправ малої та помірної інтенсивності мали статистично значущий вплив на ракову втому. Автори з'ясували, що вправи з аеробними та силовими тренувальними компонентами (150 хвилин на тиждень середньої інтенсивності, орієнтовані на основні групи м'язів) були ефективнішими для зниження ракової втоми, ніж окремі аеробні вправи [1].

Esbenshade A. J. et al. вивчали доцільність застосування домашніх програм фізичної терапії (ФТ) для дітей із ГЛЛ. Їхня програма спрямована на ліквідацію наслідків протиракової терапії (контрактури, м'язова слабкість, поганий баланс і координація рухів, знижена загальна витривалість). Враховуючи високу поширеність метаболічного синдрому, що діагностують у дітей із ГЛЛ, профілактичні втручання, спрямовані на підвищення фізичної підготовленості та підтримання здорової ваги, повинні бути пріоритетом. Автори визначили: позитивні результати застосування фізичних вправ, що отримані на початковому етапі лікування ГЛЛ, мають потенціал для запобігання виникненню ускладнень і поліпшення діяльності серцево-судинної системи; це доводить доцільність продовження занять у цих дітей [9].

Simioni C. et al. виявили, що фізичні вправи мають позитивний вплив під час фармакологічних процедур на стан дітей із ГЛЛ і тих, які вижили. Автори з'ясували, що фізичні вправи мають позитивний вплив на опорно-руховий апарат і нервово-м'язову систему, серцево-легеневий і серцево-судинний аспекти, баланс тіла, а також у разі порушення обміну речовин. Дослідники наводять також наукові докази того, що фізичні вправи можуть зменшити втому, пов'язану з раком, та поліпшити самопочуття пацієнтів із ГЛЛ і тих, які вижили. Автори наголошують: заняття фізичними вправами та ігри можуть зміцнити стосунки довіри та безпеки між суб'єктами у процесі лікування, покращуючи психологічний аспект дитини, посилюючи важливість міжособистісного компонента та загалом поліпшуючи якість життя дітей із ГЛЛ [27]. Гострий лімфобластний лейкоз спричиняє важкі ураження суглобів і загальне ослаблення кісток, що призводить до втрати мінеральної маси кісткової тканини та порушень мінерального гомеостазу. Ці явища зумовлені поширеною патологією, відомою як зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Simioni C. et al. виявили, що ці побічні ефекти можна суттєво зменшити завдяки запровадженню програми фізичних вправ під час або відразу після лікування раку [24].

Patti A. et al. вивчали питання впливу програм фізичної терапії на якість життя дітей, які пережили гострий лімфобластний лейкоз. Автори стверджують, що фізичні вправи позитивно впливають на широкий спектр фізіологічних функцій у дітей із гематологічним раком. Показано, що регулярне фізичне навантаження збільшує працездатність пацієнта, і внаслідок цього дитина може ефективно впоратися з фізичними потребами повсякденного життя. Дослідники наголошують, що ще немає єдиного протоколу вибору вправ, а це може змінити ймовірні позитивні результати. Однак Patti A. et al. схиляються до того, що надалі фізичні вправи відіграватимуть важливу роль для підвищення якості життя тих, хто вижив [21].

Cortés-Reyes É. et al. описали бажаний вплив ігрових вправ на хворих із ГЛЛ. Вони виявили: ускладнення, що виникають від ГЛЛ, можуть посилюватися внаслідок ліжкового режиму в цих дітей, призводячи до синдрому фізичного декондиціонування (Physical Deconditioning Syndrome), який погіршує фізичний стан людини. Автори публікації вказують, що ігрові вправи корисні для управління синдромом фізичного декондиціонування у 5–12-річних пацієнтів із ГЛЛ і запропонували нові шляхи втручання засобами фізичної терапії. За відомостями фахової літератури, у «зону ризику» варто включати всіх дітей, які отримують лікування від ГЛЛ, оскільки їхня аеробна фізична працездатність зменшується, а отже вони можуть надмірно набирати вагу [5].

Muratt M. D. et al. під час дослідження оцінювали силу м'язів у дітей, які отримували підтримувальне лікування ГЛЛ високого ризику. Автори виявили, що в цих пацієнтів загалом відбувається зниження м'язової сили порівняно зі здоровими однолітками. Muratt M. D. et al. припустили, що м'язова слабкість у пацієнтів із ГЛЛ – результат впливу кількох факторів, як-от порушення нервово-психічного функціонування, значущі та дрібні моторні порушення, зміни росту, порушення функціонування серцево-судинної системи, ендокринних органів, виснаження м'язів, спричинене прийманням вінкристину та кортикостероїдів. Автори рекомендують включати вправи для зміцнення нижніх кінцівок у програму тренувань для пацієнтів із ГЛЛ на підтримувальному етапі лікування [26].

Цікаво, що погіршення сили є очевиднішим для м'язів-розгиначів, ніж для м'язів-згиначів нижньої кінцівки, оскільки повсякденна діяльність здебільшого передбачає активацію груп м'язів-розгиначів нижньої кінцівки. Діти, які отримують підтримувальне лікування від ГЛЛ, зазвичай мають слабшу ізокінетичну силу, ніж здорові однолітки. Цей висновок підтверджує доцільність фізичних вправ, особливо на підтримувальному етапі терапії [26].

Ness K. K. et al. здійснили дослідження з оцінювання стану здоров'я ОРА, нервово-м'язової функції, загальної фізичної форми та якості життя, що пов'язані зі здоров'ям (HRQL). Результати показали, що ранні втручання, спрямовані на запобігання втраті кісткової маси та збереженню м'язової маси, важливі для дітей із уперше діагностованими ГЛЛ [14].

Фізіотерапевтичні втручання для людей із ГЛЛ складні, оскільки повинен бути баланс між утручаннями, які спричиняють відкладення мінеральних речовин у кістках, та зменшенням активності, що важливо для людей з остеонекрозом як ускладненням основного лікування.

Програма Стопліг (SLP) розроблена як активне втручання, спрямоване на підтримання нормальних рухових навичок під час хіміотерапії в дітей і підлітків із ГЛЛ. За цією програмою, кожен пацієнт отримує базову оцінку та стандартизоване втручання, запрограмоване на підставі результатів визначення плантарного згину в гомілковостопному суглобі, здатності переходу з положення лежачи на підлозі до самостійного вставання, типу ходи пацієнта та часу стояння на одній нозі. Програма спрямована на сім'ю, в якій живе дитина з ГЛЛ. Кожна родина отримує роздатковий матеріал для певного віку у формі світлофора, який містить домашні вправи, пов'язані з порушенням здоров'я або рівнем активності. Колір світлофора пояснює рівень рекомендованого втручання ФТ. Діти, які перебувають на рівні «червоного світла», отримують щотижневі втручання в ФТ на основі вправ на розтягнення, розвиток рівноваги, зміцнення ходьби. Діти, які перебувають на «жовтому світлі», зазвичай отримують ФТ щомісяця або раз на два місяці, а діти з «зеленим рівнем» відвідують ФТ тільки для оцінювання поточного стану. Учасники цієї програми вдосконалили свої рухові навички, зробивши програму SLP активним і перспективним утручанням із фізичної терапії [24].

Yuan Zhou et al. здійснили метааналіз дев'яти досліджень і виявили, що хворі на рак із прогресуванням захворювання поступово зменшують рухову активність і зазвичай отримують менший за рекомендований рівень фізичних вправ. Автори показали, що це зниження викликане різними факторами, включаючи серцево-легеневу, шлунково-кишкову та неврологічну токсичність, анемію, тромбоцитопенію та кахексію [28,41]. Втома, тривога, депресія, страх і ризик зараження, а також рекомендації онколога щодо тривалого відпочинку можуть додатково обмежити можливості пацієнта щодо виконан-

ня вправ. Фізичні вправи як допоміжний засіб онкотерапії можуть поліпшити якість життя (ЯЖ), фізичну форму (працездатність, витривалість, функціональні можливості), настрій та багато інших факторів у пацієнтів із солідними пухлинами. Результати досліджень K. Y. Wolin et al. свідчать, що для онкогематологічних пацієнтів фізичні вправи на додаток до збільшення м'язової сили та поліпшення кардіореспіраторної діяльності можуть покращити оксигенацію та загальне самопочуття [8].

Метааналіз, здійснений Yuan Zhou et al., підтверджує: фізичні вправи позитивно впливають на толерантність кардіореспіраторної системи до фізичного навантаження, м'язову силу та функціональну рухливість; однак автори не спостерігали істотне зменшення рівня втоми, тривоги, депресії та поліпшення якості життя. Отже, за результатами цього дослідження, фізичні вправи потрібно поступово інтегрувати у програми лікування раку через їхній позитивний вплив [28].

Marchese V. et al. також показали вплив ФТ на опорно-руховий апарат. Автори повідомляють, що тренувальні вправи на розтягнення та вправи з опором поліпшують діапазон рухів у гомілковостопному суглобі та силу розгиначів коліна. У результаті повторного обстеження виявили приріст м'язової сили вже після 8 тижнів тренувань [10].

Вивчаючи відомості науково-методичної літератури, не виявили однозначних протипоказань до занять фізичною реабілітацією дітей, які хворі на гострий лімфобластний лейкоз. Але є група супутньої патології та ускладнень від лікування, яке отримує дитина, що тимчасово може бути причиною припинення або відтермінування занять. Так, загальними протипоказаннями до призначення засобів фізичної реабілітації є висока температура тіла (>38 °С), гострі інфекційні хвороби, ниркова недостатність, зниження рівня гемоглобіну <85 г/л, гостра фаза перебігу захворювання, множинні патологічні переломи на тлі вираженого остеопорозу, швидке прогресування захворювання, лихоманка з ознобами тощо [29].

Комплексні програми оздоровлення та реабілітації передбачають застосування немедикаментозних методів, спрямованих на підвищення функціональних резервів здоров'я дитини, запобігання рецидивам захворювання та відновлення оптимальної працездатності [38].

Залежно від етапу реабілітації онкологічних хворих фізична терапія має різні цілі: превентивна (для поліпшення рівня функціонування пацієнта до появи наслідків раку та його лікування, освіта пацієнтів, психологічна підтримка), відновна (зосереджена на поверненні пацієнта до попереднього рівня функціонування, усунення порушень від раку та його лікування), підтримувальна (спрямована на допомогу хворому на рак функціонувати на найвищому рівні в контексті його порушень, обмежень активності й участі), паліативна (покликана мінімізувати такі ускладнення, як пролежні, контрактури та атрофія м'язів, забезпечує належний контроль болю та емоційну підтримку сім'ї) [18].

Група фахівців з Асоціації допомоги інвалідам та пацієнтам із лімфопроліферативними захворюваннями вважають, що основними завданнями фізичної терапії в цих хворих є нормалізація функції печінки, жовчного міхура, кишечника, зменшення застійних явищ, поліпшення стану серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, зменшення гіпоксії організму [29].

Peterson J., Darling T., а також Мітраков Н. і співавт. наголошують: основною метою фізичної реабілітації дітей, які мали ГЛЛ, є компенсація функцій організму, порушених унаслідок розвитку захворювання і в результаті лікування [22,39].

Реабілітаційну програму потрібно будувати, враховуючи основні проблеми, що визначають у дітей з онкологічними захворюваннями у процесі та після лікування: ускладнення хіміо- та променевої терапії, супутні захворювання; серйозні психологічні порушення; специфічне ставлення батьків до дитини [32].

Крім того, часто визначають м'язову слабкість, легеневу дисфункцію, втому та біль; можливі прогресування захворювання, депресія та тривожність, що загалом спричиняє зниження активності повсякденного життя та якості життя. Фізична терапія допомагає пацієнтам відновити сили та фізичні можливості загалом, покращити якість життя, соціальну й побутову незалежність, які вони могли втратити через хворобу чи її лікування [11,22,39].

За даними О. Жуковської, на госпітальному етапі в умовах відділення (центру) гематології/онкології стаціонара багатопрофільних дитячих лікарень та онкологічних диспансерів, у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії цих медичних організацій проводять перший етап реабілітаційної допомоги відповідно до порядків і стандартів надання медичної допомоги. На цьому етапі в дітей, які хворі на ГЛЛ, можливе виникнення таких проблем, як гостра токсична дія хіміопрепаратів і/або імуносупресивної терапії; обмеження рухової активності та порушення нервово-моторного розвитку; соціальна й емоційна депривація; деформація дитячо-батьківських відносин у бік гіперопіки; соціальна дезадаптація дітей, батьків і родини загалом [41]. Але реабілітаційне втручання можливе тільки тоді, коли є підтверджена за результатами обстеження перспектива відновлення функцій (реабілітаційного потенціалу) та якщо немає протипоказань до занять.

За даними низки дослідників, раннє втручання, спрямоване на ліквідацію порушень ОРА, що викликані терапією раку в дітей, сприяє покращенню м'язової сили та гнучкості після тренувань пацієнтів протягом підтримувальної терапії при гострому лімфобластному лейкозі, а також у групах дітей зі змішаними діагнозами раку. 12-тижнева домашня програма фізичної терапії для дітей із ГЛЛ під час підтримувальної терапії з акцентом на вправи на розтягнення та з опором поліпшує діапазон руху в суглобах із контрактурою та силу в основних м'язових групах [14].

Тихонова О. і співавт. вивчали відомості про віддалені ускладнення в кістково-м'язовій системі після спеціальної терапії в дітей зі злоякісними новоутвореннями. За результатами їхнього дослідження, реабілітаційні заходи мають бути максимально ранніми й активними, особливу увагу слід приділити корекції порушень фізичного стану та кістково-м'язової системи. Автори наголошують на необхідності своєчасної остеоденситометрії, участі лікаря-ортопеда, реабілітолога, фахівця ЛФК у реабілітаційних заходах. За результатами цього дослідження, своєчасне мультидисциплінарне реабілітаційне лікування дітей у період ремісії може не тільки

коригувати наслідки основного захворювання, супутньої патології та спеціальної терапії, але і знижувати інвалідизацію [30].

Зважаючи на різноманіття клінічних, фізичних і психологічних особливостей пацієнтів раннього віку, принципове значення має мультидисциплінарний підхід до реабілітаційних заходів, що полягає в застосуванні комплексу засобів медичного, педагогічного та соціального характеру шляхом взаємодії групи лікарів різних спеціальностей. Такі реабілітаційні заходи здійснюються командою фахівців із фізичної терапії, фахівців з ерготерапії, психологів, соціальних працівників, педагогів, фахівців із лікувальної фізичної культури тощо. Як самостійний і важливий аспект комплексної реабілітації необхідно визначити організацію освітнього процесу для батьків/опікунів із максимальною індивідуалізацією програми, що враховує інтереси та можливості конкретної дитини [7,33].

У період диспансерного спостереження дуже важливим є вирішення завдань реабілітації, що спрямована на корекцію передусім порушень, пов'язаних із лікувальною агресією [13].

Фізичну терапію призначають для поліпшення рухливості та сили м'язів після лікування. Крім збільшення м'язової сили та кардіореспіраторної адаптації, фізичні вправи можуть поліпшити оксигенацію та фізичне самопочуття дитини, знижують ефекти ракової втоми під час та після лікування [31,33]. Важливе значення має тренування адаптаційних можливостей організму, підвищення імунобіологічних сил організму, загартування для підвищення неспецифічної захисної реакції [31].

Аналіз сучасного стану фізичної реабілітації та особливостей становлення реабілітаційної допомоги пацієнтам із ГЛЛ в Україні показав, що є достатній законодавчий рівень забезпечення онкохворих реабілітаційною допомогою, однак більший акцент роблять на санаторно-курортному лікуванні, де фізична реабілітація ще не стала складовою частиною комплексу терапевтичних заходів в онкології [43].

Висновки

1. За результатами аналізу публікацій різних авторів можна говорити про позитивний вплив фізичних вправ на силу м'язів і гнучкість, однак виявили неоднозначні висновки щодо впливу вправ на кардіореспіраторну систему під час підтримувальної терапії в дітей із ГЛЛ, які мають ракову втому.

2. Важливий напрям фізичної терапії в онкології – використання дозованих фізичних навантажень, що, на думку багатьох дослідників, підвищує ефективність лікування. Останнім часом стверджують, що регулярні фізичні навантаження безпечні та можуть мати потенційні переваги для опорно-рухового апарату, серцево-судинної, дихальної та імунної систем для педіатричних хворих на гематологічне захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні відповідності типу фізичних вправ та їхнього дозування та клінічного, функціонального стану та віку дитини з ГЛЛ; потрібно здійснювати дослідження з оцінювання безпеки, доцільності та ефективності програм фізичних вправ для пацієнтів із ГГЛ загалом.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.11.2020
Після доопрацювання / Revised: 24.11.2020
Прийнято до друку / Accepted: 15.12.2020

Відомості про авторів:
Бас О. А., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2328-3093
Івасик Н. О., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. реабілітації та здоров'я людини, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0053-2854
Тиравська О. І., канд. наук з фізичного виховання та спорту, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-4555-7756
Герцик А. М., д-р наук з фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної терапії та ерготерапії, Український католицький університет, м. Львів, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1764-5625

Information about authors:
Bas O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Boberskyj, Ukraine.
Ivasyk N. O., PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation and Human Health, Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies, Lviv, Ukraine.
Tyravska O. I., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Boberskyj, Ukraine.
Hertsyk A. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Ukrainian Catholic University, Lviv, Ukraine.

Сведения об авторах:
Бас О. А., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической терапии и эрготерапии, Львовский государственный университет физической культуры имени Ивана Боберского, Украина.
Ивасык Н. О., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. реабилитации и здоровья человека, Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий имени С. З. Гжицкого, Украина.
Тыравская О. И., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, доцент каф. физической терапии и эрготерапии, Львовский государственный университет физической культуры имени Ивана Боберского, Украина.
Герцик А. М., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической терапии и эрготерапии, Украинский католический университет, г. Львов, Украина.

Список літератури

[1] A Pilot Study to Examine the Feasibility and Effects of a Home-Based Aerobic Program on Reducing Fatigue in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia / C. H. Yeh, J. P. Man Wai, U. S. Lin, Y. C. Chiang. *Cancer Nursing*. 2011. Vol. 34. Issue 1. P. 3-12. https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181e4553c
[2] Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies / L. Knips et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. Vol. 1. Issue 1. P. CD009075. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009075.pub3
[3] Alias H., Mohd Nazi N. A., Lau Sie Chong D. Participation in Physical Activity and Physical Education in School Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Intensive Chemotherapy. *Frontiers in Pediatrics*. 2019. Vol. 7. P. 73. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00073

[4] Baumann F. T., Bloch W., Beulertz J. Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric Research*. 2013. Vol. 74. Issue 4. P. 366-374. https://doi.org/10.1038/pr.2013.123

[5] Cortés-Reyes É., Escobar-Zabala P., González-García L. The effect of game-based exercise on infant acute lymphocytic leukaemia patients. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2013. Vol. 61. Issue 4. P. 349-355. https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-703375

[6] Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors / M. C. Hoffman et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol. 31. Issue 22. P. 2799-2805. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.8081

[7] Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis / Y. Zhou, J. Zhu, Z. Gu, X. Yin. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. Issue 7. P. e0159966. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159966

[8] Exercise in adult and pediatric hematological cancer survivors: an intervention review / K. Y. Wolin, J. R. Ruiz, H. Tuchman, A. Lucia. *Leukemia*. 2010. Vol. 24. Issue 6. P. 1113-1120. https://doi.org/10.1038/leu.2010.54

[9] Feasibility and Initial Effectiveness of Home Exercise During Maintenance Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia / A. J. Esbenshade et al. *Pediatric Physical Therapy*. 2014. Vol. 26. Issue 3. P. 301-307. https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000053

[10] Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment / S. F. Gohar, M. Comito, J. Price, V. Marchese. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011. Vol. 56. Issue 5. P. 799-804. https://doi.org/10.1002/pbc.22713

[11] First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nationwide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013 / S. E. Sylvan et al. *Haematologica*. 2019. Vol. 104. Issue 4. P. 797-804. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.200204

[12] Gross and fine motor skills in children treated for acute lymphoblastic leukaemia / C. R. De Luca et al. *Developmental Neurorehabilitation*. 2013. Vol. 16. Issue 3. P. 180-187. https://doi.org/10.3109/17518423.2013.771221

[13] High-Risk Populations Identified in Childhood Cancer Survivor Study Investigations: Implications for Risk-Based Surveillance / M. M. Hudson et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27. Issue 14. P. 2405-2414. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1516

[14] Huang T. T., Ness K. K. Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. *International journal of pediatrics*. 2011. Vol. 2011. P. 461512. https://doi.org/10.1155/2011/461512

[15] Kurpiers N., Vogler T., Flohr S. Effects of an Intense One-Week Skiing Program on Balance Abilities in Pediatric Cancer Patients. *International Journal of Sports and Exercise Medicine*. 2018. Vol. 4. Issue 4. P. 105. https://doi.org/10.23937/2469-5718/1510105

[16] Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia / M. J. Wright, J. M. Halton, R. F. Martin, R. D. Barr. *Medical and Pediatric Oncology*. 1998. Vol. 31. Issue 2. P. 86-90. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199808)31:2<86::aid-mpo7>3.0.co;2-v

[17] Moderator Effects in a Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Lymphoma Patients / K. S. Courneya et al. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009. Vol. 18. Issue 10. P. 2600-2607. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0504

[18] Morishita S., Tsubaki A. Physical Therapy in Patients with Cancer. *Clinical Physical Therapy*. IntechOpen. 2017. https://doi.org/10.5772/67286

[19] Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia / J. L. Green, S. J. Knight, M. McCarthy, C. R. De Luca. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013. Vol. 60. Issue 8. P. 1261-1266. https://doi.org/10.1002/pbc.24537

[20] Motor Performance in Children Diagnosed with Cancer: A Longitudinal Observational Study / L. Hamari et al. *Children*. 2020. Vol. 7. Issue 8. P. 98. https://doi.org/10.3390/children7080098

[21] Pediatric exercise programs in children with hematological cancer: a systematic review / A. Patti, A. Paoli, A. Bianco, A. Palma. *Università degli Studi di Palermo*. 2013. http://hdl.handle.net/10447/99216

[22] Peterson J., Darling T. Childhood Cancer and Treatment Effects on Motor Performance. *International Journal of Exercise Science*. 2018. Vol. 11. Issue 3. P. 657-668.

