

Запорожский медицинский журнал



Том 23, № 4(127), июль – август 2021 г.

Редакционная коллегия

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

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

Editorial Board

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

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

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

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

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

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

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати
Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 12 от 23.06.2021 г.
Подписан в печать
27.07.2021 г.

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

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

Отпечатан
в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18
e-mail: xpresszp@gmail.com
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
© Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 7/21.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 23 No. 4 July – August 2021

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

Submit papers are peer-reviewed

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

Оригинальные исследования

Сиволап В. В., Лисенко В. А.

Внесок хронічної серцевої недостатності в ремоделювання серця в пацієнтів із фібриляцією передсердь

Бідзіля П. П., Каджарян В. Г.

Структурно-функціональні зміни серця при хронічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі зайвої ваги залежно від наявності та форми фібриляції передсердь

Колесник М. Ю., Михайловський Я. М.

Поширеність поліморфізмів генів, що впливають на фармакокінетику варфарину, серед жителів Запорізького регіону

Сиволап В. Д., Земляний Я. В., Лашкул Д. А.

Гендерні особливості структурно-функціональних змін серця, рівнів копептину та NTproBNP у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда за наявності легеневої гіпертензії

Гогаєва О. К.

Визначення індексу коморбідності в пацієнтів з ішемічною хворобою серця високого ризику перед кардіохірургічною операцією

Руденко К. В., Невмержицька Л. О., Кожанов М. В., Трегубова М. О., Данченко П. А.

Міждисциплінарний підхід до хірургічного лікування пацієнтів з обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії

Єрмоленко С. А., Орловський В. Ф., Орловський О. В., Жаркова А. В., Моїсеєнко І. О., Колногуз А. В.

Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена α -аддуцина

Марушко Ю. В., Костинська Н. Г., Гищак Т. В.

Толерантність до фізичного навантаження при артеріальній гіпертензії в дітей шкільного віку залежно від маси тіла

Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Ігнатєва В. І., Полянська М. О., Опімах С. Г., Зволь І. В., Москаленко С. М., Гуменюк Г. Л., Власова Н. А., Галай Л. А.

Порівняльна ефективність застосування модифікатора лейкотриснів та інгаляційних кортикостероїдів у комплексному лікуванні стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень із нейтрофільним типом запалення

Телушко Я. В., Перцов В. І., Савченко С. І.

Сучасні аспекти діагностики та хірургічного лікування гострих абсцесів легень

Original research

462 Syvolap V. V., Lysenko V. A.

The impact of chronic heart failure on heart remodeling in patients with atrial fibrillation

469 Bidzilya P. P., Kadzharian V. H.

Structural and functional changes of the heart in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with excess body weight depending on the presence and form of atrial fibrillation

476 Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskiy Ya. M.

Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region

480 Syvolap V. D., Zemlianyi Ya. V., Lashkul D. A.

Gender features of structural and functional changes of the heart and levels of copeptin and NTproBNP in patients with acute Q-myocardial infarction in the presence of pulmonary hypertension

485 Gogayeva O. K.

Determination of comorbidity index for high-risk patients with coronary artery disease before cardiac surgery

492 Rudenko K. V., Nevmerzhytska L. O., Kozhanov M. V., Tregubova M. O., Danchenko P. A.

Interdisciplinary approach to surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy

503 Yermolenko S. A., Orlovskiy V. F., Orlovskiy O. V., Zharkova A. V., Moiseienko I. O., Kolnohuz A. V.

The efficacy of diuretics in complex treatment of patients with hypertension according to the Gly460Trp polymorphism of the α -adducin gene

509 Marushko Yu. V., Kostynska N. H., Hyshchak T. V.

Exercise tolerance in school-age children with hypertension based on body weight

516 Feshchenko Yu. I., Yashyna L. O., Ihnatieva V. I., Polianska M. O., Opimakh S. H., Zvol I. V., Moskalenko S. M., Humeniuk H. L., Vlasova N. A., Halai L. A.