[23] Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer / K. I. Braam et al. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. CD008796. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008796.pub3

[24] Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments / C. Simioni et al. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9. Issue 24. P. 17199-17209. https://doi.org/10.18632/oncotarget.24762

[25] Precision-based exercise as a new therapeutic option for children and adolescents with haematological malignancies / F. Lanfranconi et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 12892. https://doi.org/10.1038/s41598-020-69393-1

[26] Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study / M. D. Muratt et al. *Clinics*. 2011. Vol. 66. Issue 7. P. 1277-1281. https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000700026

[27] Total energy expenditure and body composition changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in an exercise programme / S.Hayes, P. S. Davies, T. Parker, J. Bashford. *Bone Marrow Transplantation*. 2003. Vol. 31. Issue 5. P. 331-338. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703867

[28] Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю. В. Скворцова и др. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. Т. 1. № 2. С. 13-18.

[29] Фізична реабілітація хворих на лімфопроліферативні захворювання. *Всеукраїнська громадська організація "Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з ХЛПЗ"*. 05 березня 2012. URL : http://lympho.com.ua/2012/03/05/fizichna-reabilitatsiya-hvorih-na-limfoproliferativni-zahvoryuvannya/

[30] Влияние злокачественных новообразований на состояние костно-мышечной системы у детей (обзор литературы) / О. А. Тихонова и др. *Онкогематология*. 2018. Т. 13. № 4. С. 60-66. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-13-4-60-66

[31] Грушина Т. И. Физиотерапия при медицинской реабилитации детей со злокачественными новообразованиями. *Онкопедиатрия*. 2018. Т. 5. № 3. С. 164-174. https://doi.org/10.15690/onco.v5i3.1934

[32] Загоскина О. А., Нургалеева А. А., Штрахова А. В. Психологическая реабилитация семей с детьми, перенесшими онкогематологические заболевания. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2017. Т. 10. № 1. С. 88-98. https://doi.org/10.14529/psy170109

[33] Каладзе Н. Н., Кармазина И. В., Мельцева Е. М. Реабилитация иммунной системы у детей, пролеченных по поводу онкопатологии, на этапе санаторно-курортного лечения. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016. Т. 22. № 3. С. 4-12.

[34] Книга в помощь : пособие по лечению детского лейкоза и других онкологических заболеваний в помощь мамам и папам, бабушкам и дедушкам, друзьям, родственникам и другим добрым людям / Н. Леднева и др. 2-е изд. Москва, 2014. 156 с.

[35] Лагунова Н. В. Патогенетичне обгрунтування санаторно-курортної реабілітації дітей з онко-гематологічними захворюваннями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / Крим. держ. мед. ун-т ім. С. І. Георгієвського. Сімферополь, 2005. 38 с.

[36] Мельцева Е. М., Каладзе Н. Н., Кармазина И. В. Реабилитация онкологических больных и возможности санаторно-курортного этапа. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2015. Т. 21. № 2. С. 143.

[37] Лейкозы у детей / под ред. Г. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. Москва : Практическая медицина, 2009. 380 с.

[38] Мисяк С. А., Ломако Л. В., Рогожа С. А. Влияние реабилитационных мероприятий на уровень агрессивности и тревожности у детей с онкологическими заболеваниями. *Клиническая онкология*. 2016. № 2. С. 40-42.

[39] Митраков Н. Н., Корочкин А. В., Лайшева О. А. Реабилитация детей и подростков, получающих высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Т. 15. № 4. С. 103-109. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-4-103-109

[40] Организация медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями / Г. Я. Цейтлин, Л. В. Сидоренко, Н. Н. Володин, Н. Н. Румянцев. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. Т. 1. № 3. С. 59-65.

[41] Реабилитация/абилитация детей грудного и младшего возраста в условиях специализированного медицинского центра для пациентов с заболеваниями крови и злокачественными новообразованиями / Е. В. Жуковская и др. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Т. 4. № 3. С. 81-84. https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-3-81-84

[42] Ткаченко И. В., Тесленко Б. В., Румянцев А. Г. Комплексная реабилитация детей с острым лимфобластным лейкозом в состоянии длительной ремиссии. *Онкогематология*. 2009. Т. 4. № 2. С. 42-51.

[43] Шаповалова Г. А., Польщакова Т. В. Обгрунтування способу санаторно-курортної реабілітації дітей з онкогематологічними захворюваннями. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3. № 5. С. 194-197. https://doi.org/10.26693/jmbs03.05.194

References

[1] Yeh, C. H., Man Wai, J. P., Lin, U. S., & Chiang, Y. C. (2011). A Pilot Study to Examine the Feasibility and Effects of a Home-Based Aerobic Program on Reducing Fatigue in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Nursing, 34*(1), 3-12. https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181e4553c

[2] Knips, L., Bergenthal, N., Streckmann, F., Monsef, I., Elter, T., & Skoetz, N. (2019). Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 1*(1), Article CD009075. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009075.pub3

[3] Alias, H., Mohd Nazi, N. A., & Lau Sie Chong, D. (2019). Participation in Physical Activity and Physical Education in School Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Intensive Chemotherapy. *Frontiers in Pediatrics, 7*, Article 73. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00073

[4] Baumann, F. T., Bloch, W., & Beulertz, J. (2013). Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric Research, 74*(4), 366-374. https://doi.org/10.1038/pr.2013.123

[5] Cortés-Reyes, É., Escobar-Zabala, P., & González-García, L. (2013). The effect of game-based exercise on infant acute lymphocytic leukaemia patients. *Revista de la Facultad de Medicina, 61*(4), 349-355. https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-703375

[6] Hoffman, M. C., Mulrooney, D. A., Steinberger, J., Lee, J., Baker, K. S., & Ness, K. K. (2013). Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology, 31*(22), 2799-2805. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.8081

[7] Zhou, Y., Zhu, J., Gu, Z., & Yin, X. (2016). Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE, 11*(7), Article e0159966. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159966

[8] Wolin, K. Y., Ruiz, J. R., Tuchman, H., & Lucia, A. (2010). Exercise in adult and pediatric hematological cancer survivors: an intervention review. *Leukemia, 24*(6), 1113-1120. https://doi.org/10.1038/leu.2010.54

[9] Esbenshade, A. J., Friedman, D. L., Smith, W. A., Jeha, S., Pui, C. H., Robison, L. L., & Ness, K. K. (2014). Feasibility and Initial Effectiveness of Home Exercise During Maintenance Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Physical Therapy, 26*(3), 301-307. https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000053

[10] Gohar, S. F., Comito, M., Price, J., & Marchese, V. (2011). Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment. *Pediatric Blood & Cancer, 56*(5), 799-804. https://doi.org/10.1002/pbc.22713

[11] Sylvan, S. E., Asklid, A., Johansson, H., Klintman, J., Bjellvi, J., Tolvgård, S., Kimby, E., Norin, S., Andersson, P. O., Karlsson, C., Karlsson, K., Lauri, B., Mattsson, M., Sandstedt, A. B., Strandberg, M., Österborg, A., & Hansson, L. (2019). First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013. *Haematologica, 104*(4), 797-804. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.200204

[12] De Luca, C. R., McCarthy, M., Galvin, J., Green, J. L., Murphy, A., Knight, S., & Williams, J. (2013). Gross and fine motor skills in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Developmental Neurorehabilitation, 16*(3), 180-187. https://doi.org/10.3109/17518423.2013.771221

[13] Hudson, M. M., Mulrooney, D. A., Bowers, D. C., Sklar, C. A., Green, D. M., Donaldson, S. S., Oeffinger, K. C., Neglia, J. P., Meadows, A. T., & Robison, L. L. (2009). High-Risk Populations Identified in Childhood Cancer Survivor Study Investigations: Implications for Risk-Based Surveillance. *Journal of Clinical Oncology, 27*(14), 2405-2414. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1516

[14] Huang, T. T., & Ness, K. K. (2011). Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. *International journal of pediatrics, 2011*, Article 461512. https://doi.org/10.1155/2011/461512

[15] Kurpiers, N., Vogler, T., & Flohr, S. (2018). Effects of an Intense One-Week Skiing Program on Balance Abilities in Pediatric Cancer Patients. *International Journal of Sports and Exercise Medicine, 4*(4), Article 105. https://doi.org/10.23937/2469-5718/1510105

[16] Wright, M. J., Halton, J. M., Martin, R. F., & Barr, R. D. (1998). Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology, 31*(2), 86-90. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199808)31:2<86::aid-mpo7>3.0.co;2-v

[17] Courneya, K. S., Sellar, C. M., Stevinson, C., McNeely, M. L., Friedenreich, C. M., Peddle, C. J., Basi, S., Chua, N., Tankel, K., Mazurek, A., & Reiman, T. (2009). Moderator Effects in a Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Lymphoma Patients. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 18*(10), 2600-2607. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0504

[18] Morishita, S., & Tsubaki, A. (2017). Physical Therapy in Patients with Cancer. *Clinical Physical Therapy*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/67286

[19] Green, J. L., Knight, S. J., McCarthy, M., & De Luca, C. R. (2013). Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer, 60*(8), 1261-1266. https://doi.org/10.1002/pbc.24537

[20] Hamari, L., Lähteenmäki, P. M., Pukkila, H., Arola, M., Axelin, A., Salanterä, S., & Järvelä, L. S. (2020). Motor Performance in Children Diagnosed with Cancer: A Longitudinal Observational Study. *Children, 7*(8), Article 98. https://doi.org/10.3390/children7080098

[21] Patti, A., Paoli, A., Bianco, A., & Palma, A. (2013). Pediatric exercise programs in children with hematological cancer: a systematic review. *Università degli Studi di Palermo*. http://hdl.handle.net/10447/99216

[22] Peterson, J., & Darling, T. (2018). Childhood Cancer and Treatment Effects on Motor Performance. *International Journal of Exercise Science, 11*(3), 657-668.

[23] Braam, K. I., van der Torre, P., Takken, T., Veening, M. A., van Dulmen-den Broeder, E., & Kaspers, G. J. (2016). Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane database of systematic reviews, 3*(3), Article CD008796. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008796.pub3

[24] Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Ultimo, S., Milani, D., & Neri, L. M. (2018). Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments. *Oncotarget, 9*(24), 17199-17209. https://doi.org/10.18632/oncotarget.24762

[25] Lanfranconi, F., Zardo, W., Moriggi, T., Villa, E., Radaelli, G., Radaelli, S., Paoletti, F., Bottes, E., Miraglia, T., Pollastri, L., Vago, P., Nichelli, F., Jankovic, M., Biondi, A., & Balduzzi, A. (2020). Precision-based exercise as a new therapeutic option for children and adolescents with haematological malignancies. *Scientific Reports, 10*(1), Article 12892. https://doi.org/10.1038/s41598-020-69393-1

[26] Muratt, M. D., Perondi, M. B., Greve, J. M., Roschel, H., Pinto, A. L., & Gualano, B. (2011). Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Clinics, 66*(7), 1277-1281. https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000700026

[27] Hayes, S., Davies, P. S., Parker, T., & Bashford, J. (2003). Total energy expenditure and body composition changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in an exercise programme. *Bone Marrow Transplantation, 31*(5), 331-338. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703867

[28] Skvortsova, Yu. V., Maschan, A. A., Delyagin, V. M., Sidorenko, L. V., Tseitlin, G. Ya., Volodin, N. N., Rumyantsev, A. G. (2014). Aktual'nye voprosy nablyudeniya, diagnostiki i reabilitatsii patsientov na otdalennykh srokakh posle transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok [The follow-up, diagnosis, and rehabilitation of patients in late periods following hematopoietic stem cell transplantation: Topical issues]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii, 1*(2), 13-18. [in Russian].

[29] Vseukrainska hromadska orhanizatsiia "Asotsiatsiia dopomohy invalidam ta patsiientam z KhLPZ". (2012, March 05). *Fizychna reabilitatsiia khvorykh na limfoproliferatyvni zakhvoriuvannia [Physical rehabilitation of patients with lymphoproliferative disorders]*. http://lympho.com.ua/2012/03/05/fizichna-reabilitatsiya-hvorih-na-limfoproliferativni-zahvoryuvannya/ [in Ukrainian].

[30] Tikhonova, O. A., Krutikova, N. Yu., Karelin, A. F., Zhukovskaya, E. V., & Rumyantsev, A. G. Vliyanie zlokachestvennykh novoobrazovanii na costoyanie kostno-myshechnoi sistemy u detei (obzor literatury) [Impact of malignant neoplasms on musculoskeletal system in children (literature review)]. *Onkogematologiya, 13*(4), 60-66. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-13-4-60-66 [in Russian].

[31] Grushina, T. I. (2018). Fizioterapiya pri meditsinskoi reabilitatsii detei so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Physiotherapy in the Medical Rehabilitation of Children with Malignant Tumors]. *Onkopediatriya, 5*(3), 164-174. https://doi.org/10.15690/onco.v5i3.1934 [in Russian].

[32] Zagoskina, O. A., Nurgaleeva, A. A., & Shtrakhova, A. V. (2017). Psikhologicheskaya reabilitatsiya semei s det'mi, perenesshimi onkogematologicheskie zabolevaniya [Psychological Rehabilitation of Families with Children Who Have Suffered Oncogematological Diseases]. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Psikhologiya», 10*(1), 88-98. https://doi.org/10.14529/psy170109 [in Russian].

[33] Kaladze, N. N., Karmazina, I. V., & Meltseva, E. M. (2016). Reabilitatsiya immunnoi sistemy u detei, prolechennykh po povodu onkopatologii, na etape sanatorno-kurortnogo lecheniya [Rehabilitation of the immune system in children treated for cancer pathology, at the stage of spa treatment]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii, 22*(3), 4-12. [in Russian].

[34] Ledneva, N., Kondratchik, K., Rudneva, E., Kozlovskaya, M., Guseva, M., Safiullina, A., Shvemmer, E., Aver'yanova, L., Altunyan, Zh., Byalik, M., Papushina, E., & Vasil'eva, O. *Kniga v pomoshch': posobie po lecheniyu detskogo leikoza i drugikh onkologicheskikh zabolevanii v pomoshch' mamam i papam, babushkam i dedushkam, druz'yam, rodstvennikam i drugim dobrym lyudyam [Helping book: a handbook for treatment of childhood leukemia and other oncological diseases to help mothers and fathers, grandparents, friends, relatives and other good people]* (2nd ed.). Moscow. [in Russian].

[35] Lagunova, N. V. (2005). *Patohenetychne obhruntuvannia sanatorno-kurortnoi reabilitatsii ditei z onko-hematolohichnymy zakhvoriuvanniamy*. (Avtoref. dis. … dokt. med. nauk). [Pathogenetic substantiation of sanatorium-resort rehabilitation in children with hemato-oncological diseases]. (Extended abstract of doctoral thesis). Simferopol. [in Ukrainian].

[36] Mel'tseva, E. M., Kaladze, N. N., & Karmazina, I. V. (2015). Reabilitatsiya onkologicheskikh bol'nykh i vozmozhnosti sanatorno-kurortnogo etapa [Rehabilitation in oncological patients and sanatorium-resort stage potential]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii, 21*(2), 143. [in Russian].
[37] Mentkevich, G. L., & Mayakova, S. A. (Eds.). (2009). *Leikozy u detei [Leukemia in children].* Prakticheskaya meditsina. [in Russian].
[38] Misiak, S. A., Lomako, L. V., & Rogozha, S. A. (2016). Vliyanie reabilitatsionnykh meropriyatii na uroven' agressivnosti i trevozhnosti u detei s onkologicheskimi zabolevaniyami [Effect of rehabilitation on the level of aggression and anxiety in children with cancer]. *Klinicheskaya onkologiya*, (2), 40-42. [in Russian].
[39] Mitrakov, N. N., Korochkin, A. V., & Laysheva, O. A. (2016). Reabilitatsiya detei i podrostkov, poluchayushchikh vysokodoznuyu khimioterapiyu s posleduyushchei transplantatsiei gemopoeticheskikh stvolovykh kletok [Rehabilitation of children and adolescents receiving high-dose chemotherapy with subsequent haemopoietic stem cell transplantation]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii, 15*(4), 103-109. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-4-103-109 [in Russian].
[40] Tseitlin, G. Ya., Sidorenko, L. V., Volodin, N. N., & Rumyantsev, N. N. (2014). Organizatsiya meditsinskoi i psikhologo-sotsial'noi reabilitatsii detei i podrostkov s onkologicheskimi i gematologicheskimi zabolevaniyami [Organization of medical and psychosocial rehabilitation in children and adolescents with cancer and blood diseases]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii, 1*(3), 59-65. [in Russian].
[41] Zhukovskaya, E. V., Litvinenko, M. V., Karelin, A. F., Kasatkin, V. N., Mironova, E. V., Pankratieva, L. L., Muftakhova, G. M., Shamanskaya, T. V., & Rumyantsev, A. G. (2017). Reabilitatsiya/abilitatsiya detei grudnogo i mladshego vozrasta v usloviyakh spetsializirovannogo meditsinskogo tsentra dlya patsientov s zabolevaniyami krovi i zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Rehabilitation/habilitation of infants and young children in a specialized medical center for patients with blood diseases and malignant neoplasms]. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii, 4*(3), 81-84. https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-3-81-84 [in Russian].
[42] Tkachenko, I. V., Teslenko, B. V., & Rumyantsev, A. G. (2009). Kompleksnaya reabilitatsiya detei s ostrym limfoblastnym leikozom v sostoyanii dlitel'noi remissii [Complex rehabilitation of children with long-term acute lymphoblastic leukemia remission]. *Onkogematologiya, 4*(2), 42-51. [in Russian].
[43] Shapovalova, A. A., & Polschakova, T. V. (2018). Obhruntuvannia sposobu sanatorno-kurortnoi reabilitatsii ditei z onkohematolohichnymy zakhvoriuvanniamy [The Substantiation of the Method of Sanatorium-Resort Rehabilitation for Children with Oncohematological Diseases]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu, 3*(5), 194-197. https://doi.org/10.26693/jmbs03.05.194 [in Ukrainian].

УДК 615.036/276+616-08-039.71
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.209851

Можливості застосування ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів для зменшення онкологічного ризику (огляд літератури)

В. В. Бугерук *[A,B,C,D,E], О. Б. Волошина [A,E,F], Л. І. Ковальчук [B,C,D,E], І. В. Балашова [B,C,D], О. В. Найдьонова [C,D,E]

Одеський національний 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: ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні препарати, онкологічний ризик.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 436-445

***E-mail:** bugeruk.vv@gmail.com

Мета роботи – аналіз та узагальнення відомостей сучасної фахової літератури щодо можливості застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для зменшення онкологічного ризику.

Висновки. Хронічний запальний процес має важливе значення для розвитку та прогресування пухлин. Ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗП здатні через циклооксигеназний шлях та інші механізми зменшувати ризик канцерогенезу. АСК і неаспіринові НПЗП характеризуються майже дослідженими можливостями зменшувати онкологічний ризик виникнення раку голови та шиї, легень, шлунково-кишкового тракту, молочних залоз, яєчників, простати, шкіри.

Результати застосування АСК для первинної профілактики колоректального раку наведені в рекомендаціях U. S. Preventive Services Task Force (2016) для певних груп пацієнтів. Дослідження свідчать, що захисний потенціал АСК проти різних видів раку неоднорідний, залежить від популяції, клітинного типу раку, тривалості приймання та використаних доз. Вплив неаспіринових НПЗП на захворюваність і прогноз більш суперечливий.

Potential role of acetylsalicilic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer risk reduction (literature review)

V. V. Buheruk, O. B. Voloshyna, L. I. Kovalchuk, I. V. Balashova, O. V. Naidionova

Key words: acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cancer risk.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 436-445

The aim of this review is to analyze and summarize the existing evidence regarding the possibilities of using acetylsalicylic acid (ASA) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to reduce cancer risk.

Conclusions. Chronic inflammation facilitates the onset and progress of tumour growth. Anti-cancer properties of acetylsalicylic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs are mediated via cyclooxygenase COX-dependent mechanisms, as well as other tumorigenic pathways. Current systematic review addresses potential role of ASA and other NSAIDs in reduction of cancer risk for the following localizations: head and neck, lungs, gastrointestinal tract, breast, ovaries, prostate, and skin. The role of ASA in primary prevention of colorectal cancer in specific populations is presented in 2016 U. S. Preventive Services Task Force guidelines. Studies indicate heterogeneous protective potential of ASA against different cancer types, depending on studied population, duration of intake and dose. Influence of non-aspirin NSAIDs on cancer morbidity and mortality is more controversial.

Возможности использования ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов для уменьшения онкологического риска (обзор литературы)

В. В. Бугерук, Е. Б. Волошина, Л. И. Ковальчук, И. В. Балашова, Е. В. Найдёнова

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, онкологический риск.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 436-445

Цель работы – анализ и обобщение данных современной научной литературы о возможности использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для снижения онкологического риска.

Выводы. Хронический воспалительный процесс имеет важное значение для развития и прогрессирования опухолей. Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты способны через циклооксигеназный путь и другие механизмы уменьшать риск канцерогенеза. АСК и неаспириновые НПВП имеют практически исследованные возможности снижения риска развития онкологической патологии головы и шеи, лёгких, желудочно-кишечного тракта, молочных желез, яичников, простаты, кожи.

Результаты применения АСК для первичной профилактики колоректального рака представлены в рекомендациях U. S. Preventive Services Task Force (2016) для определённых групп пациентов. Исследования свидетельствуют, что защитный потенциал АСК против различных видов рака неоднородный, зависит от популяции, клеточного типа рака, длительности приёма и использованных доз. Влияние неаспириновых НПВП на заболеваемость и прогноз более противоречиво.

Ще в минулому столітті встановили зв'язок між запаленням і розвитком, прогресуванням онкологічної патології [1]. Останнім часом на тлі накопичення сучасної наукової інформації про молекулярно-біологічні, клітинні та біохімічні механізми патофізіологічних процесів запалення та онкогенезу науковий інтерес викликають дослідження щодо застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), як-от ацетилсаліцилової кислоти (АСК), ібупрофену, целекоксибу тощо, для профілактики та лікування пухлин [1]. Суспільству важливо мати доступні методи профілактики раку, які згодом можуть зменшити навантаження на систему охорони здоров'я. Клініцисти потребують оперативної інформації про ефективність профілактичного застосування неонкологічних медикаментів на тлі великого масиву інформації та суттєвої мозаїчності даних [2].

Мета роботи

Аналіз та узагальнення відомостей сучасної фахової літератури щодо можливості застосування ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів для зменшення онкологічного ризику.

Взаємозв'язок запалення та раку. Запалення як фізіологічна реакція організму виконує найважливішу функцію захисту, але при тривалому хронічному перебігу може призвести до різних розладів, зокрема спричинити виникнення раку [1]. Хронічне запалення внаслідок стійкої мікробної, вірусної, гельмінтної інфекції або постійного впливу таких неінфекційних факторів, як дим, діоксид кремнію або азбест може спровокувати канцерогенез [1]. Елементи запального процесу – важливі компоненти мікросередовища пухлини. Мікроскопічно у тканинах пухлини є різні запальні клітини, як-от Т-лімфоцити (зрідка В-клітини), дендритні клітини, макрофаги, моноцити, нейтрофіли та природні кілери. Як посередники імунного нагляду та захисту господаря виробляються та секретуються цитокіни, що пов'язані з туморнекротичним фактором, апоптоз-індукуючі ліганди, які спричиняють апоптоз клітин [1]. Пухлинні клітини фенотипово схожі на клітини запалення, вони також експресують цитокіни, хемокіни та їхні рецептори, до того ж запальні медіатори мають більшу експресію в пухлинах, ніж у нормальних тканинах [1].

Під час хронічного запалення відбувається безперервне ураження тканин і дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), що призводить до накопичення мутацій в епітеліальних клітинах, спричиняючи їхній безконтрольний ріст [3]. Численні запальні та канцерогенні агенти активують нуклеарний фактор транскрипції «каппа-бі» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (NF-κB), що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу. Після активації NF-κB специфічно зв'язується з певними нуклеотидними послідовностями ДНК в ядрі клітини, індукує синтез прозапальних цитокінів і ферментів ЦОГ [3]. Активовані імунні клітини продукують специфічні цитокіни (інтерлейкін 6 (IL-6), фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor VEGF) і матриксні металопептидази (matrix metallopeptidase MMP-2 та MMP-9). IL-6 і фактори росту можуть індукувати активацію сигнального білка-перетворювача сигналу та активатора транскрипції STAT 3 (signal transducer and activator of transcription 3), призводячи до проліферації та виживання клітин, а металопептидази деградують мембранний фундамент, зумовлюючи інвазію атипових клітин [3]. Крім того, макрофаги виділяють велику кількість активних кисневих радикалів і мутагенів проти мікробних агентів, які протягом тривалого часу пошкоджують тканини та викликають зміни ДНК, спричиняючи пухлинний ґенез. Таке мікросередовище, багате на клітини запалення, фактори росту та пошкоджувальні ДНК агенти, зумовлює стійку та посилену проліферацію, виживання атипових клітин, збільшення неопластичного ризику [3].

Механізм дії АСК та інших НПЗП і профілактика онкологічного процесу. Для профілактики та лікування раку важливе використання протизапальних засобів окремо та в поєднанні з хіміотерапевтичними засобами [4]. НПЗП здатні втручатися в мікросередовище пухлини, зменшуючи міграцію клітин, збільшуючи апоптоз і хіміочутливість [3]. АСК має протизапальні, знеболювальні та жарознижувальні властивості, проявляє антитромботичний та імунодепресивний ефекти. У низьких антитромбоцитарних дозах (75–325 мг на добу) АСК тривало застосовують для профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи. У таких дозах антиагрегантний та онкопревентивний ефекти забезпечуються передусім ацетилюванням білків, як-от ЦОГ-1 у тромбоцитах [5]. Тромбоцити активно залучені не тільки у процес гемостазу, але і в запальний процес та онкогенез [6]. Вплив тромбоцитів на канцерогенез може включати кілька механізмів: підвищення виживання ракових клітин шляхом утворення тромбоцитарних агрегатів, які оточують пухлинні клітини; підсилення адгезії пухлинних клітин до ендотелію, що призводить до їх фіксації та екстравазації; підсилення неоваскуляризації пухлини та стимуляція поширення пухлинних клітин через кров під впливом тромбоксану А2 [5]. Мікрометастазування клітин раку порушується антитромботичним ефектом інгібування ЦОГ-1 у тромбоцитах, які могли вивільнити проангіогенні фактори, що полегшують вислизання ракових клітин від імунного спостереження [4].

НПЗП проявляють свої хіміомоделювальні ефекти через обидві ізоформи ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) [7]. ЦОГ-2 може виконувати доповнювальну та синергічну ролі на різних стадіях онкогенезу від демалігнізувальної проліферації до метастатичного поширення, надмірного аномального росту й інвазії. Підвищену експресію ЦОГ-2 виявляють у різних ракових тканинах, що призводить до збільшення рівня простагландинів (ПГ) у тканинах пухлин [7]. Виявили лінійну залежність між рівнем надмірної експресії ЦОГ-2 і ступенем інвазивності, частотою виживання пацієнтів із різними онкологічними захворюваннями, як-от неоплазія стравоходу, товстої кишки, легень, молочної залози та раку шлунка. Так, безпосередньо у клітинах карциноми товстої кишки людини виявлена тромбоцит-індукована гіперекспресія ЦОГ-2. Доведено, що індуковане ЦОГ-2 збільшення синтезу ПГЕ призводить до пригнічення функції Т-, В-лімфоцитів та активності натуральних кілерів [7]. В експерименті на мишах показано, що ПГЕ2 спричиняє ріст і метастазування стовбурових клітин колоректального раку (КРР), особливо в кісткову тканину, мозок, печінку та лімфатичні вузли [8]. Підвищення рівня ПГ також зумовлює канце-

рогенез, безпосередньо впливаючи на індукцію мітозу в остеобластах, фібробластах, епітеліальних клітинах молочної залози [7]. Надмірну експресію ЦОГ-2 виявили при передпухлинних ураженнях, включаючи актиничний кератоз, оральну лейкоплакію [7]. У кровоносних судинах пухлин фіксують гіперекспресію ЦОГ-2, що може свідчити про її вплив на неоваскуляризацію [1]. Серед НПЗП із селективною активністю щодо ЦОГ-2 найбільш дослідженим препаратом є целекоксиб, антинеопластичний потенціал якого в останні роки активно вивчають [9].

Крім ЦОГ-залежних механізмів дії АСК та інших НПЗП, важливі й ЦОГ-незалежні механізми. АСК і НПЗП прямо й опосередковано діють на сигнальний каскад Wnt/β-catenin [10], що пригнічує біоактивність власне ракових клітин і погіршує пухлинне мікросередовище, підтримуючи прогресування раку [3]. В аспекті молекулярного механізму аспірин націлений на онкогени та пов'язані з раком сигнальні шляхи, активує певні супресори пухлин [3]. Ключовий фермент, крім ЦОГ, з яким здатні прямо зв'язуватися АСК, інші НПЗП, – NF-κB [10]. У деяких пацієнтів NF-κB-шлях може перебувати у стані конститутивної активації через мутації окремих генів, що його контролюють [10]. Саме такі пацієнти перебувають у зоні підвищеного ризику онкогенезу в органі, де є хронічне запалення, і, відповідно, можуть отримати користь від обмеження активності цього шляху за допомогою НПЗП.

Загальні результати досліджень впливу АСК і НПЗП на онкоризик. Загальні результати сучасних досліджень впливу НПЗП на онкоризик доволі неоднозначні. У 2018 р. опубліковані результати великого популяційного дослідження [11], в якому проаналізували дані 204 170 споживачів АСК і 408 339 осіб, які її не приймали; середній вік пацієнтів становив 67,5 року. В середньому АСК приймали протягом 7,7 року з середньою дозою 80 мг на добу. 26 929 (13,2 %) споживачів АСК та 70 755 (17,3 %) групи контролю мали зареєстровані випадки раку. У пацієнтів, які отримували АСК, порівняно з хворими, яким її не призначали, виявили істотне зменшення випадків раку печінки (відносний ризик (ВР) = 0,49), шлунка (ВР = 0,42); КРР (ВР = 0,71), легень (ВР = 0,65), підшлункової залози (ВР = 0,54), стравоходу (ВР = 0,59), лейкемії (ВР = 0,67). У досліджуваній популяції вживання АСК не забезпечило істотного зменшення ризику розвитку раку нирок, сечового міхура, раку передміхурової залози (РПЗ) і множинної мієломи. Призначення АСК призвело до незначного збільшення ризику раку молочної залози (РМЗ) (ВР = 1,14).

У недавньому когортному дослідженні, що включало 146 152 особи (середній вік – 66,3 ± 2,4 року), виявлено: вживання АСК ≥3 рази на тиждень асоціюється зі зниженням ризику смертності від усіх причин (ВР = 0,81; 95 % довірчий інтервал (ДІ), 0,80–0,83; p < 0,001), смертності від будь-яких видів раку (ВР = 0,85; 95 % ДІ, 0,81–0,88; p < 0,001), від раку ШКТ (ВР =0,75; 95 % ДІ, 0,6–0,84; p < 0,001) та КРР (ВР = 0,71; 95 % ДІ, 0,61–0,84; p < 0,001) [12].

Відомості щодо протиракового ефекту АСК у пацієнтів похилого віку суперечливі. Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване клінічне дослідження (РКД) [13] включало пацієнтів віком ≥70 років або ≥65 років для афроамериканців або іспанців без попереднього серцево-судинного захворювання, когнітивного дефіциту або встановленої непрацездатності, які отримували АСК 100 мг на добу або плацебо, медіана спостереження – 4,7 року. Неочікувано отримали підвищений рівень смертності від усіх причин у групі АСК (5,9 % проти 5,2 % у групі плацебо; ВР = 1,14; 95 % ДІ, 1,01–1,29). Пояснили це підвищеним ризиком раку в осіб, які отримували АСК (3,1 % проти 2,3 %; ВР, 1,31; 95 % ДІ, 1,10–1,56). Дивергенція кривих і смертності від усіх причин, і смертності, що пов'язана з раком, починалася після 3 років спостереження. Вища смертність від раку у групі аспірину не обмежувалась певними локалізаціями або патологічними типами. Таке збільшення ризику раку стосувалося випадків виявлення метастатичного раку, а не загальних випадків раку. Дослідники припускають, що вживання АСК може зумовлювати більш раннє діагностування раку через підвищений ризик кровотечі, особливо в людей похилого віку. Автори наголошують на необхідності обережного трактування результатів дослідження.

Ще один нещодавній метааналіз, що поєднав дані 13 РКД і 164 225 учасників [14], не показав суттєвої різниці за захворюваністю на рак між пацієнтами, які приймали АСК, й особами, котрі отримували плацебо (ВР = 1,01; 95 % ДІ, 0,93–1,08); не було вірогідної різниці за смертністю від раку (ВР = 1,03; 95 % ДІ, 0,96–1,11) у разі застосування аспірину порівняно з плацебо.

НПЗП для профілактики раку голови та шиї. У популяційному дослідженні на базі Датського національного реєстру проаналізовано 12 389 випадків гістологічно підтвердженого первинного діагнозу раку голови та шиї протягом 2000–2015 рр. [15]. Використання будь-коли (≥2 рецептів) НПЗП (не включаючи АСК) не було пов'язане з загальним ризиком виникнення раку голови та шиї (ВР = 0,99; 95 % ДІ, 0,95–1,03). Однак її тривале послідовне використання (≥5 років) показало зниження захворюваності на 25 % (ВР = 0,75; 95 % ДІ, 0,62–0,90). Стратифікований аналіз можливої асоціації онкоризиків під час приймання НПЗП з інфікуванням вірусом папіломи людини не показав суттєві відмінності [15].

АСК і НПЗП у профілактиці пухлин шлунково-кишкового тракту. Результати епідеміологічних досліджень показали певні асоціації між регулярним прийманням АСК та інших НПЗП зі зниженням ризику раку стравоходу, товстої кишки, печінки [16–18]. Так, у 1993 р. з'явилося повідомлення про випадок регресії аденоматозних поліпів прямої кишки у хворого з родинним аденоматозним поліпозом товстого кишечника, який тривалий час приймав індометацин і суліндак через біль у суглобах [19].

Під час чотирьох РКД (Thrombosis Prevention Trial, British Doctors Aspirin Trial, Swedish Aspirin Low-Dose Trial, UK-TIA Aspirin Trial) визначали вплив приймання АСК на захворюваність і смертність від КРР протягом 20 років [20]. Запланована тривалість лікування становила 6 років, медіана тривалості спостереження – 18,3 року. З-поміж 14 033 пацієнтів 391 (2,8 %) мав КРР. Результати показали суттєве зниження 20-річного ризику захворюваності на рак товстої кишки (ВР = 0,76; 95 %

ДІ, 0,60–0,96, p = 0,02) та смертності (ВР = 0,65; 95 % ДІ, 0,48–0,88, p = 0,005). Але результати, що отримані для пухлин лише прямої кишки, мали негативний характер (ВР = 0,90, 95 % ДІ, 0,63–1,30, p = 0,58; ВР = 0,80; 95 % ДІ, 0,50–1,28, p = 0,35 для захворюваності та смертності відповідно). Аспірин знижував ризик захворюваності раку проксимальної ободової кишки (ВР = 0,45; 95 % ДІ, 0,28–0,74, p = 0,001) та смертності (ВР = 0,34; 95 % ДІ, 0,18–0,66, p = 0,001), але не дистальної ободової кишки (ВР = 1,10; 95 % ДІ, 0,73–1,64, p = 0,66 та ВР, 1,21, 95 % ДІ, 0,66–2,24, p = 0,54; різниця для захворюваності – p = 0,04, для смертності – p = 0,01). Результати двох масштабних епідеміологічних досліджень Nurses' Health Study (NHS, 1980–2010) та Health Professionals Follow-Up Study (HPFS, 1986–2012) [21] показали зниження загального ризику розвитку онкозахворювань (ВР = 0,97; 95 % ДІ, 0,94–0,99). У разі тривалого застосування АСК зареєстрували зниження на 15 % ризику раку ШКТ і на 19 % ризику КРР.

Інше велике епідеміологічне дослідження показало, що тривале (>5 років) і постійне приймання АСК навіть у малих дозах (75–150 мг) призводить до зниження ризику розвитку КРР на 27 % (ВР = 0,73, 95 % ДІ, 0,54–0,99) [22]. Подібний результат отримали також у пацієнтів, які постійно отримували селективні інгібітори ЦОГ-2 [23]. Так, за результатами метааналізу РКД показано, що застосування целекоксибу в дозі 400–800 мг на добу протягом 1–3 років істотно знижує ризик рецидиву аденом товстого кишківника (ВР = 0,42, 95 % ДІ, 0,34–0,53) та будь-яких інших аденом (ВР = 0,67, 95 % ДІ, 0,62–0,72) порівняно з плацебо [23]. У зв'язку з цим U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) у 2016 р. оновила рекомендації щодо застосування АСК для запобігання розвитку КРР: дорослим віком 50–59 років із високим кардіоваскулярним ризиком та очікуваною тривалістю життя понад 10 років слід використовувати аспірин як профілактику КРР за відсутності підвищеного ризику кровотечі, якщо вони згодні щодня приймати АСК щонайменше протягом 10 років [24]. Отже, АСК офіційно визнано засобом онкологічної хіміопрофілактики в популяції, яка не характеризується високим ризиком розвитку онкопатології.

Незважаючи на рекомендації USPSTF, залишається дуже багато питань, як-от доза та тривалість застосування АСК, молекулярні механізми, завдяки яким реалізується онкопротективний ефект, можливість застосування АСК і НПЗП при інших формах раку. Триває пошук прогностичних маркерів, які були б здатні передбачати ефект профілактичного приймання АСК та інших НПЗП при онкологічних захворюваннях. Так, наприклад, L. Emillson et al. [25] підтвердили дані, що застосування АСК є ефективнішим, якщо КРР локалізується у проксимальному відділі товстої кишки.

Під час дослідження з виявлення генетичних маркерів розвитку КРР виявили генетичні варіації, що асоціювалися з низьким ризиком його розвитку при регулярному вживанні АСК та інших НПЗП [26]. Автори вважають, що контроль отриманих генетичних маркерів допоможе сформувати стратегію профілактичного застосування НПЗП. Вважають, що протективний ефект АСК зменшується у групі хворих на колоректальну аденому з мікросателітною нестабільністю тільки на тлі метиляторного фенотипу, характерного для літніх хворих, частіше це стосується жінок [17].

Ретельний статистичний аналіз численних епідеміологічних досліджень і метааналізів показав наявність асоціації між застосуванням АСК і ризиком розвитку рецидивної колоректальної аденоми, аденокарциноми стравоходу в осіб зі стравоходом Барретта, аденокарциноми стравоходу, плоскоклітинного раку стравоходу, раку шлунка, некардіального раку шлунка, раку підшлункової залози, раку печінки. Але статистично значуща асоціація встановлена тільки між застосуванням АСК і ризиком розвитку плоскоклітинного раку стравоходу [27]. У висновку дослідники рекомендують звернути більшу увагу на потенційну онкопревентивну властивість АСК щодо раку цієї локалізації.

Simon T. G. et al. [28] проаналізували дозо- і тривалість-залежні асоціації між прийманням АСК і ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Аналіз здійснювали на основі даних, що одержані в Nurses' Health Study (NHS, 1980–2010) та Health Professionals Follow-Up Study (HPFS, 1986–2012). Спостереження протягом більше ніж 26 років, що охопило 4 232 188 людино-років, довело: регулярне застосування АСК у помірних дозах (≥2 стандартні 325 мг таблетки на тиждень) асоціювалося зі зменшенням ризику ГЦК (скоригований ВР = 0,51; 95 % ДІ, 0,34–0,77) тільки після 5 років. Аналогічні асоціації не підтверджені для неаспіринових НПЗП. Важливо, що перспективи використання АСК для профілактики ГЦК треба оцінювати, зважаючи на ризик шлунково-кишкової кровотечі, особливо при захворюваннях печінки.

Аналіз результатів 12 клінічних досліджень [29], що включали 4748 пацієнтів, щодо асоціацій між застосуванням АСК і ризиком раку підшлункової залози показав: приймання препарату не знижувало ризик смертності, але вірогідно знижувало ризик захворюваності, особливо в разі застосування протягом більше ніж 5 років.

Не в усіх дослідженнях зробили однакові висновки щодо профілактичної дії АСК на захворюваність і смертність від КРР у літніх людей. Так, клінічне дослідження Japanese Primary Prevention Project [30], що включало пацієнтів віком від 60 до 85 років із супутньою патологією (гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет), не показало зниження ані ризику захворюваності, ані ризику смертності при вживанні низьких доз АСК упродовж 5 років. Навпаки, визначили вищу захворюваність на КРР у групі пацієнтів, які вживали АСК. Автори дослідження припускають, що такі результати – наслідок ранішої та ретельнішої діагностики.

АСК і НПЗП для профілактики та лікування раку легень. Рак легень посідає перше місце серед смертності від раку у світі – 1,6 млн смертей на рік [31]. Захисні ефекти низьких доз АСК проти певних типів раку виявилися неоднаковими залежно від популяції та типу раку. В метааналізі F. Hochmuth et al. [32] показано, що АСК може мати захисний ефект проти недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ). Дослідники припускають, що АСК потенційно запобігає раку легенів, але тільки в певних популяцій пацієнтів, а в інших не є корисною. Автори підкреслюють високу неоднорідність об'єднаних досліджень.

Селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб включений у схеми поліхіміотерапії як допоміжний препарат, котрий комбінують із різними протипухлинними засобами лікування НДКРЛ. Так, у сучасному метааналізі 18 досліджень із 1178 хворими на НДКРЛ порівняли ефективність різних режимів протипухлинної терапії з застосуванням целекоксибу [33]. Встановили, що целекоксиб у поєднанні з хіміотерапією або інгібіторами тирозинкінази істотно підвищував загальний коефіцієнт відповіді на лікування. Целекоксиб у поєднанні з хіміотерапією поліпшив загальну виживаність протягом 6 місяців (ВР = 0,65; 95 % ДІ, 0,59–0,71, p < 0,001), але вона не змінювалася при комбінації з інгібіторами тирозинкінази (ВР = 0,53; 95 % ДІ, 0,31–0,73, p = 0,82). Встановили вірогідну різницю між групами – p = 0,00392. Целекоксиб у поєднанні з хіміотерапією також істотно пролонгував загальне виживання пацієнтів протягом 12 місяців (ВР = 0,39; 95 % ДІ, 0,33–0,45, p < 0,001). Але їхня комбінація збільшувала гематологічну токсичність і кардіоваскулярний ризик. Суттєвого поліпшення не було при поєднанні целекоксибу з променевою терапією або інгібіторами тирозинкінази.

Дещо інші результати повідомляють Yi L. et al. [34], які здійснили системний огляд і метааналіз 7 РКД за участю 1559 пацієнтів із занедбаним НДКРЛ; хворі отримували целекоксиб або плацебо в поєднанні з системною протипухлинною терапією. Автори встановили, що целекоксиб не був корисним щодо показників виживання таких хворих. Не було відмінностей між групами целекоксибу та плацебо щодо виживання протягом одного року (ВР = 0,99; 95 % ДІ, 0,88–1,12, p = 0,91). Аналіз підгруп показав: додавання целекоксибу до терапії першої лінії суттєво поліпшило загальний коефіцієнт відповіді (ВР = 1,21; 95 % ДІ, 1,01–1,44, p = 0,04) та частковий коефіцієнт відповіді (ВР = 1,26; 95 % ДІ, 1,01–1,58, p = 0,04). Сукупний аналіз за Капланом–Мейєром не показав значущу різницю між целекоксибом і плацебо щодо 5-річної загальної виживаності (медіана 12,9 проти 12,5 місяця, p = 0,553) та 5-річного виживання без прогресування (медіана 7,4 проти 7,2 місяця, p = 0,641). Крім того, при використанні целекоксибу збільшився відносний ризик лейкопенії (ВР = 1,25; 95 % ДІ, 1,03–1,50) та тромбоцитопенії (ВР = 1,39; 95 % ДІ, 1,11–1,75). Однак він не збільшував ризики тромбозу або емболії (ВР = 1,26; 95 % ДІ, 0,66–2,39) та серцевої ішемії (ВР = 1,16; 95 % ДІ, 0,39–3,44).

АСК і НПЗП для профілактики й лікування раку молочної залози, яєчників. Відомості щодо профілактичного впливу різних НПЗП на ризик РМЗ неоднорідні, лише частина досліджень підтвердила їхню потенційну користь. Так, метааналіз 13 проспективних когортних досліджень (857 831 жінка) [35] із періодом спостереження від 4,4 до 14,0 року показав граничну зворотну асоціацію між загальним споживанням АСК і ризиком РМЗ, сумарний ВР = 0,94 (95 % ДІ, 0,87–1,01, p = 0,051). Підтверджено дозозалежний ефект. Встановлено, що тривале (>5 років) послідовне використання АСК (2–7 разів на тиждень) виявилось ефективнішим у профілактиці РМЗ.