Comparative efficacy of leukotriene modifier and inhaled corticosteroids in the complex treatment of steroid-naive patients with bronchial asthma combined with chronic obstructive pulmonary disease with neutrophilic type of inflammation

524 Tielushko Ya. V., Pertsov V. I., Savchenko S. I.

Current aspects of diagnostics and surgical treatment of acute lung abscesses

Оригинальные исследования

Вітомський В. В.

Порівняння впливу трьох підходів до респіраторної фізичної терапії на відновлення легеневої функції в кардіохірургічних пацієнтів на стаціонарному етапі

**Білий О. М., Мітряєва Н. А.,
Красносельський М. В., Гребіник Л. В.**

Особливості секреції про- і протизапальних цитокінів у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози

**Гречана О. В., Сербін А. Г., Руднік А. М.,
Шевченко І. М., Салій О. О.**

Порівняльне оцінювання вмісту амінокислот деяких видів бобових флори півдня України

**Рожко С. М., Куцик Р. В.,
Палійчук І. В.**

Формування біоплівки представниками оральної мікрофлори на поверхнях базисних матеріалів

Обзоры

**Бугерук В. В., Волошина О. Б.,
Балашова І. В.**

Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19)

**Музиченко П. Ф., Мінченко Ж. М.,
Гавриленко Т. І., Черняк В. А., Демідов С. В.,
Рижкова Н. О., Підгайна О. А.**

Роль екзосом у механізмах розвитку запалення у хворих на серцево-судинну патологію та внесок у терапевтичний потенціал стовбурових клітин

**Возіанов С. О., Сагалевиц А. І.,
Бойко А. І., Гайсенюк Ф. З., Когут В. В.,
Джурян Б. В., Соснін М. Д.**

Сучасний погляд на бездренажну перкутанну нефролітотрипсію

**Слонецький Б. І., Тутченко М. І.,
Вербицький І. В., Коцюбенко В. О.**

Сучасні тенденції діагностико-лікувальної тактики в пацієнтів із защемленими вентральними грижами

Воровський О. О.

Сучасні аспекти алогерніопластики післяопераційних вентральних гриж (огляд літератури)

**Колеснік О. П., Шевченко А. І., Каджоян А. В.,
Левик О. М., Чернявський Д. Є., Кузьменко В. О.,
Литвиненко Л. С.**

Вагітність і рак молочної залози: оптимальна тактика ведення пацієнтів (огляд літератури)

Original research

531 Vitomskiy V. V.

Comparison of three respiratory physical therapy techniques and their impact on pulmonary function restoration among cardiac surgery patients in hospital settings

**536 Bilyi O. M., Mitriaieva N. A.,
Krasnoselskyi M. V., Hrebinyk L. V.**

The pattern of pro- and anti-inflammatory cytokine secretion in patients with secondary edematous breast cancer

**541 Hrechana O. V., Serbin A. H., Rudnik A. M.,
Shevchenko I. M., Saliy O. O.**

Comparative assessment of the amino acids content of some legumes species in Southern Ukraine

**547 Rozhko S. M., Kutsyk R. V.,
Paliichuk I. V.**

Formation of biofilms by representatives of the oral microflora on the surfaces of basic materials

Review

**555 Buheruk V. V., Voloshyna O. B.,
Balashova I. V.**

Inflammatory damage to the myocardium in patients with novel coronavirus disease (COVID-19)

**566 Muzychenko P. F., Minchenko Zh. M.,
Havrylenko T. I., Cherniak V. A., Demidov S. V.,
Ryzhkova N. O., Pidhaina O. A.**

The role of exosomes in the mechanisms of inflammation development in patients with cardiovascular pathology and the contribution to therapeutic potential of stem cells

**575 Vozianov S. O., Sahalevych A. I.,
Boiko A. I., Haiseniuk F. Z., Kohut V. V.,
Dzhuran B. V., Sosnin M. D.**

A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy

**583 Slonetskyi B. I., Tutchenko M. I.,
Verbytskyi I. V., Kotsiubenko V. O.**

Current trends in diagnostic and treatment tactics in patients with strangulated ventral hernias