У когортному дослідженні [36] вивчали зв'язок між регулярним використанням НПЗП і ризиком розвитку РМЗ у жінок з обтяженим сімейним анамнезом і носіїв мутації BRCA1 або BRCA2. Регулярне вживання АСК забезпечило зниження ризику РМЗ на 39 % (ВР = 0,61; 95 % ДІ, 0,33–1,14) у групі проспективного спостереження та на 37 % у хворих під час комбінованого ретроспективного та проспективного аналізу (ВР = 0,63; 95 % ДІ, 0,57–0,71). Регулярне використання інгібіторів ЦОГ-2 у групі проспективного спостереження пов'язане зі зниженням ризику РМЗ на 61 % (ВР = 0,39; 95 % ДІ, 0,15–0,90) та на 71 % під час комбінованого спостереження (ВР = 0,29; 95 % ДІ, 0,23–0,38). Застосування ібупрофену у групі комбінованого спостереження знизило ризик РМЗ на 17 % (ВР = 0,83; 95 % ДІ, 0,65–1,05). Інші НПЗП та ацетамінофен не були пов'язані з впливом на ризик РМЗ у жодній із груп.

В іншому великому рандомізованому дослідженні Women's Health Study тривале приймання АСК у дозі 100 мг через добу не знижувало ризик розвитку РМЗ, не зафіксували перспективні результати щодо його профілактики [37].

Ефективність целекоксибу як ад'ювантної терапії в пацієнток із первинним РМЗ після лікування вивчали в європейському РКД Randomised EuropeAn celecoxib trial (REACT) [38]. Аналіз застосування препарату в дозі 400 мг на добу протягом 2 років не виявив користі щодо зниження рецидиву РМЗ, дослідження в окремих субпопуляціях тривають. Британське дослідження на базі даних UK Clinical Practice Research Datalink [39] із поєднаним застосуванням картографічного та фармакоепідемічного підходів не виявило взаємозв'язок між вживанням мелоксикаму та ризиком розвитку РМЗ.

Також накопичена інформація щодо онкопревентивного потенціалу АСК і ризику виникнення раку яєчників. Опублікований у 2016 р. систематичний огляд і метааналіз 23 спостережних досліджень показав помірний хіміопрофілактичний ефект АСК щодо зменшення ризику виникнення раку яєчників [40]. Після стратифікації за планом дослідження ВР становив 0,85 (95 % ДІ, 0,77–0,94) та 0,95 (95 % ДІ, 0,85–1,05) для досліджень випадок-контроль і когортних досліджень відповідно. Аналіз залежності доза-відповідь показав зворотний зв'язок між частотою приймання АСК і ризиком розвитку раку яєчників (ВР при вживанні АСК 1 раз на тиждень = 0,94; 95 % ДІ, 0,89–1,00), але для підтвердження цієї асоціації потрібні наступні дослідження.

У датському загальнонаціональному аналізі даних жінок із серозними та муцинозними граничними пухлинами яєчників із Danish Pathology Data Bank за 1997–2015 рр. [41] виявили зниження ризику розвитку муцинозних граничних пухлин (МГП) у пацієнток, які нещодавно приймали парацетамол (ВР = 0,77; 95 % ДІ, 0,60–0,98), але не серозних граничних пухлин (СГП). Дослідники припускають, що недавнє використання парацетамолу може мати хіміопрофілактичний вплив на МГП. У разі застосування неаспіринових НПЗП виявили підвищений ризик СГП при недавньому (ВР = 1,29; 95 % ДІ, 1,11–1,51) і минулому приймані (ВР = 1,19; 95 % ДІ, 1,04–1,37), підвищений ризик МГП при нещодавньому використанні (ВР = 1,14; 95 % ДІ, 0,97–1,33). Вживання низьких доз АСК не пов'язане з ризиком СГП, асоціація з МГП не з'ясована. Зробили висновок, що ані низька доза АСК, ані неаспіринові НПЗП не захищають від розвитку СГП і МГП. Для встановлення потенційного впливу НПЗП на ризик розвитку граничних пухлин яєчників необхідні масштабніші дослідження.

У 2018 р. проаналізували також відомості датського загальнодержавного реєстру жінок з уперше встановленим між 2000 та 2012 роками діагнозом епітеліального раку яєчників [42]. Оцінювали зв'язок між застосуванням після встановлення діагнозу неаспіринових НПЗП за рецептом ≥1 і смертністю від раку яєчників або інших причин порівняно з особами, яким не призначали таку терапію. Встановлено, що в 4117 пацієнток будь-яке постдіагностичне вживання неаспіринових НПЗП не вплинуло на смертність від раку яєчників (ВР = 0,97; 95 % ДІ, 0,87–1,08), як і на іншу причину смертності (ВР = 0,99; 95% ДІ, 0,77–1,27). Але встановлена зворотна асоціація між смертністю від раку яєчників і високим кумулятивним (ВР = 0,75; 95 % ДІ, 0,60–0,9) та високодозовим (ВР = 0,86; 95 % ДІ, 0,72–1,03) вживанням НПЗП. Застосування неаспіринових НПЗП поліпшувало виживаність пацієнток тільки з гістологічно підтвердженим серозним раком яєчників (ВР = 0,87; 95 % ДІ, 0,77–0,99).

АСК і НПЗП у профілактиці раку простати. РПЗ – найпоширеніший рак у чоловіків і третя провідна причина смерті від раку у світі [30]. Експериментальні дослідження підтверджують, що хронічне запалення відіграє важливу роль у канцерогенезі РПЗ, особливо його високодиференційованого варіанта [43]. Метааналіз 43 обсерваційних досліджень, що опубліковані до 31 грудня 2017 р. [44], показав захисний ефект приймання НПЗП на ризик виникнення РПЗ (об'єднаний ВР = 0,89; 95 % ДІ, 0,81–0,98). Крім того, тривале приймання НПЗП (≥5 років) пов'язане зі зниженою частотою РПЗ (ВР = 0,882; 95 % ДІ, 0,785–0,991). Приймання АСК також призвело до зниження ризику РПЗ на 7,0 % (ВР = 0,93; 95 % ДІ, 0,89–0,96). Саме постійне вживання АСК ≥1 таблетка/добу, а не тривале споживання (≥4 або ≥5 років) пов'язане зі зниженою частотою виникнення РПЗ (ВР = 0,875; 95 % ДІ, 0,792–0,967). Об'єднані дані для неаспіринових НПЗП не показали суттєві несприятливі чи сприятливі ефекти на загальний ризик розвитку РПЗ. У висновку дослідники визначили захисний ефект від приймання будь-яких НПЗП на ризик розвитку РПЗ, особливо в разі тривалого застосування, онкопревентивний ефект АСК залежить від дози, а не від тривалості приймання.

Ще в одному дослідженні [45] встановили: щоденне приймання аспірину не вплинуло на захворюваність на РПЗ, але мало зворотний зв'язок зі смертністю від РПЗ (ВР = 0,59; 95 % ДІ, 0,36–0,96). Уживання АСК зворотно пов'язане з летальними випадками від будь-яких причин (ВР = 0,45; 95 % ДІ, 0,22–0,94). Використання неаспіринових НПЗП не впливало на ці кінцеві точки.

Отже, залишається суперечливим висновок, що АСК може поліпшити прогноз пацієнтів із РПЗ. Один з останніх системних оглядів і метааналіз (2019 р.) [46] показав: у пацієнтів із РПЗ, які отримували АСК, не визначили нижчу смертність, що пов'язана з РПЗ, ніж у тих, хто не вживав АСК (ВР = 0,89; 95 % ДІ, 0,73–1,08, p > 0,05). Крім того, не виявили суттєвої залежності між дозуванням АСК і тривалістю вживання, ризиком виникнення РПЗ.

АСК і НПЗП і профілактика раку шкіри. Зв'язок між використанням НПЗП, зокрема АСК, і ризиком виникнення раку шкіри досліджено в роботах учених багатьох країн (Данія, Австралія, США, КНР) [47,48].

Комплексний систематичний метааналіз 26 оригінальних досліджень зв'язку між НПЗП і раком шкіри (базально-клітинний, плоскоклітинний рак шкіри, меланома, немеланомний рак шкіри) в американській та європейській популяціях підтвердив зменшення ризику розвитку цих патологій у разі застосування протизапальних препаратів. В огляді наголошено на багатофакторному впливі, значущості асоціацій, включаючи досліджувану популяцію, тип лікарських засобів тощо [48].

Датські вчені, які здійснили самостійне дослідження, встановили: використання НПЗП загалом, включаючи АСК, пов'язане зі зниженим ризиком розвитку плоскоклітинного раку шкіри (ВР = 0,85; ДІ, 0,76–0,94) та меланоми (ВР = 0,87; 95 % ДІ, 0,80–0,95), але не впливало на загальний ризик розвитку базальноклітинного раку шкіри (ВР = 0,97; 95 % ДІ, 0,93–1,01). Виявили найбільше зменшення ризику в осіб, які тривало вживали НПЗП в оптимальній терапевтичній дозі, що вказувало на накопичувальні та дозозалежні захисні ефекти препаратів [49].

Систематичний огляд і метааналіз опублікованих епідеміологічних досліджень, що виконали австралійські вчені, показав зниження ризику розвитку плоскоклітинного раку шкіри в разі вживання неаспіринових НПЗП на 15 % (ВР = 0,85; 95 % ДІ, 0,78–0,94), при вживанні будь-яких НПЗП – на 18 % (ВР = 0,82; 95 % ДІ, 0,71–0,94) [47].

Експериментально показано: індукція актинічного кератозу та пухлин шкіри в результаті ультрафіолетового опромінення супроводжується посиленням експресії ЦОГ-2, що робить доцільним використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксибу) для профілактики та лікування онкологічної патології шкіри. Його ефективність щодо запобігання виникненню немеланомних пухлин шкіри оцінювали в подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД серед пацієнтів, які мали 10–40 актинічних кератозів. Через 11 місяців після рандомізації у групі целекоксибу (400 мг/добу протягом 9 місяців) виявлено менше випадків немеланомного раку шкіри порівняно з групою плацебо (середнє кумулятивне число пухлин на пацієнта – 0,14 проти 0,35; ВР = 0,43; 95 % ДІ, 0,24–0,75; p = 0,003). Після коригування на інші фактори ризику загальна кількість немеланомних пухлин шкіри була нижчою у групі целекоксибу (ВР = 0,41; 95 % ДІ, 0,23–0,72, p = 0,002), а кількість виявлених випадків плоскоклітинного та базальноклітинного раку шкіри на 58 % і 60 % відповідно менша, ніж у групі контролю. Вчені зробили висновок, що целекоксиб може бути ефективним для профілактики плоскоклітинного та базальноклітинного раку шкіри в осіб, які мають великі актинічні пошкодження та високий ризик розвитку немеланомних ракових захворювань шкіри [50].

Отже, враховуючи відомі небезпеки тривалого вживання АСК та інших НПЗП, їх широкомасштабне використання для хіміопрофілактики онкозахворювань потребує поліпшення ідентифікації осіб, для яких захисні переваги перевищують шкоду. Важливе уточнення механізму онкопревентивної дії АСК та інших НПЗП, отримання вірогідних результатів щодо профілактики певних видів раку. Різноманітність застосованих у дослідженнях методик і високий ступінь неоднорідності об'єднаних у цих публікаціях досліджень ускладнюють аналіз доказовості висновків і потребують здійснення нових РКД.

Висновки

1. Огляд відомостей наукової літератури показав, що захисний потенціал АСК проти різних видів раку неоднорідний, залежить від популяції, клітинного типу раку, тривалості приймання та використовуваних доз. Вплив інших НПЗП на захворюваність і прогноз – ще суперечливіший.

2. Результати сучасних метааналізів свідчать: майже встановлено можливості АСК на інших НПЗП до зменшення онкологічного ризику щодо виникнення раку голови та шиї, легень, шлунково-кишкового тракту, молочних залоз, яєчників, простати, шкіри. Вірогідне зниження ризику доведено в разі онкозахворювань шлунково-кишкового тракту, особливо колоректального раку.

3. Докази онкопревенції дали можливість цільовій групі профілактичних служб США (U. S. Preventive Services Task Force, 2016) рекомендувати АСК у низьких дозах для первинної профілактики серцево-судинних захворювань і колоректального раку у групах пацієнтів із високим ризиком.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.08.2020
Після доопрацювання / Revised: 25.09.2020
Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2020

Відомості про авторів:
Бугерук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3036-0109
Волошина О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7685-7313
Ковальчук Л. І., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0477-5343
Балашова І. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, асистент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7529-4045
Найдьонова О. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7192-0494

Information about authors:
Buheruk V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.
Voloshyna O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.
Kovalchuk L. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.
Balashova I. V., MD, PhD, Senior Researcher, Assistant of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.
Naidionova O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:
Бугерук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Волошина Е. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Ковальчук Л. И., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Балашова И. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.
Найдёнова Е. В., канд. мед. наук, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

[1] Khandia R., Munjal A. Chapter Six – Interplay between inflammation and cancer. *Advances in protein chemistry and structural biology* / ed. R. Donev. Academic Press, 2020. Vol. 119. P. 199-245. https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.09.004
[2] Baron J. A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Progress in Experimental Tumor Research* / eds. A. J. Dannenberg, R. N. DuBois. Basel, Karger, 2003. Vol. 37. P. 1-24. https://doi.org/10.1159/000071364
[3] Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents / S. Zappavigna et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 7. P. 2605. https://doi.org/10.3390/ijms21072605
[4] Chemopreventive effects of aspirin at a glance / M. W. Usman et al. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015. Vol. 1855. Issue 2. P. 254-263. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.007
[5] Gay L. J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2011. Vol. 11. Issue 2. P. 123-134. https://doi.org/10.1038/nrc3004
[6] Schrör K., Rauch B. H. Acetylsalicylsäure und Prävention kolorektaler Karzinome. *Der Internist*. 2013. Vol. 54. Issue 7. P. 884-891. https://doi.org/10.1007/s00108-013-3311-y
[7] Saxena P., Sharma P. K., Purohit P. A journey of celecoxib from pain to cancer. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2020. Vol. 147. P. 106379. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106379
[8] Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice / D. Wang et al. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. Issue 7. P. 1884-1895.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.064
[9] Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention – Review / N. Tołoczko-Iwaniuk et al. *Current Drug Targets*. 2019. Vol. 20. Issue 3. P. 302-315. https://doi.org/10.2174/1389450119666180803121737
[10] Vallée A., Lecarpentier Y., Vallée J. N. Targeting the Canonical WNT/β-Catenin Pathway in Cancer Treatment Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Cells*. 2019. Vol. 8. Issue 7. P. 726. https://doi.org/10.3390/cells8070726
[11] Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 10-year population cohort study in Hong Kong / K. Tsoi, J. Ho, F. Chan, J. Sung. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 145. Issue 1. P. 267-273. https://doi.org/10.1002/ijc.32083
[12] Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial / H. A. Loomans-Kropp et al. *JAMA Network Open*. 2019. Vol. 2. Issue 12. P. e1916729. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16729
[13] Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly / J. J. McNeil et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 379. Issue 16. P. 1519-1528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803955
[14] Zheng S. L., Roddick A. J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019. Vol. 321. Issue 3. P. 277-287. https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578
[15] Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: A nationwide case-control study / C. D. de la Cour et al. *International Journal of Cancer*. 2020. Vol. 146. Issue 8. P. 2139-2146. https://doi.org/10.1002/ijc.32544
[16] Brusselaers N., Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2018. Vol. 8. Issue 7. P. e021869. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021869
[17] Drew D. A., Cao Y., Chan A. T. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nature Reviews Cancer*. 2016. Vol. 16. Issue 3. P. 173-186. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.4
[18] Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials / B. F. Cole et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009. Vol. 101. Issue 4. P. 256-266. https://doi.org/10.1093/jnci/djn485
[19] Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis / F. M. Giardiello et al. *The New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328. Issue 18. P. 1313-1316. https://doi.org/10.1056/NEJM199305063281805

[20] Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials / P. M. Rothwell et al. *The Lancet*. 2010. Vol. 376. Issue 9754. P. 1741-1750. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61543-7
[21] Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer / Y. Cao et al. *JAMA Oncology*. 2016. Vol. 2. Issue 6. P. 762-769. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6396
[22] Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study / S. Friis et al. *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 163. Issue 5. P. 347-355. https://doi.org/10.7326/M15-0039
[23] Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis / S. K. Veettil et al. *Cancer Management and Research*. 2019. Vol. 11. P. 561-571. https://doi.org/10.2147/CMAR.S180261
[24] Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2016. Vol. 164. Issue 12. P. 1-22. https://doi.org/10.7326/P16-9015
[25] Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention / L. Emilsson et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017. Vol. 45. Issue 2. P. 193-204. https://doi.org/10.1111/apt.13857
[26] Association of Aspirin and NSAID Use With Risk of Colorectal Cancer According to Genetic Variants / H. Nan et al. *JAMA*. 2015. Vol. 313. Issue 11. P. 1133-1142. https://doi.org/10.1001/jama.2015.1815
[27] Aspirin and Its Potential Preventive Role in Cancer: An Umbrella Review / Y. Song et al. *Frontiers in Endocrinology.* 2020. Vol. 11. P. 3. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00003
[28] Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma / T. G. Simon et al. 2018. *JAMA Oncology*. Vol. 4. Issue 12. P. 1683-1690. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4154
[29] Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies / J. Sun et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98. Issue 51. P. e18033. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018033
[30] Effects of daily aspirin on cancer incidence and mortality in the elderly Japanese / K. Yokoyama et al. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 2. Issue 2. P. 274-281. https://doi.org/10.1002/rth2.12097
[31] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. Issue 1. P. 7-30. https://doi.org/10.3322/caac.21442
[32] Hochmuth F., Jochem M., Schlattmann P. Meta-analysis of aspirin use and risk of lung cancer shows notable results. *European Journal of Cancer Prevention.* 2016. Vol. 25. Issue 4. P. 259-268. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000176
[33] Comparison of the benefits of celecoxib combined with anticancer therapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis / W. Zhang et al. *Journal of Cancer*. 2020. Vol. 11. Issue 7. P. 1816-1827. https://doi.org/10.7150/jca.35003
[34] Systematic review and meta-analysis of the benefit of celecoxib in treating advanced non-small-cell lung cancer / L. Yi et al. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018. Vol. 12. P. 2455-2466. https://doi.org/10.2147/DDDT.S169627
[35] Aspirin as a potential modality for the chemoprevention of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies from 857,831 participants / L. Lu, L. Shi, J. Zeng, Z. Wen. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. Issue 25. P. 40389-40401. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16315
[36] Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or genetic risk: a cohort study / R. D. Kehm et al. *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21. Issue 1. P. 52. https://doi.org/10.1186/s13058-019-1135-y
[37] Low-dose aspirin and breast cancer risk: results by tumour characteristics from a randomised trial / S. M. Zhang et al. *British Journal of Cancer*. 2008. Vol. 98. Issue 5. P. 989-991. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604240
[38] Abstract GS3-03: A phase III multicentre double blind randomised trial of celecoxib versus placebo in primary breast cancer patients (REACT – Randomised EuropeAn celecoxib trial) / R. C. Coombes et al. Abstracts: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium December 5-9. San Antonio, Texas, 2018. Vol. 78. Issue 4. P. GS3-03. https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs3-03
[39] A combined connectivity mapping and pharmacoepidemiology approach to identify existing medications with breast cancer causing or preventing properties / J. Busby et al. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2018. Vol. 27. Issue 1. P. 78-86. https://doi.org/10.1002/pds.4345
[40] Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis / D. Zhang et al. *Gynecologic Oncology*. 2016. Vol. 142. Issue 2. P. 368-377. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.543
[41] Hannibal C. G., Dehlendorff C., Kjaer S. K. Use of paracetamol, low-dose aspirin, or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian borderline tumors in Denmark. *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 151. Issue 3. P. 513-518. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.022
[42] Non-aspirin NSAID use and ovarian cancer mortality / F. Verdoodt, C. Dehlendorff, S. Friis, S. K. Kjaer. *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 150. Issue 2. P. 331-337. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.06.018
[43] Thapa D., Ghosh R. Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochemical Pharmacology*. 2015. Vol. 94. Issue 2. P. 53-62. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.023
[44] Intake of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis / Z. Shang et al. *Frontiers in Oncology*. 2018. Vol. 8. P. 437. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00437
[45] Aspirin and Non-Aspirin NSAID Use and Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Case Fatality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. M. Hurwitz et al. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019. Vol. 28. Issue 3. P. 563-569. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0965
[46] Could aspirin be a lifesaver for prostate cancer patients in prostate cancer-specific mortality?: an update systematic review and meta-analysis / J. Zhou, S. Xia, T. Li, R. Liu. *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19. Issue 1. P. 1186. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6415-5
[47] Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Prevent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis / C. Muranushi, C. M. Olsen, N. Pandeya, A. C. Green. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 135. Issue 4. P. 975-983. https://doi.org/10.1038/jid.2014.531
[48] The association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and skin cancer: Different responses in American and European populations / Y. Ma et al. *Pharmacological Research*. 2020. Vol. 152. P. 104499. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104499
[49] Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study / S. A. Johannesdottir et al. *Cancer*. 2012. Vol. 118. Issue 19. P. 4768-4776. https://doi.org/10.1002/cncr.27406
[50] Chemoprevention of Nonmelanoma Skin Cancer With Celecoxib: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / C. A. Elmets et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010. Vol. 102. Issue 24. P. 1835-1844. https://doi.org/10.1093/jnci/djq442

References

[1] Khandia, R., & Munjal, A. (2020). Chapter Six – Interplay between inflammation and cancer. In R. Donev (Ed.), *Advances in protein chemistry and structural biology* (Vol. 119, pp. 199-245). Academic Press. https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.09.004
[2] Baron, J. A. (2003). Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. In A. J. Dannenberg & R. N. DuBois (Eds.), *Progress in Experimental Tumor Research* (Vol. 37, pp. 1-24). Basel, Karger. https://doi.org/10.1159/000071364
[3] Zappavigna, S., Cossu, A. M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G. A., Nicoletti, G. F., Filosa, R., & Caraglia, M. (2020). Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(7), Article 2605. https://doi.org/10.3390/ijms21072605
[4] Usman, M. W., Luo, F., Cheng, H., Zhao, J. J., & Liu, P. (2015). Chemopreventive effects of aspirin at a glance. *Biochimica et Biophysica Acta, 1855*(2), 254-263. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.007
[5] Gay, L. J., & Felding-Habermann, B. (2011). Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nature Reviews Cancer, 11*(2), 123-134. https://doi.org/10.1038/nrc3004
[6] Schrör, K., & Rauch, B. H. (2013). Acetylsalicylsäure und Prävention kolorektaler Karzinome. *Der Internist, 54*(7), 884-891. https://doi.org/10.1007/s00108-013-3311-y
[7] Saxena, P., Sharma, P. K., & Purohit, P. (2020). A journey of celecoxib from pain to cancer. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 147*, Article 106379. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106379
[8] Wang, D., Fu, L., Sun, H., Guo, L., & DuBois, R. N. (2015). Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice. *Gastroenterology, 149*(7), 1884-1895.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.064
[9] Tołoczko-Iwaniuk, N., Dziemiańczyk-Pakieła, D., Nowaszewska, B. K., Celińska-Janowicz, K., & Miltyk, W. (2019). Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention – Review. *Current Drug Targets, 20*(3), 302-315. https://doi.org/10.2174/1389450119666180803121737
[10] Vallée, A., Lecarpentier, Y., & Vallée, J. N. (2019). Targeting the Canonical WNT/β-Catenin Pathway in Cancer Treatment Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Cells, 8*(7), Article 726. https://doi.org/10.3390/cells8070726
[11] Tsoi, K., Ho, J., Chan, F., & Sung, J. (2019). Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 10-year population cohort study in Hong Kong. *International Journal of Cancer, 145*(1), 267-273. https://doi.org/10.1002/ijc.32083

[12] Loomans-Kropp, H. A., Pinsky, P., Cao, Y., Chan, A. T., & Umar, A. (2019). Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *JAMA Network Open, 2*(12), Article e1916729. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16729

[13] McNeil, J. J., Nelson, M. R., Woods, R. L., Lockery, J. E., Wolfe, R., Reid, C. M., Kirpach, B., Shah, R. C., Ives, D. G., Storey, E., Ryan, J., Tonkin, A. M., Newman, A. B., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., … ASPREE Investigator Group. (2018). Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *The New England Journal of Medicine, 379*(16), 1519-1528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803955

[14] Zheng, S. L., & Roddick, A. J. (2019). Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA, 321*(3), 277-287. https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578

[15] de la Cour, C. D., Dehlendorff, C., Aalborg, G. L., von Buchwald, C., Friis, S., Verdoodt, F., & Kjaer, S. K. (2020). Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: A nationwide case-control study. *International Journal of Cancer, 146*(8), 2139-2146. https://doi.org/10.1002/ijc.32544

[16] Brusselaers, N., & Lagergren, J. (2018). Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open, 8*(7), Article e021869. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021869

[17] Drew, D. A., Cao, Y., & Chan, A. T. (2016). Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nature Reviews Cancer, 16*(3), 173-186. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.4

[18] Cole, B. F., Logan, R. F., Halabi, S., Benamouzig, R., Sandler, R. S., Grainge, M. J., Chaussade, S., & Baron, J. A. (2009). Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute, 101*(4), 256-266. https://doi.org/10.1093/jnci/djn485

[19] Giardiello, F. M., Hamilton, S. R., Krush, A. J., Piantadosi, S., Hylind, L. M., Celano, P., Booker, S. V., Robinson, C. R., & Offerhaus, G. J. (1993). Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. *The New England Journal of Medicine, 328*(18), 1313-1316. https://doi.org/10.1056/NEJM199305063281805

[20] Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C. E., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C. P., & Meade, T. W. (2010). Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet, 376*(9754), 1741-1750. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61543-7

[21] Cao, Y., Nishihara, R., Wu, K., Wang, M., Ogino, S., Willett, W. C., Spiegelman, D., Fuchs, C. S., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2016). Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncology, 2*(6), 762-769. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6396

[22] Friis, S., Riis, A. H., Erichsen, R., Baron, J. A., & Sørensen, H. T. (2015). Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine, 163*(5), 347-355. https://doi.org/10.7326/M15-0039

[23] Veettil, S. K., Nathisuwan, S., Ching, S. M., Jinatongthai, P., Lim, K. G., Kew, S. T., & Chaiyakunapruk, N. (2019). Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research, 11*, 561-571. https://doi.org/10.2147/CMAR.S180261

[24] (2016). Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine, 164*(12), 1-22. https://doi.org/10.7326/P16-9015

[25] Emilsson, L., Holme, Ø., Bretthauer, M., Cook, N. R., Buring, J. E., Løberg, M., Adami, H. O., Sesso, H. D., Gaziano, M. J., & Kalager, M. (2017). Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 45*(2), 193-204. https://doi.org/10.1111/apt.13857

[26] Nan, H., Hutter, C. M., Lin, Y., Jacobs, E. J., Ulrich, C. M., White, E., Baron, J. A., Berndt, S. I., Brenner, H., Butterbach, K., Caan, B. J., Campbell, P. T., Carlson, C. S., Casey, G., Chang-Claude, J., Chanock, S. J., Cotterchio, M., Duggan, D., Figueiredo, J. C., Fuchs, C. S., … GECCO. (2015). Association of Aspirin and NSAID Use With Risk of Colorectal Cancer According to Genetic Variants. *JAMA, 313*(11), 1133-1142. https://doi.org/10.1001/jama.2015.1815

[27] Song, Y., Zhong, X., Gao, P., Zhou, C., Shi, J., Wu, Z., Guo, Z., & Wang, Z. (2020). Aspirin and Its Potential Preventive Role in Cancer: An Umbrella Review. *Frontiers in Endocrinology, 11*, Article 3. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00003

[28] Simon, T. G., Ma, Y., Ludvigsson, J. F., Chong, D. Q., Giovannucci, E. L., Fuchs, C. S., Meyerhardt, J. A., Corey, K. E., Chung, R. T., Zhang, X., & Chan, A. T. (2018). Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncology, 4*(12), 1683-1690. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4154

[29] Sun, J., Li, Y., Liu, L., Jiang, Z., & Liu, G. (2019). Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies. *Medicine, 98*(51), Article e18033. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018033

[30] Yokoyama, K., Ishizuka, N., Uemura, N., Mizokami, Y., Hiraishi, H., Murata, M., Uchiyama, S., Teramoto, T., Shimada, K., Yamazaki, T., Oikawa, S., Sugawara, M., Ando, K., Ikeda, Y., & JPPP study group. (2018). Effects of daily aspirin on cancer incidence and mortality in the elderly Japanese. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2*(2), 274-281. https://doi.org/10.1002/rth2.12097

[31] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68*(1), 7-30. https://doi.org/10.3322/caac.21442

[32] Hochmuth, F., Jochem, M., & Schlattmann, P. (2016). Meta-analysis of aspirin use and risk of lung cancer shows notable results. *European Journal of Cancer Prevention, 25*(4), 259-268. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000176

[33] Zhang, W., Yi, L., Shen, J., Zhang, H., Luo, P., & Zhang, J. (2020). Comparison of the benefits of celecoxib combined with anticancer therapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer, 11*(7), 1816-1827. https://doi.org/10.7150/jca.35003

[34] Yi, L., Zhang, W., Zhang, H., Shen, J., Zou, J., Luo, P., & Zhang, J. (2018). Systematic review and meta-analysis of the benefit of celecoxib in treating advanced non-small-cell lung cancer. *Drug Design, Development and Therapy, 12*, 2455-2466. https://doi.org/10.2147/DDDT.S169627

[35] Lu, L., Shi, L., Zeng, J., & Wen, Z. (2017). Aspirin as a potential modality for the chemoprevention of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies from 857,831 participants. *Oncotarget, 8*(25), 40389-40401. https://doi.org/10.18632/oncotarget.16315

[36] Kehm, R. D., Hopper, J. L., John, E. M., Phillips, K. A., MacInnis, R. J., Dite, G. S., Milne, R. L., Liao, Y., Zeinomar, N., Knight, J. A., Southey, M. C., Vahdat, L., Kornhauser, N., Cigler, T., Chung, W. K., Giles, G. G., McLachlan, S. A., Friedlander, M. L., Weideman, P. C., Glendon, G., … Terry, M. B. (2019). Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or genetic risk: a cohort study. *Breast Cancer Research, 21*(1), Article 52. https://doi.org/10.1186/s13058-019-1135-y

[37] Zhang, S. M., Cook, N. R., Manson, J. E., Lee, I. M., & Buring, J. E. (2008). Low-dose aspirin and breast cancer risk: results by tumour characteristics from a randomised trial. *British Journal of Cancer, 98*(5), 989-991. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604240

[38] Coombes, R. C., Tovey, H., Kilburn, L., Mansi, J., Palmieri, C., Bartlett, J., Hicks, J., Makris, A., Evans, A., Loibl, S., Denkert, C., Murray, E., Grieve, R., Coleman, R., Schmidt, M., Klare, P., Rezai, M., Rautenberg, B., Klutinus, N. … Bliss, J. (2018). Abstract GS3-03: A phase III multicentre double blind randomised trial of celecoxib versus placebo in primary breast cancer patients (REACT – Randomised EuropeAn celecoxib trial). Abstracts: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium December 5-9 (Vol. 78, Issue 4, pp. GS3-03). https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs3-03

[39] Busby, J., Murray, L., Mills, K., Zhang, S. D., Liberante, F., & Cardwell, C. R. (2018). A combined connectivity mapping and pharmacoepidemiology approach to identify existing medications with breast cancer causing or preventing properties. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety, 27*(1), 78-86. https://doi.org/10.1002/pds.4345

[40] Zhang, D., Bai, B., Xi, Y., Wang, T., & Zhao, Y. (2016). Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecologic Oncology, 142*(2), 368-377. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.543

[41] Hannibal, C. G., Dehlendorff, C., & Kjaer, S. K. (2018). Use of paracetamol, low-dose aspirin, or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian borderline tumors in Denmark. *Gynecologic Oncology, 151*(3), 513-518. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.022

[42] Verdoodt, F., Dehlendorff, C., Friis, S., & Kjaer, S. K. (2018). Non-aspirin NSAID use and ovarian cancer mortality. *Gynecologic Oncology, 150*(2), 331-337. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.06.018

[43] Thapa, D., & Ghosh, R. (2015). Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochemical Pharmacology, 94*(2), 53-62. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.023

[44] Shang, Z., Wang, X., Yan, H., Cui, B., Wang, Q., Wu, J., Cui, X., Li, J., Ou, T., & Yang, K. (2018). Intake of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology, 8*, Article 437. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00437

[45] Hurwitz, L. M., Joshu, C. E., Barber, J. R., Prizment, A. E., Vitolins, M. Z., Jones, M. R., Folsom, A. R., Han, M., & Platz, E. A. (2019). Aspirin and Non-Aspirin NSAID Use and Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Case Fatality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 28*(3), 563-569. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0965

[46] Zhou, J., Xia, S., Li, T., & Liu, R. (2019). Could aspirin be a lifesaver for prostate cancer patients in prostate cancer-specific mortality?: an update systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer, 19*(1), Article 1186. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6415-5

[47] Muranushi, C., Olsen, C. M., Pandeya, N., & Green, A. C. (2015). Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Prevent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology, 135*(4), 975-983. https://doi.org/10.1038/jid.2014.531

[48] Ma, Y., Yu, P., Lin, S., Li, Q., Fang, Z., & Huang, Z. (2020). The association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and skin cancer: Different responses in American and European populations. *Pharmacological Research, 152*, Article 104499. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104499

[49] Johannesdottir, S. A., Chang, E. T., Mehnert, F., Schmidt, M., Olesen, A. B., & Sørensen, H. T. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Cancer, 118*(19), 4768-4776. https://doi.org/10.1002/cncr.27406

[50] Elmets, C. A., Viner, J. L., Pentland, A. P., Cantrell, W., Lin, H. Y., Bailey, H., Kang, S., Linden, K. G., Heffernan, M., Duvic, M., Richmond, E., Elewski, B. E., Umar, A., Bell, W., & Gordon, G. B. (2010). Chemoprevention of Nonmelanoma Skin Cancer With Celecoxib: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute, 102*(24), 1835-1844. https://doi.org/10.1093/jnci/djq442

УДК 618.3:616-056.52:613.2:612.015.31:577.161.2+615.35(048.8)
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.203959

Особливості мікронутрієнтного обміну у вагітних з ожирінням (огляд літератури)

І. А. Жабченко*[A,F], О. Р. Сюдмак[C,D], І. С. Ліщенко[B], О. М. Бондаренко[E]

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

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

Ключові слова: вагітність, ожиріння, дефіцит, недостатність, мікронутрієнти, вітамін D, феритин, залізо, фолієва кислота, магній, мікроелементи, ускладнення вагітності.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 446-453

***E-mail:** izhab@ukr.net

Наведено відомості сучасної фахової літератури щодо впливу найбільш значущих мікро-, макроелементів і вітамінів (вітамін D, фолієва кислота, магній і залізо) на перебіг вагітності та пологів у жінок з ожирінням. Подано вітчизняні та закордонні рекомендації щодо корекції нутритивних дефіцитів для запобігання розвитку ускладнень, починаючи з прегравідарного етапу та до завершення лактації.

Нині дефіцитні стани щодо мікро-, макроелементів і вітамінів – надзвичайно актуальна проблема, особливою групою ризику є жінки з надлишковою масою тіла та ожирінням, кількість яких невпинно зростає, збільшується також середній вік вагітних (35 років і старші). Важливо враховувати індекс маси тіла жінки для призначення мінімальної ефективної дози необхідних препаратів для забезпечення персоналізованого підходу. Своєчасна превентивна корекція мікронутрієнтного стану може знизити ризики розвитку складних акушерських синдромів, як-от прееклампсія, передчасні пологи, затримка росту плода, невиношування вагітності та плацентарна дисфункція.

Peculiarities of micronutrient metabolism in obese pregnant women (literature review)

I. A. Zhabchenko, O. R. Sudmak, I. S. Lishchenko, O. M. Bondarenko

Here we summarize uptodate data on the influence of the most significant micro, macroelements, and vitamins, such as magnesium, vitamin D, iron, and folic acid, on the course of pregnancy and childbirth in obese women. The paper considers both domestic and foreign recommendations for correcting nutritional deficiencies to prevent the development of complications from the pregravid stage to the end of lactation.

Nowadays, the deficiency of micro-, macroelements and vitamins is an extremely urgent problem, especially in a group of special risk, i.e. overweight and obese women, whose number is steadily growing simultaneously with an increase of the number of pregnant women of 35+ years of age. It is important to consider a woman's body mass index to prescribe the minimum effective dose of the necessary drugs. Timely preventive personalized correction of the micronutrient state can reduce the risks of such major obstetric syndromes as preeclampsia, premature birth, fetal growth retardation, miscarriage, and placental dysfunction.

Key words: pregnancy, obesity, deficiency, insufficiency, micronutrients, vitamin D, ferritin, iron, folic acid, magnesium, trace elements, pregnancy complications.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 446-453

Особенности микронутриентного обмена у беременных с ожирением (обзор литературы)

И. А. Жабченко, О. Р. Сюдмак, И. С. Лищенко, Е. Н. Бондаренко

Представлены современные данные научной литературы о влиянии наиболее значимых микро-, макроэлементов и витаминов (витамин D, фолиевая кислота, магний и железо) на течение беременности и родов у женщин с ожирением. Приведены отечественные и зарубежные рекомендации по коррекции нутритивных дефицитов для предупреждения развития осложнений, начиная с прегравидарного этапа и до завершения лактации.

Дефицитные состояния микро-, макроэлементов и витаминов представляют чрезвычайно актуальную проблему, особая группа риска – женщины с избыточной массой тела и ожирением, количество которых неуклонно растет одновременно с увеличением среднего возраста беременных (35 лет и старше). Важно учитывать индекс массы тела женщины для назначения минимальной эффективной дозы необходимых препаратов для обеспечения персонализированного подхода. Своевременная превентивная коррекция микронутриентного состояния может снизить риски развития крупных акушерских синдромов, таких как преэклампсия, преждевременные роды, задержка роста плода, невынашивание беременности и плацентарная дисфункция.

Ключевые слова: беременность, ожирение, дефицит, недостаточность, микронутриенты, витамин D, ферритин, железо, фолиевая кислота, магний, микроэлементы, осложнения беременности.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 446-453

Вагітність – стан, коли збільшується навантаження на всі органи та системи організму жінки, можуть проявлятися всі латентні процеси, що були компенсованими до настання вагітності. За сучасними даними, в 70–80 % вагітних є полігіповітаміноз, який не залежить від пори року та місця проживання. Найчастіше реєструють дефіцитні стани щодо заліза, фолієвої кислоти, на це ВООЗ звернула особливу увагу в рекомендаціях 2017 р. [1]. Визначили необхідність застосування цих речовин упродовж усієї вагітності, навіть при її фізіологічному перебігові. Серед інших дефіцитних станів у вагітних визначають нестачу кальцію та вітаміну D, йоду (в ендемічних регіонах), магнію, але їхня дотація має бути обґрунтована клініко-лабораторними даними.

Також надзвичайно актуальною є проблема ожиріння, частота якого сягає 15,5–26,9 % серед жінок репродуктивного віку [2], а також одночасне зростання кількості жінок старшого репродуктивного віку. Ці дві проблеми поєднують наявність супутніх соматичних захворювань, що може поглиблювати стани полігіповітамінозу та дефіциту мінеральних речовин.

За даними ВООЗ, майже 1 млрд 800 млн людей мають залізодефіцитну анемію. У понад 50 % жінок фертильного віку виявляють недостатні запаси заліза в організмі [4].

Залізодефіцитна анемія – провідна причина анемії, найпоширеніший у світі стан, що пов'язаний із харчовим дефіцитом [3].

За даними різних досліджень, у разі дефіциту заліза вагітні уразливіші до інфекційних захворювань, оскільки залізо бере участь у синтезі колагену, метаболізмі порфірину, термінальному окисненні й окисному фосфорилюванні у клітинах, функції імунної системи тощо [4].

Крім того, при тривалій анемії порушується функція плаценти, розвивається плацентарна дисфункція з можливою реалізацією як гіпоксії, гіпотрофії плода та затримки його внутрішньоутробного росту. У 40–50 % випадків перебіг вагітності на тлі анемії ускладнюється виникненням прееклампсії, передчасні пологи реєструють в 11–42 % випадків, слабкість пологової діяльності спостерігають у 10–15 %, гіпотонічні кровотечі під час пологів виникають у 10 % породіль, гнійно-септичні захворювання в післяпологовий період – у 12 % випадків [4].

Під час вагітності фізіологічним є збільшення об'єму плазми, що циркулює, особливо у III триместрі вагітності, поступово розвивається гемодилюція, яка спричиняє зниження рівня гемоглобіну. Посилювати цей стан можуть супутні захворювання, прееклампсія, дефіцит заліза, фолатів, запальні процеси тощо [5].

За сучасними рекомендаціями, анемію визначають, коли концентрація гемоглобіну становить <110 г/л у I триместрі вагітності, <105 г/л у II та III триместрах та <100 г/л після пологів [5].

Найбільш ранній маркер дефіциту заліза – зниження рівня феритину в сироватці крові: 1 мкг феритину відповідає приблизно 8 мг депонованого заліза. Концентрація сироваткового феритину – індикатор для визначення дефіциту заліза під час вагітності, що використовують найчастіше, але нормальний рівень феритину не виключає наявність дефіциту заліза. Рівень феритину може зростати при запальних процесах, тому його оцінювання вважають коректним тільки при нормальному рівні С-реактивного білка та ШОЕ [6].

Є істотні відмінності порогових значень феритину, що рекомендовані різними групами експертів для діагностики залізодефіцитної анемії. Так, за результатами досліджень [7], межовим визначили рівень феритину <15 мкг/л, а група авторів [5] вважає діагностично значущим рівень феритину в сироватці крові <30 мкг/л. Тобто триває дискусія щодо того, який рівень феритину використовувати як поріг для діагностики дефіциту заліза.

ВООЗ (2017) рекомендує вагітним і жінкам, які годують, приймати або 30–60 мг заліза щодня, або 120 мг 1 раз на тиждень, коли виникають складнощі щоденного приймання через можливі побічні ефекти препаратів [1].

Метаболізм кальцію та фосфору в кістковій тканині регулюється багатьма чинниками, серед них найважливішу роль відіграє вітамін D [8].

Дефіцит вітаміну D виявляють у представників усіх рас незалежно від географічних широт проживання. Це найпоширеніша нутриційна недостатність у світі. Так, 81,8 % українців мають його дефіцит, у 13,6 % зафіксована його недостатність, лише 4,6 % мають нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові [9].

Інститут медицини та Комітет ендокринологів з укладання настанов із клінічної практики постановили, що дефіцит вітаміну D у дітей і дорослих – клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові (нижчий за 20 нг/мл, тобто 50 нмоль/л). Рівень 25(OH)D 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л) треба оцінювати як недостатність вітаміну D. Достатнім рівнем вітаміну D треба вважати показник 25(OH)D понад 30 нг/мл (75 нмоль/л). Інтоксикація вітаміном D настає при рівні 25(OH)D понад 150 нг/мл (375 нмоль/л) [10].

Визначили зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D та індексом маси тіла понад 30 кг/м^2, а отже ожиріння асоціюється з дефіцитом вітаміну D [10].

Рецептори вітаміну D є в яєчниках, матці, трофобласті, плаценті та інших органах репродуктивної системи, тому логічно, що дефіцит вітаміну D впливає на функціональний стан репродуктивної системи та розвиток ускладнень вагітності [11]. Припускають, що призначення вітаміну D вагітним може зменшити ризик прееклампсії, низької ваги при народженні та передчасних пологів [12].

Окремим фактором ризику розвитку дефіциту вітаміну D вважають наявність ожиріння, адже відомо, що вітамін D депонується в жировій тканині, знижуючись у центральному кровотоку; біодоступність вітаміну D під час ожиріння зменшується [13].

Як відомо, є два прекурсори активного вітаміну D – вітамін D3 (холекальциферол) і D2 (ергокальциферол). D3 синтезується у шкірі під час опромінювання ультрафіолетом. Сонячні промені ультрафіолетової частини спектра потрапляють на шкіру та ізомеризують 7-дегідрохолестерол у превітамін D3, який потім конвертується в D3. Обидва попередники, потрапляючи у кров'яне русло, з'єднуються з вітамін-D-зв'язувальним протеїном (VDBP), який транспортує вітамін D в печінку. Саме там відбувається конвертація вітаміну D у кальцидіол, який є основною формою вітаміну D, що циркулює, і біомаркером D-статусу [9].

Метаболізм вітаміну D посилюється в період вагітності та під час лактації, він передається через плаценту, і його концентрація в пуповинній крові плода корелює з концентрацією у крові матері, хоча його рівень у плода, як правило, нижчий, ніж у сироватці крові матері [14].

За даними деяких досліджень, дефіцит вітаміну D пов'язаний із розвитком лейоміоми матки. Дослідження показують низький рівень 25(OH)D у пацієнток з об'ємними утвореннями матки і безпліддям [15].

Прееклампсію частіше виявляють у вагітних із дефіцитом вітаміну D. Роль вітаміну D як універсального модулятора імунної системи обґрунтовує зниження його рівня в контексті імунної відповіді вагітних. Зни-

ження рівня вітаміну D може призвести до порушення сприйнятливості ендометрію та формування первинної дисфункції плаценти з патологічною імплантацією та порушенням перфузії плаценти [16].

Дефіцит вітаміну D може спричинити підвищення запальної реакції, що характеризує прееклампсію, а також ендотеліальну дисфункцію через пряму дію на ген транскрипції ангіогенезу, зокрема фактора ендотелію судин [15].

Американські дослідники довели, що вихідний рівень 25(OH)D у крові ≥40 нг/мл пов'язаний зі зменшенням ризику розвитку передчасних пологів на 60 % [17].

Група європейських учених показала, що зниження концентрації 25(OH)D <50 нмоль/л у 2,5 раза збільшує ризик викидня в першому триместрі вагітності, що визначає необхідність призначення вітаміну D на початку вагітності або до зачаття [18].

Також доведено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком гестаційного діабету. Рівень 25(OH)D <20 нг/мл у 16 тижнів вагітності пов'язаний із підвищенням ризику розвитку гестаційного діабету у 2,7 раза на пізніх термінах вагітності. У середині вагітності встановлена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D і чутливістю до інсуліну [19].

Деякі автори після досліджень вважають дефіцит вітаміну D незалежним фактором ризику розвитку гестаційного діабету [20].

Спостерігали зворотний зв'язок кількості випадків кесаревого розтину та рівня вітаміну D, встановивши, що жінки з рівнем 25(OH)D <15 нг/мл розроджувалися шляхом кесаревого розтину в 4 рази частіше [15].

Вітамін D також впливає на імунну систему та відіграє роль у розвитку бактеріального вагінозу (БВ), який підвищує ризик невиношування вагітності у 7 разів [15].

Bodnar et al. у результаті проспективного когортного дослідження виявили зв'язок між статусом вітаміну D і бактеріальним вагінозом у I триместрі вагітності. Аналізуючи результати роботи, відзначимо: зниження рівня вітаміну D <30 нг/мл може бути незалежним фактором ризику виникнення БВ у вагітних [21].

В умовах дефіциту вітаміну D спостерігають порушення імунологічного балансу. Так, продукція антимікробних пептидів (дефенсину та кателіцидину) безпосередньо у плаценті гальмується, що може спричинити активацію хронічних запальних захворювань або утворення первинних вогнищ інфекції, як-от розвиток бактеріального вагінозу [9].

Необхідно звернути увагу, що дефіцит вітаміну D призводить до порушення балансу жиросапасних (пролактин, інсулін, кортизол) і жироспалювальних (гормон росту, катехоламіни, статеві гормони, тиреоїдні гормони) факторів. Ожиріння зменшує рівень 25(OH)D у крові через підвищене захоплення жировою тканиною та знижує швидкість гідроксилювання в печінці внаслідок жирового гепатозу. Це створює своєрідне «хибне коло» патогенезу, призводячи до формування інсулінорезистентності та метаболічного синдрому [22].

В інших дослідженнях підтверджено участь дефіциту вітаміну D у патогенезі інсулінорезистентності, метаболічного синдрому при ожирінні та синдромі полікістозних яєчників. Це підтверджується тим, що його рецептор (VDR) регулює понад 3 % генома людини, зокрема гени, що беруть участь у метаболізмі глюкози. Показана ефективність використання вітаміну D у комплексній терапії синдрому полікістозних яєчників [23]. Встановили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і метаболічними факторами ризику, ІМТ, концентрацією тригліцеридів, загального тестостерону, дегідроепіандростерону, а також позитивну кореляцію з чутливістю до інсуліну [24].

За рекомендаціями Європейського товариства ендокринології (2020 р.), пацієнтам з ожирінням не рекомендовано виконувати рутинний тест на дефіцит вітаміну D, адже в них його дефіцит є частою (55–97 %) супутньою проблемою. Нині бракує переконливих доказів, які підтвердили б: оптимізація рівнів вітаміну D здатна запобігти розвитку названих ускладнень. Тому не рекомендоване призначення вітаміну D тільки для зниження маси тіла та ризику виникнення супутніх захворювань [25].

Згідно з рекомендаціями Ендокринологічного товариства, вагітним і жінкам, які годують груддю, потрібно не менше ніж 600 МО/добу вітаміну D, але для підтримки рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл може знадобитися 1500–2000 МО/добу [26].

За даними Л. І. Мальцевої та співавт., жінкам, які мають ризик прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, метаболічного синдрому, передчасних пологів, невиношування вагітності, плацентарної дисфункції та внутрішньоутробної інфекції, на етапі передгравідарної підготовки та від ранніх термінів вагітності рекомендовано приймати вітамін D у добовій дозі не менше ніж 4000 МО [24].

Встановили також, що рівень вітаміну D у пуповинній крові дітей, які народились у жінок з ожирінням, нижчий, ніж у дітей, народжених жінками з нормальною масою тіла [24].

Дефіцит вітаміну D призводить до виникнення порушень обміну кальцію та фосфору, дистрофічних змін кісткової тканини, рахіту, остеопорозу, а також до інтелектуальної та фізичної затримки розвитку дітей. Ризик фатальних серцево-судинних подій зростає на 62 %, ризик розвитку серцево-судинних захворювань – на 27 %, погіршується перебіг цукрового діабету. Низький рівень вітаміну D може бути причиною зниження кількості рухливих і нормальних за морфологічною будовою сперматозоїдів, зниження фертильності [27].

Головні регулятори обміну Са і фосфору – паратиреоїдний гормон (ПТГ), кальцитріол і кальцитонін. У підтримці мінерального гомеостазу також беруть активну участь інтерлейкіни I, II, VI типів, фактори некрозу пухлин, тромбоцитарний фактор росту, інсуліноподібні фактори росту I, II типів, статеві гормони, інсулін, пролактин тощо [28].

Потреби плода в кальції та фосфорі компенсуються через фетоплацентарний комплекс, який активно поглинає Са з материнської крові. У I триместрі вагітності відбувається різке зниження рівня альбуміну і збільшення об'єму позаклітинної рідини, внаслідок чого знижується та залишається стабільно низьким уміст загального Са в сироватці крові матері. Водночас концентрація іонізованого кальцію та фосфору залишається майже незмінною. Концентрація ПТГ у I триместрі вагітності знижується, а потім зростає у III триместрі. Продукція

ПТГ-подібного пептиду поступово зростає з терміном гестації, оскільки він вивільняється плацентою, децидуальною оболонкою, амніоном, пуповиною, а також паращитовидними залозами плода [29].

Встановлено, що застосування препаратів кальцію знижує несприятливі ефекти і для матері, і для плода: гестаційні ускладнення (зменшення ризику розвитку гіпертензивних порушень), передчасні пологи, затримка росту плода, парестезії та м'язові судоми [30].

Одним із життєво необхідних вітамінів також є фолієва кислота (ФК), яка відіграє важливу роль в антиканцерогенезі. Це відбувається внаслідок участі в метилюванні гомоцистеїну та ДНК, синтезі нуклеотидів. ФК зумовлює включення урацилу до складу ДНК, що є першою лінією захисту від мутагенного канцерогенного впливу. При дефіциті фолатів різко зростає рівень гомоцистеїну, що є доведеним фактом запуску канцерогенезу, адже його надлишок діагностують у пацієнток із раком молочної залози, шийки матки та яєчників, меланомами, колоректальним раком, пухлинами голови та шиї [31,32].

Фолієва кислота відіграє важливу роль у функціонуванні репродуктивної системи жінки та сприяє настанню вагітності. Незважаючи на всі позитивні ефекти фолатів, однією з найважливіших функцій є участь у регуляції нормальної овуляції. Зниження рівня естрадіолу під час менструального циклу, підвищення концентрації фолікулостимулювального гормона в період очікуваної овуляції, зменшення кількості прогестерону в лютеїнову фазу асоціюється з нестачею ФК у крові [33]. Гіпергомоцистеїнемія, що виникає в разі дефіциту ФК при очікуваній овуляції, пов'язана з підвищеним ризиком спорадичної ановуляції на 33 % [34].

Підвищений рівень гомоцистеїну може викликати оксидативний стрес у тканинах фетоплацентарного комплексу, що призводить до безпліддя, порушення імплантації ембріона, самовільного викидня або звичного невиношування [31].

ФК бере участь у розвитку і проліферації тканин, процесах кровотворення, ембріогенезу, регулює гемопоез та еритропоез, використовується для забезпечення зростання плаценти, що визначається її безпосередньою участю в пуриновому обміні. Усе це підтверджує позитивні ефекти ФК саме під час вагітності [35].

Маркером фолатної недостатності вважають підвищення у крові гомоцистеїну, який бере участь в обміні фолатної кислоти, однак гомоцистеїн має також певну небезпеку, адже це агресивне сполучення, що легко вступає в хімічні реакції з білками тканин, насамперед ендотелію, пошкоджує його, що проявляється ризиком розвитку кардіоваскулярних хвороб і тромбозів. Відомо, що дефіцит фолатів і поєднана з цим гіпергомоцистеїнемія – причини найбільш несприятливих ланок патогенезу артеріальної гіпертензії у вагітних, як-от мікротромбозів і системної ангіопатії. Наслідком цього, крім артеріальної гіпертензії та прееклампсії, можуть бути інфаркти плаценти, плацентарна дисфункція, антенатальна загибель плода, самовільний викидень і невиношування вагітності. Крім цього, в разі недостатності фолатів можливе формування інсулінорезистентності. До планування вагітності жінці бажано дізнатися концентрацію гомоцистеїну у крові (норма – до 10 мкмоль/л). Підвищення цього показника свідчить про порушення фолатного обміну, високий ризик формування вад плода та ускладнень вагітності (передчасні пологи, плацентарна дисфункція) [36].

Встановили зв'язок між недостатнім споживанням фолатів вагітними і ризиком виникнення вроджених вад, пов'язаних не тільки з дефектами нервової трубки (аненцефалія, енцефалоцеле, Spina bifida), але й вадами серцево-судинної та сечостатевої систем, саме тому прегравідарна підготовка з призначенням достатньої кількості ФК знижує ризик розвитку цих вад на 50–70 % [31,37].

Визначили ще одну причину недостатності вітамінів – поліморфізм генів ферментів, від активності яких залежить перетворення неактивних провітамінів у біологічно активні форми. Найбільше вивчена мутація (гетерозиготний тип виявили у 31–39 % жінок, гомозиготний – у 9–17 %) – поліморфізм генів фолатного циклу, що спричиняє дефіцит фолатів навіть під час адекватного приймання синтетичної ФК. У таких жінок перевагу мають лікарські засоби, що містять біологічно активні форми вітаміну B_9, адже саме таку форму поглинає плід протягом гестації [31,38].

Незалежно від причин мікронутрієнтного дефіциту ВООЗ (2017) рекомендує вагітним і жінкам, які годують, приймати або 400 мкг фолатів щодня, або 2800 мкг 1 раз на тиждень [38]. Згідно з наказом МОЗ України № 417 (2011 р.), обов'язковим є призначення ФК у дозі 400 мкг на добу всім вагітним до 12 тижнів, за наявності репродуктивних утрат в анамнезі – 800 мкг [39].

Жінкам з ІМТ 30 кг/м^2 і більше, які планують вагітність, слід рекомендувати щоденно приймати 5 мг фолієвої кислоти, починаючи не раніше ніж за 1 місяць до зачаття та продовжувати протягом I триместру вагітності [40].

Із прегравідарною метою треба призначати ФК і статевому партнеру, оскільки регулярне приймання 100 мкг препарату може знизити відсоток аномальних форм сперматозоїдів на 3,6 % [41].

Вивчили зниження ризику розвитку аутизму внаслідок споживання ФК. Оптимальний захисний ефект фолієвої кислоти для запобігання аутизму досягається, коли фолієву кислоту приймають перед зачаттям і на ранніх термінах вагітності, оскільки це критичний період для розвитку мозку дитини [42].

Роль магнію для вагітної жінки неможливо переоцінити, адже він регулює секрецію паратиреоїдного гормона й нейром'язову провідність, сприяє утворенню аденозинтрифосфату (АТФ), креатинфосфату, відіграє важливу роль у процесах гліколізу, бере участь у синтезі холестерину. Надлишок магнію може викликати депресію центральної нервової системи, а нестача – підвищену збудливість. Основний орган регуляції вмісту магнію в організмі – нирки, у випадках його дефіциту вони забезпечують 100 % реабсорбцію магнію [43].

Спазм, гіпертонус міометрія та гіперкоагуляція здебільшого є наслідком порушення балансу симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи. Як і гормони, іони калію, магнію, кальцію та натрію є речовинами системної дії. Так, іони Na^+ і Ca^{2+} викликають звуження судин, а іони K^+ і Mg^{2+} мають розширювальний ефект [44].

Дефіцит магнію, як і дефіцит калію, відповідає гіперсимпатикотонії, що проявляється підвищенням тонусу матки, судомами, спазмами стравоходу та кишечника. Дефіцит магнію спричиняє істотне підвищення ризику розвитку тромбофілії та зниження активності магнійзалежних плацентарних білків. Тому ефективна й безпечна компенсація дефіциту магнію на ранніх термінах вагітності – перспективний напрям профілактики невиношування [45].

За світовими даними, до 55–62 % випадків звичного невиношування вагітності пов'язані з дефектами коагуляційних білків або тромбоцитів. Один із негативних наслідків недостатності магнію, що призводить до ускладнень вагітності (невиношування, прееклампсія, дискоординована пологова діяльність, розвиток ІЦН), – підвищена схильність крові до тромбоутворення; препарати магнію знижують утворення тромбів, поліпшуючи загальний і матково-плацентарний кровотік [46].

Магній може бути нейропротектором і відіграє важливу роль у регуляції проникності гематоенцефалічного бар'єра, модулює низку біохімічних реакцій, що беруть участь у патогенезі різних захворювань і станів. Так, нормалізація процесів синтезу оксиду азоту сприяє запобіганню дисфункції ендотелію та її наслідкам (прееклампсії, плацентарної дисфункції, передчасних пологів). Нормалізація процесів гліколізу є заходом профілактики розвитку гестаційного діабету, а нормалізація білкового синтезу запобігає розвитку прееклампсії. Отже, можна стверджувати: біохімічна активність сполук магнію сприяє профілактиці основних акушерських ускладнень, як-от прееклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи [47].

Відзначимо, що магній – есенціальний кофактор понад 40 ферментів, принципово необхідних для фізіологічного обміну вуглеводів (гексокіназа, глюкокіназа, фосфофруктомутаза, енолаза тощо), більше ніж 30 ферментів ліпідного метаболізму (ацил-КоА синтетази середньоланцюгових жирних кислот, лецитин-холестерин ацилтрансферази, лігази довголанцюгових жирних кислот тощо). Тому на тлі дефіциту магнію активність цих ферментів різко знижується, що створює умови для швидкого накопичення надлишкової жирової тканини в дітей і підлітків. Корекція дефіциту магнію – фундаментальна умова для розвитку масо-ростових характеристик згідно з віком [48].

Дефіцит магнію призводить до зменшення його загальної кількості у плаценті в комплексах з АТФ і білками. Зниження активності Mg-залежних плацентарних білків викликає неповноцінне функціонування плаценти. Компенсація дефіциту магнію за допомогою препаратів на основі високозасвоюваних форм органічного магнію сприятиме підтримці фетоплацентарної системи. Нормальний уміст магнію та збалансований металолігандний гомеостаз – обов'язкова умова гармонійної роботи жіночої статевої сфери, включаючи регулярність менструального циклу, здатність до овуляції, зачаття, нормальної вагітності та лактації. Щоденна потреба в магнії для здорових жінок становить 300 мг, під час вагітності цей показник збільшується на 150 мг при нормальній та до 200–250 мг при надлишковій масі тіла [44].

Дефіцит магнію викликає інсулінорезистентність, а послаблена відповідь на інсулін заважає клітинному захопленню глюкози та транспорту магнію у клітину. До того ж дефіцит магнію перешкоджає інсуліновій секреції та нормальній активності інсуліну, а отже він тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю. Дефіцит магнію та інсулінорезистентність впливають на утилізацію жиру. Показано, що призначення магнію як дієтичної добавки особам будь-якого віку з артеріальною гіпертензією та/або інсулінорезистентною формою цукрового діабету 2 типу скоригувало їхню інсулінорезистентність, а також порушені рівні холестерину крові (дисліпідемію), водночас впливаючи на зниження артеріального тиску [49].

За результатами досліджень, застосування навіть низьких доз препаратів магнію протягом усієї вагітності в жінок з ожирінням та артеріальною гіпертензією зменшило частоту прееклампсії втричі та знизило вчетверо частоту використання антигіпертензивних препаратів під час гестації порівняно з жінками з ожирінням, які не отримували підтримку препаратами магнію [50].

Висновки

1. Нині дефіцитні стани щодо мікро-, макроелементів і вітамінів – надзвичайно актуальна проблема. Особливою групою ризику є жінки з надлишковою масою тіла та ожирінням, кількість яких невпинно зростає, збільшується також середній вік вагітних (35 років і старші).

2. За даними світової наукової літератури, найбільш значущими є дефіцити заліза, вітаміну D, фолієвої кислоти, що потребує дотації цих речовин, починаючи з етапу прегравідарної підготовки до завершення лактації. Так можна знизити кількість ускладнень у цих жінок.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.05.2020
Після доопрацювання / Revised: 15.09.2020
Прийнято до друку / Accepted: 07.10.2020

Відомості про авторів:
Жабченко І. А., д-р мед. наук, професор, керівник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-5622-5813
Сюдмак О. Р., молодший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-7310-6429
Ліщенко І. С., науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
Бондаренко О. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Information about authors:
Zhabchenko I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Sudmak O. R., Junior Researcher of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Lishchenko I. S., Researcher of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Bondarenko O. M., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:
Жабченко И. А., д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Сюдмак О. Р., младший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Лищенко И. С., научный сотрудник отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
Бондаренко Е. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии беременности и родов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

[1] WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. *World Health Organization*. 2016. URL : https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912
[2] Медведь В. И., Грицай И. Н. Ожирение и беременность. *Мистецтво лікування*. 2013. № 4. С. 28-32.
[3] Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data / G. A. Stevens et al. *The Lancet. Global Health*. 2013. Vol. 1. Issue 1. P. 16-25. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9
[4] Жук С. І., Пехньо Т. В., Бикова О. Г. Залізодефіцитна анемія вагітних. *Здоровье женщины*. 2014. № 8. С. 40-42.
[5] Грицуля М. А. Тактика ведення вагітних із залізодефіцитною анемією. Основні положення рекомендацій Британського товариства гематології. *Здоров'я України*. 2020. № 1 (Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія). С. 92-106.
[6] Ших Е. В., Бриль Ю. А. Железодефицит: катастрофа для нейрогенеза. *StatusPraesens*. 2018. № 5. С. 82-89.
[7] Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? / J. Daru et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 106. Suppl. 6. P. 1634S-1639S. https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960
[8] Бойчук А. В., Буднік Т. О., Боярчук О. Р. Оцінка забезпечення вагітних жінок вітаміном D і кальцієм за результатами опитування. *Проблеми остеології*. 2016. Т. 19. № 3-4. С. 17-20.
[9] Вітамін D-дефіцитні стани в г'енезі порушень репродуктивного здоров'я жінки / Т. Ф. Татарчук та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 3. С. 84-94.
[10] Поворознюк В. В., Балацька Н. І. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2012. № 4. С. 7-13. URL : http://www.mif-ua.com/archive/article/34626
[11] Role of the hormonal system "Vitamin D/Vitamin D receptors" in the formation of some pregnancy complications / G. S. Manasova et al. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 1. С. 65-68. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.51.65-68
[12] Vitamin D supplementation for women during pregnancy / L. M. De-Regil, C. Palacios, L. K. Lombardo, J. P. Peña-Rosas. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 1. P. CD008873. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub3
[13] Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова и др. *Проблемы эндокринологии*. 2016. Т. 62. № 4. С. 60-84. https://doi.org/10.14341/probl201662460-84
[14] Бойчук А. В., Буднік Т. О. Надходження вітаміну D та кальцію у вагітних жінок. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 1. С. 26-30. https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(41).2018.171307
[15] Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога / О. В. Булавенко, Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Коньков, О. В. Фурман. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 1. С. 38-44. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.38-44
[16] Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булавенко, І. М. Капшук, В. О. Тарнопольська. *Український медичний часопис*. 2015. № 5. С. 56-61.
[17] Maternal 25(OH)D concentrations ≥40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center / S. L. McDonnell et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 7. P. e0180483. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483
[18] Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort / L. B. Andersen et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015. Vol. 102. Issue 3. P. 633-638. https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103655
[19] Корчинська О. О., Лоя Н. О. Роль дефіциту вітаміну D у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2018. № 5. С. 93-96.
[20] Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies / M. X. Zhang et al. *Nutrients*. 2015. Vol. 7. Issue 10. P. 8366-8375. https://doi.org/10.3390/nu7105398
[21] Bodnar L. M., Krohn M. A., Simhan H. N. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition*. 2009. Vol. 139. Issue 6. P. 1157-1161. https://doi.org/10.3945/jn.108.103168
[22] Фармакологія вітаміну D / І. С. Чекман та ін. *Современная педиатрия*. 2017. № 2. С. 28-36. https://doi.org/10.15574/SP.2017.82.28
[23] Абсатарова Ю. С., Андреева Е. Н. Роль витамина Д и мелатонина в патогенезе синдрома поликистозных яичников. *Ожирение и метаболизм*. 2014. № 1. 20-23.
[24] Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова. *Практическая медицина*. 2017. № 5. С. 18-21.
[25] Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011. Vol. 96. Issue 7. P. 1911-1930. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385
[26] Вітамін D: потенціал клінічних рішень у практиці лікаря / Ю. І. Комісаренко, М. І. Бобрик, І. В. Сідорова, О. А. Бурка. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. № 6. С. 105-108.
[27] Хиць А. Р. Менеджмент пацієнтів з ожирінням: рекомендації Європейського товариства ендокринології (European Society of Endocrinology – ESE). *Український медичний часопис*. 2020. № 1. С. 48-50.
[28] Шилин Д. Е., Спиричев В. Б. Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме беременной, плода, ребенка. *Остеопороз и остеопатии*. 2006. № 2. С. 26-32.
[29] Мазур И. П., Татарчук Т. Ф., Габаль В. А. Минеральный обмен при беременности и его адекватная коррекция. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 1. С. 36-39. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.36-40
[30] Шурпяк С. А., Жемела Н. И. Роль баланса микроэлементов и витаминов в обеспечении гестационного процесса. *Здоровье женщины*. 2014. № 5. С. 37-40.
[31] Жабченко І. А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем (огляд літератури). *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 2. С. 57-61.
[32] Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition / J. de Batlle et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014. Vol. 107. Issue 1. P. 367. https://doi.org/10.1093/jnci/dju367
[33] Зайченко Г. В., Педаченко Н. Ю., Жабченко І. А. Дебати про фолати: погляд фармаколога та акушера – гінеколога. *Здоров'я України*. № 2 (Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія). 2019. С. 3-4.
[34] Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women / K. A. Michels et al. *Human reproduction*. 2017. Vol. 32. Issue 8. P. 1743-1750. https://doi.org/10.1093/humrep/dex233
[35] Радзинский В. Е., Рябинкина Т. С., Раевская О. А. Техногенный отбор. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017. № 5. С. 103-111.
[36] Радзинский В. Е., Бриль Ю. А., Маклецова С. А. Только самое необходимое! *Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017. № 6. С. 111-119.
[37] Зайченко А. В. Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки. *Здоров'я України*. № 1 (Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія). 2018. С. 1-4.
[38] Ордиянц И. М., Бриль Ю. А. Потенциал микронутриентной поддержки беременных в профилактике акушерских и перинатальных рисков. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2020. № 2/3. С. 42-51.

[39] Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417. URL : https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11
[40] Шурпяк С. А. Ведение женщин с ожирением при беременности. Green-top Guideline No. 72 (2018). *Здоровье женщины*. 2019. № 2. С. 104-121.
[41] Прегравидарная подготовка : клинический протокол / авт.-разраб. В. Е. Радзинский и др. Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с. URL : http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaja-podgotovka.compressed.pdf
[42] Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks / H. N. Moussa et al. *Future science OA*. 2016. Vol. 2. Issue 2. P. FSO116. https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0015
[43] Бабак С. І., Кротюк Т. Ф., Галушко О. А. Порушення водно-електролітного балансу та їх корекція. *Гострі на невідкладні стани в практиці лікаря*. 2017. № 5-6. С. 21-24.
[44] Тетруашвили Н. К., Громова О. А., Серов В. Н. Использование цитрата магния позволяет осуществлять профилактику преждевременных родов у беременных с высоким риском невынашивания. *Мать и дитя*. 2012. № 17. С. 846.
[45] Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, Г. Т. Сухих, К. В. Рудаков. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. Т. 8. № 6. С. 9-16.
[46] Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетруашвили, К. В. Рудаков. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. Т. 9. № 6. С. 75-80.
[47] Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2014. Т. 8. № 2. С. 69-78.
[48] Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков / О. А. Громова и др. *Педиатрия*. 2014. Т. 93. № 2. С. 123-133.
[49] Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома / А. М. Шилов и др. *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. № 21. С. 1439-1444.
[50] Кошелева Н. Г., Никологорская Е. В. Профилактическое применение Магне-В6 у беременных женщин с артериальной гипертонией и ожирением, страдающих невынашиванием беременности. *Medi.ru. Подробно о лекарствах*. 2010. URL : https://medi.ru/info/2179

References

[1] World Health Organization. (2016). *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912
[2] Medved', V. I., & Gritsai, I. N. (2013). Ozhirenie i beremennost' [Obesity and pregnancy]. *Mystetstvo likuvannia*, (4), 28-32. [in Russian].
[3] Stevens, G. A., Finucane, M. M., De-Regil, L. M., Paciorek, C. J., Flaxman, S. R., Branca, F., Peña-Rosas, J. P., Bhutta, Z. A., Ezzati, M., & Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). (2013). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet. Global Health, 1*(1), e16-e25. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9
[4] Zhuk, S. I., Pehnio, T. V., & Bykova, O. G. (2014). Zalizodefitsytna anemiia vahitnykh [Iron deficiency anemia is pregnant]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (8), 40-42. [in Ukrainian].
[5] Hrytsulia, M. A. (2020). Taktyka vedennia vahitnykh iz zalizodefitsytnoiu anemiieiu. Osnovni polozhennia rekomendatsii Brytanskoho tovarystva hematolohii [Tactics of managing pregnant women with iron deficiency anemia. The main provisions of the British Society of Hematology recommendations]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Akusherstvo, Hinekolohiia, Reproduktolohiia), 92-106. [in Ukrainian].
[6] Shikh, E. V., & Bril', Yu. A. (2018). Zhelezodefitsit: katastrofa dlya neirogeneza [Iron deficiency: a disaster for neurogenesis]. *StatusPraesens*, (5), 82-89. [in Russian].
[7] Daru, J., Colman, K., Stanworth, S. J., De La Salle, B., Wood, E. M., & Pasricha, S. R. (2017). Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *The American Journal of Clinical Nutrition, 106*(Suppl. 6), 1634S-1639S. https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155960
[8] Boychuk, A. V., Budnik, T. O., & Boyarchuck, O. R. (2016). Otsinka zabezpechennia vahitnykh zhinok vitaminom D i kaltsiiem za rezultatamy opytuvannia [Assesment of vitamin D and calcium dietary intakes by pregnant women: survey results]. *Problemy osteolohii, 19*(3-4), 17-20. [in Ukrainian].
[9] Tatarchuk, T. F., Deyniuk, K. D., Zanko, O. V., Yusko, T. I., & Tarnopolska, V. O. (2018). Vitamin D-defitsytni stany v genezi porushen reproduktyvnoho zdorovia zhinky [Vitamin D-deficiency states in the genesis of woman reproductive health disorders]. *Reproduktyvna endokrynolohiia*, (3), 84-94. [in Ukrainian].
[10] Povorozniuk, V. V., & Balatska, N. I. (2012). Defitsyt vitaminu D u naselennia Ukrainy ta faktory ryzyku yoho rozvytku [Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development]. *Bil. Suhloby. Khrebet*, (4), 7-13. http://www.mif-ua.com/archive/article/34626 [in Ukrainian].
[11] Manasova, G. S., Andrievsky, A. G., Didenkul, N. V., Shpak, I. V., Turchyn, M. I., & Kuzmin, N. V. (2020). Role of the hormonal system "Vitamin D/Vitamin D receptors" in the formation of some pregnancy complications. *Reproduktyvna endokrynolohiia*, (1), 65-68. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.51.65-68
[12] De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), Article CD008873. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub3
[13] Pigarova, E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya, Zh. E., Dzeranova, L. K., Karonova, T. L., Ilyin, A. V., Melnichenko, G. A., & Dedov, I. I. (2016). Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh [Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problemy endokrinologii, 62*(4), 60-84. https://doi.org/10.14341/probl201662460-84 [in Russian].
[14] Boychuk, A. V., & Budnik, T. O. (2018). N Nadkhodzhennia vitaminu D ta kaltsiiu u vahitnykh zhinok [Suppressing vitamin d and calcium in pregnant women]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy*, (1), 26-30. https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(41).2018.171307 [in Ukrainian].
[15] Bulavenko, O. V., Tatarchuk, T. F., Konkov, D. G., & Furman, O. V. (2018). Suchasni stratehii klinichnoho menedzhmentu defitsytu vitaminu D u praktytsi akushera-hinekoloha [The modern strategies of clinical management of vitamin d deficiency in practices of the obstetrician gynecologist]. *Reproduktyvna endokrynolohiia*, (1), 38-44. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.38-44 [in Ukrainian].
[16] Tatarchuk, T. F., Bulavenko, O. V., Kapshuk, I. M., & Tarnopolskaya, V. O. (2015). Nedostatnist vitaminu D v henezi porushen reproduktyvnoho zdorovia [Vitamin D deficiency in the genesis of reproductive health disorders]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (5), 56-61. [in Ukrainian].
[17] McDonnell, S. L., Baggerly, K. A., Baggerly, C. A., Aliano, J. L., French, C. B., Baggerly, L. L., Ebeling, M. D., Rittenberg, C. S., Goodier, C. G., Mateus Niño, J. F., Wineland, R. J., Newman, R. B., Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2017). Maternal 25(OH)D concentrations ≥40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PLOS ONE, 12*(7), Article e0180483. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483
[18] Andersen, L. B., Jørgensen, J. S., Jensen, T. K., Dalgård, C., Barington, T., Nielsen, J., Beck-Nielsen, S. S., Husby, S., Abrahamsen, B., Lamont, R. F., & Christesen, H. T. (2015). Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition, 102*(3), 633-638. https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103655
[19] Korchinska, O. O., & Loya, N. O. (2018). Rol defitsytu vitaminu D u vynyknenni akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen (Ohlyad literatury) [Role of vitamin D deficiency in the development obstetric and perinatal complications (Literature review)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (5), 93-96. [in Ukrainian].
[20] Zhang, M. X., Pan, G. T., Guo, J. F., Li, B. Y., Qin, L. Q., & Zhang, Z. L. (2015). Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients, 7*(10), 8366-8375. https://doi.org/10.3390/nu7105398
[21] Bodnar, L. M., Krohn, M. A., & Simhan, H. N. (2009). Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition, 139*(6), 1157-1161. https://doi.org/10.3945/jn.108.103168
[22] Chekman, I. S., Gorchakova, N. A., Berezhniy, V. V., Davydiuk, A. V., & Roman'ko, M. R. (2017). Farmakolohiya vitaminu D [Pharmacology of vitamin D]. *Sovremennaya pediatriya*, (2), 28-36. https://doi.org/10.15574/SP.2017.82.28 [in Ukrainian].
[23] Absatarova, J. S., & Andreeva, E. N. (2014). Rol' vitamina D i melatonina v patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov [The role of vitamin D and melatonin in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome]. *Ozhirenie i metabolizm*, (1), 20-23. [in Russian].
[24] Maltseva, L. I., Vasilyeva, E. N., Denisova, T. G., & Gerasimova, L. I (2017). Obespechennost' vitaminom D i korrektsiya ego defitsita pri beremennosti [Provision with vitamin D and correction of its deficit during pregnancy]. Prakticheskaya meditsina, (5), 18-21. [in Russian].
[25] Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *96*(7), 1911-1930. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385

[26] Komisarenko, Y. I., Bobrik, M. I., Sidorova, I. V., & Burka O. A. (2014). Vitamin D: potentsial klinichnykh rishen u praktytsi likaria [Vitamin D: potential clinical decisions in doctor practice]. *Reproductive endocrinology*, (6), 105-108. [in Ukrainian].

[27] Khyts, A. R. (2020). Menedzhment patsiientiv z ozhyrinniam: rekomendatsii Yevropeiskoho tovarystva endokrynolohii (European Society of Endocrinology – ESE) [Management of obese patients: recommendations of the European Society of Endocrinology (ESE)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys,* (1), 48-50. [in Ukrainian].

[28] Shilin, D. E., & Spirichev, V. B. (2006). Mineral'nyi gomeostaz i kostnyi metabolizm v organizme beremennoi, ploda, rebenka [Mineral homeostasis and bone metabolism in the body of a pregnant woman, fetus, child] *Osteoporoz i osteopatii*, (2), 26-32. [in Russian].

[29] Mazur, I. P., Tatarchuk, T. F., & Gabal, V. A. (2016). Mineral'nyi obmen pri beremennosti i ego adekvatnaya korrektsiya [Mineral metabolism at pregnancy and its adequate correction]. *Reproductive endocrinology*, (1), 36-39. [in Russian]. https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.36-40

[30] Shurpyak, S. A., & Zhemela, N. I. (2014). Rol' balansa mikroelementov i vitaminov v obespechenii gestatsionnogo protsessa [The role of trace elements and vitamins balance in ensuring the gestational process]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (5), 37-40. [in Russian].

[31] Zhabchenko, I. A. (2019). Suchasnyi pohliad na rol folativ u profilaktytsi perynatalnykh problem (ohliad literatury) [Modern view of the role of folate in prophylaxis of perinatal problems (Literature review)]. *Reproductive endocrinology,* (2), 57-61. [in Ukrainian].

[32] de Batlle, J., Ferrari, P., Chajes, V., Park, J. Y., Slimani, N., McKenzie, F., Overvad, K., Roswall, N., Tjønneland, A., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., Fagherazzi, G., Katzke, V., Kaaks, R., Bergmann, M. M., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Palli, D., Sieri, S., … Romieu, I. (2014). Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(1), 367. https://doi.org/10.1093/jnci/dju367

[33] Zaichenko, H. V., Pedachenko, N. Yu., & Zhabchenko, I. A. (2019). Debaty pro folaty: pohliad farmakoloha ta akushera-hinekoloha [Debate on folate: the view of a pharmacologist and obstetrician-gynecologist]. *Zdorov'ia Ukrainy*, (2), 3-4. [in Ukrainian].

[34] Michels, K. A., Wactawski-Wende, J., Mills, J. L., Schliep, K. C., Gaskins, A. J., Yeung, E. H., Kim, K., Plowden, T. C., Sjaarda, L. A., Chaljub, E. N., & Mumford, S. L. (2017). Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Human reproduction*, *32*(8), 1743-1750. https://doi.org/10.1093/humrep/dex233

[35] Radzinskii, V. E., Ryabinkina, T. S., & Raevskaya, O. A. (2017). Tekhnogennyi otbor [Technogenic selection]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*, (5), 103-111. [in Russian].

[36] Radzinskii, V. E., Bril', Yu. A., & Makletsova, S. A. (2017). Tol'ko samoe neobkhodimoe! [Only the essentials!]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*, (6), 111-119. [in Russian].

[37] Zaichenko, A. V. (2018). Folaty i omega-3-PNZhK v akusherstve: bol'she chem profilaktika defektov nervnoi trubki [Folate and omega-3-polyunsaturated fatty acids in obstetrics: more than prevention of neural tube defects]. *Zdorovia Ukrainy. Hinekolohiia. Akusherstvo. Reproduktolohiia*, (1), 1-4. [in Russian].

[38] Ordiyants, I. M., & Bril', Yu. A. (2020). Potentsial mikronutrientnoi podderzhki beremennykh v profilaktike akusherskikh i perinatal'nykh riskov [The potential of micronutrient support for pregnant women in the prevention of obstetric and perinatal risks]. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*, (2/3), 42-51. [in Russian].

[39] Ministry of Health of Ukraine. (2011, July 15). *Pro orhanizatsiiu ambulatornoi akushersko-hinekolohichnoi dopomohy v Ukraini*. Nakaz MOZ *Ukrainy* № 417 vid 16.07.2011 r. [About the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine (No. 417)]. https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11

[40] Shurpyak, S. A. (2019). Vedenie zhenshchin s ozhireniem pri beremennosti. Green-top Guideline No. 72 (2018) [Management of obese women during pregnancy Green-top Guideline No. 72 (2018)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (2), 104-121.

[41] Radzinskii, V. E., Pustotina, O. A., Verizhnikova, E. V., Dikke, G. B., Ilovaiskaya, I. A., Kurmacheva, N. A., Makletsova, S. A., Maksimova, Yu. V, & Simonovskaya, Kh. Yu. (2016). *Pregravidarnaya podgotovka : klinicheskii protokol* [Pre-pregnancy preparation: clinical protocol]. Moscow: Editorial Board of StatusPraesens. http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaja-podgotovka.compressed.pdf [in Russian].

[42] Moussa, H. N., Hosseini Nasab, S., Haidar, Z. A., Blackwell, S. C., & Sibai, B. M. (2016). Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future science OA*, *2*(2), FSO116. https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0015

[43] Babak, S. I., Krotiuk, T. F., & Halushko, O. A. (2017). Porushennia vodno-elektrolitnoho balansu ta yikh korektsiia [Violation of water-electrolyte balance and their correction]. *Hostri na nevidkladni stany v praktytsi likaria*, (5-6), 21-24. [in Ukrainian].

[44] Tetruashvili, N. K., Gromova, O. A., & Serov, V. N. (2012). Ispol'zovanie tsitrata magniya pozvolyaet osushchestvlyat' profilaktiku prezhdevremennykh rodov u beremennykh s vysokim riskom nevynashivaniya [The use of magnesium citrate allows the prevention of premature birth in pregnant women at high risk of miscarriage]. *Mat' i ditya*, (17), 846. [in Russian].

[45] Torshin, I. Iu., Gromova, O. A., Sukhikh, G. T., & Rudakov K. V. (2008). Molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii magniem platsentarnykh belkov [Molecular mechanisms of magnesium regulation of placental proteins]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, *8*(6), 9-16. [in Russian].

[46] Gromova, O. A., Torshin, I. Iu., Tetruashvili, N. K., & Rudakov, K. V. (2009). Magnii i trombofiliya beremennykh: molekulyarnye mekhanizmy i dokazatel'naya meditsina [Magnesium and thrombophilia in pregnant women: molecular mechanisms and evidence-based medicine]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, *9*(6), 75-80. [in Russian].

[47] Dadak, K., Makatsariya, A. D., Blinov, D. V., & Zimovina, U. V. (2014). Klinicheskie i biokhimicheskie aspekty primeneniya preparatov magniya v akusherstve, ginekologii i perinatologii [Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium in obstetrics, gynecology and perinatology]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya, 8*(2), 69-78. [in Russian].

[48] Gromova, O. A., Fedotova, L. E., Grishina, T. R., Torshin, I. Y., Kalacheva, A. G., & Limanova, O. A. (2014). Rol' magniya v formirovanii metabolicheskogo sindroma, korrektsii izbytochnogo vesa i ozhireniya u detei i podrostkov [The role of magnesium in the formation of metabolic syndrome, correction of overweight and obesity in children and adolescents]. *Pediatrics, 93*(2), 123-133. [in Russian].

[49] Shilov, A. M., Mel'nik, M. V., Osiya, A. O., Sviridova, A. Yu., & Gryaznov, D. A. (2008). Rol' defitsita magniya v patogeneze metabolicheskogo sindroma [The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of metabolic syndrome]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, *16*(21), 1439-1444. [in Russian].

[50] Kosheleva, N. G., & Nikologorskaya, E. V. (2010, December 1). Profilakticheskoe primenenie Magne-V6 u beremennyh zhenshchin s arterial'noj gipertoniej i ozhireniem, stradayushchih nevynashivaniem beremennosti [Prophylactic use of Magne-B6 in pregnant women with hypertension and obesity, suffering from miscarriage]. *Medi.ru. Podrobno o lekarstvakh*. [in Russian]. Retrieved from https://medi.ru/info/2179

UDC 616.311-002.44
DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.226540

Clinical manifestations of Grinspan–Potekaev syndrome on the buccal mucous membrane (a case report)

V. M. Kosenko *[1,A,C,D,E,F], **I. M. Skyba** [2,A,B,C,E,F]

[1]Zhytomyr Medical Institute of Zhytomyr Regional Council, Ukraine, [2]Clinic Denta Plus, Zhytomyr, 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: Grinspan–Potekaev syndrome, mouth, signs and symptoms.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 454-458

***E-mail:** kosenkost@gmail.com

Grinspan–Potekaev syndrome is a rare disorder facing dentists in practical activity. That is why the detailed analysis of the disease clinical course peculiarities is important and urgently needed.

The aim of the work: to analyze the clinical course of Grinspan–Potekaev syndrome on the buccal mucous membrane using the example of a patient treatment in the dental clinic Denta Plus (Zhytomyr city).

Materials and methods. Bibliosemantic method (analysis, correlation, comparison, generalization, systematization of scientific literature on the studied issues), system analysis and logical generalization (for developing the algorithm of diagnostics and treatment), medical documentation analysis of the patient, who sought medical assistance in the dental clinic Denta Plus, were used.

Results. The clinical course of Grinspan–Potekaev syndrome on the buccal mucous membrane was described and analyzed. The conducted diagnostic methods allowed to determine the diagnosis, to develop and to apply the complex drug therapy that positively influenced the general well-being, promoted the transformation of erosive-ulcerous form of lichen planus into less aggressive and safer exudative-hyperaemic one. The difficulties during the diagnostic and differential diagnostic stages concerned the fact that typical skin lesions were not observed and the "fern pattern" on the buccal mucous membrane (within the period of exacerbation) was not clear. Besides, the patient did not have any complaints specific to diabetes mellitus, therefore a blood glucose level and glycemic profile were determined only in the process of case follow-up, the patient was further referred to an endocrinologist, who diagnosed type 2 diabetes mellitus.

Conclusions. The described case of Grinspan–Potekaev syndrome allowed to analyze the clinical course of the disease in the oral cavity within the exacerbation period and to examine the components of diagnostic and treatment process. The treatment response in Grinspan–Potekaev syndrome (with isolated manifestations of lichen planus on the buccal mucous membrane) depends not only on a dentist competence but also on cooperation between other specialists: dermatologist, oncologist, psychotherapist, family physician, and endocrinologist. Despite the positive clinical effect, the need to follow-up the further course of the disease is associated with the possibility of erosive-ulcerous form of lichen planus relapses and its malignant transformation.

Ключові слова: синдром Гриншпана–Потекаєва, порожнина ротова, ознаки та симптоми.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 454-458

Клінічні прояви синдрому Гриншпана–Потекаєва на слизовій оболонці порожнини рота (клінічний випадок)

В. М. Косенко, І. М. Скиба

Синдром Гриншпана–Потекаєва – рідкісна патологія, яку лікарі-стоматологи виявляють під час практичної діяльності. Важливий і вкрай необхідний детальний аналіз особливостей клінічного перебігу цього захворювання.

Мета роботи – проаналізувати клінічний перебіг синдрому Гриншпана–Потекаєва на слизовій оболонці порожнини рота на прикладі лікування пацієнтки, яка звернулася в стоматологічну клініку Дента Плюс (м. Житомир).

Матеріали та методи. Під час роботи використали такі методи дослідження: бібліосемантичний (аналіз, зіставлення, порівняння, узагальнення, систематизація відомостей наукової літератури), системного аналізу та логічного узагальнення (для складання алгоритму діагностики та лікування), аналізу медичної документації пацієнтки, яка звернулася у стоматологічну клініку.

Результати. Описано та проаналізовано клінічний перебіг синдрому Гриншпана–Потекаєва на слизовій оболонці порожнини рота. Діагностичні заходи дали підстави встановити діагноз та розробити, застосовувати комплексну медикаментозну терапію, що позитивно вплинула на загальне самопочуття, сприяла поліпшенню стану пацієнтки – переходу ерозивно-виразкової форми червоного плаского лишая в менш агресивну та безпечну ексудативно-гіперемічну. Труднощі на етапах діагностики та диференційної діагностики були пов'язані з тим, що не фіксували типові ураження шкіри, а «симптом папороті» на слизовій оболонці порожнини рота (в період загострення) був нечітко вираженим. Крім того, скарг, що характерні для цукрового діабету, в пацієнтки не було, тому тільки у процесі динамічного спостереження здійснили дослідження крові на цукор, встановили глікемічний профіль. Пацієнтку направили до лікаря-ендокринолога, який діагностував цукровий діабет 2 типу.

Висновки. Наведений випадок синдрому Гриншпана–Потекаєва дав можливість проаналізувати клінічні прояви хвороби в порожнині рота в період загострення, вивчити складові лікувально-діагностичного процесу. Ефект лікування синдрому Гриншпана–Потекаєва (з ізольованими проявами червоного плаского лишая на слизовій порожнині рота) залежить не тільки від ерудиції стоматолога, але й від його вміння співпрацювати з фахівцями різних спеціальностей: дерматологом, онкологом, психотерапевтом, сімейним лікарем, ендокринологом. Незважаючи на позитивний клінічний ефект, необхідність динамічного спостереження за перебігом захворювання зумовлена можливістю рецидивів ерозивно-виразкової форми червоного плаского лишая та його злоякісної трансформації.

Клинические проявления синдрома Гриншпана–Потекаева на слизистой оболочке полости рта (клинический случай)

В. Н. Косенко, И. Н. Скиба

Ключевые слова: синдром Гриншпана–Потекаева, полость рта, признаки и симптомы.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 454-458

Синдром Гриншпана–Потекаева – редкая патология, с которой сталкиваются в практической деятельности врачи-стоматологи. Важен и крайне необходим детальный анализ особенностей клинического течения этой болезни.

Цель работы – проанализировать клиническое течение синдрома Гриншпана–Потекаева на слизистой оболочке полости рта на примере лечения пациентки, которая обратилась в стоматологическую клинику Дента Плюс (г. Житомир, Украина).

Материалы и методы. В ходе работы использованы такие методы исследования: библиосемантический (анализ, сопоставление, сравнение, обобщение, систематизация данных научной литературы), системного анализа и логического обобщения (для составления алгоритма диагностики и лечения), анализ медицинской документации пациентки, которая обратилась в стоматологическую клинику.

Результаты. Описано и проанализировано клиническое течение синдрома Гриншпана–Потекаева на слизистой оболочке полости рта. Диагностические мероприятия позволили установить диагноз, разработать и применить комплексную медикаментозную терапию, которая положительно повлияла на общее самочувствие, способствовала переходу эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая в менее агрессивную и безопасную экссудативно-гиперемическую. Трудности на этапах диагностики и дифференциальной диагностики были связаны с тем, что не фиксировали типичные поражения кожи, а «симптом папоротника» на слизистой оболочке полости рта (в период обострения) был нечётко выражен. Кроме того, жалоб, характерных для сахарного диабета, у пациентки не было, поэтому только в процессе динамического наблюдения проведены исследования крови на сахар, установлен гликемический профиль. Пациентка была направлена к врачу-эндокринологу, который диагностировал сахарный диабет 2 типа.

Выводы. Описанный случай синдрома Гриншпана–Потекаева позволил проанализировать клинические проявления болезни в полости рта в период обострения и рассмотреть составляющие лечебно-диагностического процесса. Эффект лечения синдрома Гриншпана-Потекаева (с изолированными проявлениями красного плоского лишая на слизистой полости рта) зависит не только от эрудиции стоматолога, но и от его умения сотрудничать со специалистами различных специальностей: дерматологом, онкологом, психотерапевтом, семейным врачом, эндокринологом. Несмотря на полученный положительный клинический эффект, необходимость динамического наблюдения за течением заболевания обусловлена возможностью рецидивов эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая и его злокачественной трансформации.

In the clinical practice, the doctors often have to diagnose the erosive-ulcerous form of lichen planus of the buccal mucous membrane, hypertensive disease and diabetes mellitus. The combination of these diseases in one patient is a rather unique pathology and it is called Grinspan-Potekaev syndrome [1]. The epidemiology of the disease is poorly studied [1]. The results of the study conducted by Yu. V. Molochkova et al. indicate that among 338 patients with lichen planus, only one patient (1.23 %) was diagnosed with Grinspan–Potekaev syndrome [2]. The components of the symptom group are closely connected. Excessive blood pressure on the vessels walls of the pancreas contributes to the development of diabetes mellitus that affects further cortical-diencephalic interaction, which is at the core of hypertensive disease and is the initiating agent in the development of lichen planus [3].

Grinspan–Potekaev syndrome is a rare pathology facing dentists in practical activity. That is why the detailed analysis of the disease clinical course peculiarities is important and urgently needed.

Aim

To analyze the clinical course of Grinspan–Potekaev syndrome on the buccal mucous membrane using the example of a patient treatment in the dental clinic Denta Plus (Zhytomyr city).

Materials and methods

Bibliosemantic method (analysis, correlation, comparison, generalization, systematization of scientific literature on the studied issues), system analysis and logical generalization (for developing the algorithm of diagnostics and treatment), medical documentation analysis of the patient, who sought medical assistance in the dental clinic Denta Plus, were used.

Results

A 59-year-old woman sought medical assistance in the dental clinic Denta Plus. The examination began from the subjective signs of the disease evaluation. Details regarding the duration of the disease and the periods of remission, the relapse rate, the presence of initiating agents and the previous treatment efficacy were clarified by medical history taking. Subjective sensations in the oral cavity and changes related to the general well-being were considered. Previous and comorbid diseases were also determined.

At the first visit, the patient complained of constant pain in the oral cavity worsened by eating, speaking and swallowing, and epigastric burning. Among the general symptoms were weakness, fatigue, anxiety, annoyance, sleep disturbance.

The patient reported the disease duration over the past number of years with periodic exacerbations during the visit. There was no clear seasonal occurrence. By the moment of presentation, the remission period duration had reduced and the relapse rate had increased. At the disease onset, the patient complained of only dryness, burning sensation and discomfort in the buccal mucosa followed by painful nonhealing erosions and ulcers, causing difficulties in eating, brushing teeth, communicating with the people around. The patient associated the disease progress with stressful situations and psychological factors (domestic problems and work issues). Her medical history revealed

among the previous and comorbid diseases that she was having hypertensive disease and gastrointestinal diseases. There was no history of any harmful habits or allergic events.

Pain intensity was assessed using a visual analog scale and registering complaints before, in the process and after the treatment. The scale is a continuous horizontal line ranging from “no pain” (on the left) to “most severe pain” (on the right) [4]. The patient was requested to mark a point on the line corresponding to the perceived pain intensity on examination. Measuring the distance between the marks “no pain” and the mark pointed by the patient, the numerical subjective changes in the oral cavity were scaled.

The scheme of examination consisted of a comprehensive clinical examination with a complex of additional methods, including consultations of interdisciplinary specialists (dermatologist, oncologist, family therapist, psychotherapist). In the process of case follow-up over the disease course, it was recommended to test blood glucose level and a consultation with an endocrinologist. With the aim of the diagnosis verification, test for detecting antibodies against hepatitis B, C viruses, HIV, serological tests, general and biochemical blood analyses as well as clinical urine analysis were performed. The material from the oral cavity was examined for the fungi presence of Candida species.

During the clinical examination, special attention was paid to the general appearance; the skin cover was carefully examined, focusing on the flexor surface of the forearms and the skin of the lower legs. A consultation with a dermatologist confirmed and convinced that the lesions were observed only on the buccal mucous membrane. No pathological changes were revealed on the skin, raising difficulties at the initial stage of making a diagnosis.

The oral cavity was examined using an established procedure while applying the standard kit of dental instruments. During examination, the attention was paid to the oral mucosal color and moisture; the presence of pathological elements was detected. The lesions were evaluated in sufficient detail: location, number, shape, size, boundaries and perifocal inflammation processes were determined. The pathological elements were detected simultaneously in some areas of the oral cavity: on the buccal mucosa symmetrically along the tricuspid occlusion line, on the lateral side of the tongue on the left and in the retromolar area on the left. These were multiple ulcers and erosions of various shape, depth and size on the sore and oedematous buccal mucous membrane. Erosions and ulcers were covered with fibrinous pellicle and bled easily upon touch. The area of erosive and ulcerative elements varied. On the right buccal mucosa, the pathological focus was of 5.8 mm^2 on average, on the left buccal mucosa, it was of 6.4 mm^2, on the left lateral surface of the tongue, it amounted to 7.1 mm^2, and in the left retromolar space, it was of 2.3 mm^2. The area of inflammation and the area of erosions and ulcers were determined using the formula of an irregular circle

$$S = (\pi \times d1 \times d2)/4 \text{ in } cm^2,$$

where d1 is the smallest diameter; d2 is the largest diameter, π is a constant equal to 3.14. The attention was drawn not only to the affected areas, but also to the condition of the oral floor, edges, tissue density, and regional lymph nodes were palpated.

For ruling out the processes associated with malignant changes, a consultation with an oncologist was followed by morphological examinations providing the conclusion regarding the findings, which stated that the signs of malignant growth were not detected.

Papules of whitish-grey color were noticed among the lesions, confluent papules caused ambiguous picture (“fern pattern”). Such equivocal findings (within the exacerbation period) also complicated the process of making the diagnosis.

On dental examination, the oral cavity was not sanitized, a large amount of soft plaque and plaque deposits were identified, which was the basis to determine hygienic indices (Fyodorov and Volodkina, Green and Wermillion). Before the treatment, the Fyodorov and Volodkina index amounted to 2.9 points (poor level of oral hygiene), the Green and Vermillion index was 1.8 points (unsatisfactory level of oral hygiene). The Schiller–Pisarev’s test was positive and indicated the presence of inflammatory reaction.

The patient was examined by a psychotherapist due to the presence of corresponding complaints. In developing a medical and preventive plan of interventions, the prescriptions and recommendations of the specialist were taken into account.

The patient had no complaints specific to diabetes mellitus, so only in the process of case follow-up and treatment, blood glucose and glucose profile were measured, and the patient was referred to an endocrinologist who diagnosed type 2 diabetes mellitus.

A family physician examined the patient and assigned a therapy for hypertensive disease and gastrointestinal diseases.

The antibodies to hepatitis B, C viruses, HIV were not detected, the serological reactions were negative, clinical urine and blood analyses, blood biochemical values were within the physiological range.

A complete physical examination allowed diagnosing Grinspan–Potekaev syndrome (erosive ulcerous form of lichen planus with focal damage of the buccal mucous membrane (L.43.8), hypertensive disease (I10), diabetes mellitus (E.11).

Factors underlying the exacerbations, the lesion size and location, the overall health status of the patient, the presence of periodontal pocket infections and previous treatment were considered in developing the plan of therapeutic and prophylactic interventions.

The erosive-ulcerous form of lichen planus of buccal mucous membrane was managed in connection with the concomitant pathology by the family physician, endocrinologist and psychotherapist.

The drug therapy was relatively divided into systemic and topical treatments. The following drugs were administered: “Gidazepam” 0.02 g three times a day (sublingually), “Loratadine” 10 mg once a day, “Methyluracil” 0.5 g three times a day, vitamin-mineral complex “AlfaVit Classic” 1 tablet of each type (No. 1, No. 2, No. 3) once a day with food (an interval between drug intake was 4–6 hours).

Particular attention was given to the local therapy, which included: mouth rinsing with lysozyme, solution “Citralum” 15 drops in a glass of water, oral baths with chamomile and sage decoctions, applications of “Prednisolone”, “Solcoseryl” creams, soaking therapy with wild rose oil and sea

buckthorn seed oil. Anesthesin dissolved in sunflower oil was used for pain relief. 3–6 times a day, the patient treated herself the affected areas with the indicated drugs applying a thin coat on the affected areas at regular intervals. The treatment course lasted 4 weeks.

At the first visit, tooth cusps were flatted, soft plaque was removed and the patient was trained on the rules of oral care. Within the period of exacerbation, a protective diet was recommended (taking to account somatic pathology), ultrasoft toothbrushing, hygienic tooth paste, rinse. Full oral rebridgement including prosthodontic treatment was performed in the remission period.

As a secondary prevention, it was recommended to regulate the schedule of work and rest, to avoid psycho-emotional overload and to follow the oral hygiene rules carefully. In the course of treatment, the patient was continuously interviewed in order to develop motivation to constant preventive examinations (even during the remission period).

The clinical treatment efficacy was evaluated by means of assessing complaints and lesions on the buccal mucous membrane. The control was carried out within one month and the examinations were further conducted weekly.

The complex therapy aimed at regeneration of lesions on the buccal mucous membrane, recovery of arterial pressure and blood glucose level helped to improve the general well-being and to transform the course of erosive-ulcerous form of lichen planus to exudative-hyperaemic one.

Discussion

Nowadays, the issues related to aetiology, pathogenesis, clinical manifestations of lichen planus, modern diagnostic methods and approaches to systemic and topical therapy are sufficiently well covered in scientific literature [1,5,6]. However, among the aspects that need further study, it should be noted the establishment of clinical interrelations of lichen planus with comorbid psychosomatic disorders [7].

Grinspan-Potekaev syndrome is a rare disease facing dentists. The disease is characterized by trilogy, the constituent parts of which are: hypertensive disease, diabetes mellitus, and erosive-ulcerous form of lichen planus [1]. Potekaev N. N. et al., Numan Kekten et al., M. O. Ishkov et al. described isolated clinical cases of a symptom group [8–10]. The typical lesions of the skin, buccal mucous membrane in combination with hypertensive disease and diabetes mellitus were indicated in the described cases.

In the clinical case examined by us, the typical areas of skin lesions were absent and the “fern pattern” on the buccal mucous membrane at the beginning of treatment was unclear presenting difficulties in the process of differential diagnostics conducted between leukokeratosis, exanthematous lupus erythematosus, allergic lesions, erosive lesions in cases of vesicular fever, recurrent aphthous stomatitis. The antibody test to hepatitis B, C viruses, HIV was conducted with the aim of diagnosis verification.

Eva Maria Otero-Rey et al. indicate that lichen planus of the oral cavity is a potentially malignant disorder with a capacity for malignant transformation [11]. One form can quickly transform into the other, which is more severe and dangerous for patient’s health or vice versa (in case of timely diagnosis and appropriate treatment). Erosive-ulcerous form of lichen planus of the oral cavity is especially threatening due to anatomic-physiological peculiarities. The long-lasting presence of nonhealing erosions and ulcers in the oral cavity can lead to the development of malignant tumors. That is why during initial examination of the patient the oncologist consultation was recommended. Regardless of the fact that there were no signs of malignant growth on the oncologist conclusion, the cancer alertness accompanied the entire treatment process. The attention was constantly focused on the area and depth of the lesions, the density of the surrounding tissues and the bed of the eroded surface were evaluated.

The affected areas in case of lichen planus (in the examined clinical case) were located on the buccal mucosa (on the symmetrical sides) along the dental occlusion line, lateral surface of the tongue on the left, in the retromolar area on the left being steadily injured by poor-quality fillings, edges of broken teeth, calcified debris. Non-sanitized oral cavity is not the ultimate cause of lichen planus, but the irritative agents complicate the pathologic processes and slow down the regenerative processes in damaged tissues. For the patient examined in the dental clinic, a complete elimination of local traumatic factors during the exacerbation period was not possible. However, the issues related to the oral sanation were gradually solved, taking into account the processes of erosion and ulcer epithelialization, pain senses, general well-being. During the first visit, the soft plaque was removed, and the patient was trained on the rules of oral care. Personal hygiene products were chosen and the recommendations regarding the diet were given. Particular attention was paid to orthopedic methods and choice of materials at the final stage of the treatment.

Nowadays, there is no common hypothesis regarding the etiology and development mechanisms of lichen planus [6]. Namely, this causes difficulties within the treatment process. The scientists associate the onset of affected areas with the genetic predisposition or abnormalities, autointoxication processes. Besides there are viral, infectious, neuroendocrine, toxicoallergic, immune-allergic and other theories that partly disclose pathogenetic links of the disease [5]. Lichen planus is pluricausal disease that is why it is necessary to find out the possible causes of the disease development in certain patient for their elimination or reducing the effect. The related specialists help in overcoming this challenge.

In the clinical case presented, the weight was given to the fact that the patient associated exacerbation periods with domestic problems and work issues. At the same time, with the affected areas onset in the oral cavity, the general well-being deteriorated and the general diseases worsened. Namely, these data indicated the need of family therapist and psychotherapist consultations. Delayed regeneration processes at the initial stage necessitated to test blood glucose level. In the clinical case described by Yu. V. Molochkova et al., diabetes mellitus was also diagnosed within the treatment period [3].

Thus, the conducted complex of diagnostic measures allowed to determine the diagnosis (Grinspan–Potekaev syndrome) and to develop and apply complex medicamentous therapy, which positively influenced the general

well-being, promoted the transformation of erosive-ulcerous form of lichen planus into less aggressive and safer exudative-hyperemic one.

Conclusions

1. The described case of Grinspan–Potekaev syndrome allowed to analyze the clinical manifestations of the disease in the oral cavity within the exacerbation phase and to examine the components of diagnostic and treatment process.

2. The treatment response in Grinspan–Potekaev syndrome (with isolated manifestations of lichen planus on the buccal mucous membrane) depends not only on a dentist competence but also on cooperation between other specialists: dermatologist, oncologist, psychotherapist, family physician, and endocrinologist.

3. Despite the obtained positive clinical effect, the need to follow-up the further course of the disease is associated with the possibility of erosive-ulcerous form of lichen planus relapses and its malignant transformation.

Prospects of further studies. The exchange of clinical experience on treatment and diagnostics of rare pathology, namely Grinspan–Potekaev syndrome, will allow to establish the most optimal paths to slow the disease progression.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2021
Після доопрацювання / Revised: 19.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2021

Information about authors:
Kosenko V. M., MD, PhD, Head of the Department of Nursing Care and Preventive Dentistry, Zhytomyr Medical Institute of Zhytomyr Regional Council, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4486-8317
Skyba I. M., MD, Dentist of higher qualification category, Clinic Denta Plus, Zhytomyr, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-1252-3031

Відомості про авторів:
Косенко В. М., канд. мед. наук, зав. відділення сестринської справи та профілактичної стоматології, Житомирський медичний інститут Житомирської обласної ради, Україна.
Скиба І. М., лікар-стоматолог вищої кваліфікаційної категорії, клініка Дента Плюс, м. Житомир, Україна.

Сведения об авторах:
Косенко В. Н., канд. мед. наук, зав. отделением сестринского дела и профилактической стоматологии, Житомирский медицинский институт Житомирского областного совета, Украина.
Скиба И. Н., врач-стоматолог высшей квалификационной категории, клиника Дента Плюс, г. Житомир, Украина.

References

[1] Kachuk, Yu. V. (2015). Chervonyi pleskatyi lyshai: klinichni ta terapevtychni aspekty [Lichen planus: clinical and therapeutic aspects]. *Skhidnoievropeiskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*, (2), 69-74. [in Ukrainian].

[2] Molochkova, Yu. V., Molochkov, V. A., & Grineva, N. K. (2018). Chastota i osobennosti razlichnykh form krasnogo ploskogo lishaya v Moskovskoi oblasti [Prevalence and characteristics of various types of lichen planus in the Moscow Region]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny, 46*(1), 82-87. https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-82-87 [in Russian].

[3] Molochkova, Yu. V., Molochkov, V. A., & Izvarina, D. S. (2017). Sindrom Grinshpana – Potekaeva [Grynszpan – Potekaev syndrome]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya, 16*(6), 50-53. https://doi.org/10.17116/klinderma201716650-53 [in Russian].

[4] Milevska-Vovchuk, L. S. (2016). Vybir optymalnoho metodu otsinky bolovoho syndromu v patsiientiv iz khronichnym poperekovym bolovym syndromom [Choice of optimal method for pain assessment in patients with chronic low back pain]. *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal*, (2), 96-100. [in Ukrainian].

[5] Hanova, S. A., Sirak, S. V., Chebotarev, V. V., & Sirak, A. G. (2014). Krasnyi ploskii lishai slizistoi obolochki polosti rta, sovremennye metody mestnogo lecheniya [Lichen planus of the oral mucosa, modern methods of local treatment]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii*, (2), 197-202. [in Russian].

[6] Melnik, T. V., Bondar, S. A., & Gavrilyuk, A. O. (2017). Suchasni patohenetychni aspekty ta metody likuvannia chervonoho ploskoho lyshaiu [Modern pathogenetic aspect s and methods of lichen planus treatment]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, *21*(2), 553-557. [in Ukrainian].

[7] Dorozhenok, I. Yu., Snarskaya, E. S., & Shenberg, V. G. (2016). Krasnyi ploskii lishai i assotsiirovannye psikhosomaticheskie rasstroistva [Lichen planus and associated psychosomatic disorders]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, (4), 27-32. [in Russian].

[8] Potekaev, N. N., Kruglova, L. S., Fedotova, K. Yu., Sharapova, E. N., & Bobrov, M. A. (2016). Krasnyi ploskii lishai v sostave sindromov: sluchai iz praktiki [Lichen planus as a part of syndromes: case studies]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, (3), 17-23. https://doi.org/10.17116/klinderma201615317-23 [in Russian].

[9] Kökten, N., Uzun, L., Karadağ, A. S., Zenginkinet, T., & Kalcıoğlu, M. T. (2018). Grinspan's Syndrome: A Rare Case with Malignant Transformation. *Case reports in otolaryngology, 2018*, Article 9427650. https://doi.org/10.1155/2018/9427650

[10] Ishkov, M. O., & Karavan, Ja. R. (2019). Vypadok erozyvno-vyrazkovoi formy chervonoho ploskoho lyshaiu [The case of the erosive oral lichen planus]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia, 18*(1), 153-155. https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.1.67.2019.223 [in Ukrainian].

[11] Otero-Rey, E. M., Suarez-Alen, F., Peñamaria-Mallon, M., Lopez-Lopez, J., & Blanco-Carrion, A. (2014). Malignant transformation of oral lichen planus by a chronic inflammatory process. Use of topical corticosteroids to prevent this progression? *Acta Odontologica Scandinavica, 72*(8), 570-577. https://doi.org/10.3109/00016357.2014.914570