590 Vorovskyi O. O.

Modern aspects of allohernioplasty of postoperative ventral hernias (a literature review)

**599 Kolesnik O. P., Shevchenko A. I.,
Kadzhoyan A. V., Levyk O. M., Cherniavskyi D. Ye.,
Kuzmenko V. O., Lytvynenko L. S.**

Pregnancy and breast cancer: optimal patient management tactics (a literature review)

Внесок хронічної серцевої недостатності в ремоделювання серця в пацієнтів із фібриляцією передсердь

В. В. Сиволап¹ A,C,E, В. А. Лисенко¹ *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, фібриляція передсердь, кардіальне ремоделювання, систолічна функція.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 462-468

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

Фібриляція передсердь (ФП) і хронічна серцева недостатність (ХСН) часто співіснують, оскільки мають спільні патофізіологічні механізми та фактори ризику. Але недостатньо вивчено вплив ХСН на ремоделювання серця у хворих на ФП.

Мета роботи – дослідити вплив ХСН на зміни структурно-геометричних показників і діастолічної функції серця у хворих на ФП.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 100 (60 чоловіків – 60 %, 40 жінок – 40 %) хворих на ХСН ішемічного генезу з ФП, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA, а також 16 (10 чоловіків – 62,5 %, 6 жінок – 37,5 %) хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН. Групи хворих зіставні за віком ($p = 0,267$), зростом ($p = 0,406$), вагою ($p = 0,518$), площею поверхні тіла ($p = 0,388$). Доплер-ЕхоКС виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою.

Результати. Серед хворих на ФП з ознаками ХСН переважали особи з ексцентричною гіпертрофією (49 % проти 19 %, $p = 0,0270$), а з-поміж хворих на ФП без ознак ХСН – з ексцентричним ремоделюванням (0 % проти 25 %, $p = 0,0001$).

У хворих на ФП з ознаками ХСН визначили істотно більший систолічний тиск у легеневій артерії ($54,85 \pm 14,23$ мм рт. ст. проти $42,99 \pm 11,94$ мм рт. ст., $p = 0,028$) і тиск заклинювання в легеневих капілярах ($12,18$ (9,80; 15,33) мм рт. ст. проти $8,92$ (7,62; 10,50) мм рт. ст., $p = 0,005$), ніж у хворих на ФП без ознак ХСН; це свідчить про більш виражену легеневу гіпертензію та істотніше підвищення тиску в лівому передсерді.

У хворих на ФП з ознаками ХСН виявили більший кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку (ЛШ), про що свідчили показники: E/E' медіальний ($9,87 \pm 5,24$ проти $6,15 \pm 1,39$, $p = 0,001$), E/E' середній ($8,38 \pm 4,21$ проти $6,06 \pm 1,97$, $p = 0,005$), e' медіальний ($9,96 \pm 3,79$ см/с проти $12,81 \pm 3,60$ см/с, $p = 0,004$).

Хворі на ФП з ознаками ХСН мали меншу ФВ ЛШ ($55,58 \pm 14,65$ % проти $65,44 \pm 10,87$ %, $p = 0,006$), зниження систолічної швидкості руху медіального фіброзного кільця мітрального клапана S ($6,92 \pm 2,41$ см/с проти $8,40 \pm 2,03$ см/с, $p = 0,015$), а також вірогідно більші показники TEI RV ($0,58 \pm 0,16$ ум. од. проти $0,48 \pm 0,11$ ум. од., $p = 0,011$), менші значення TAPSE ($16,22 \pm 4,60$ мм проти $19,54 \pm 5,00$ мм, $p = 0,067$); це вказує на вираженіше порушення систолічної функції обох шлуночків.

Висновки. Приєднання ХСН до ФП у хворих супроводжується збільшенням питомої ваги ексцентричної гіпертрофії (49 %, $p = 0,027$), вираженішими порушеннями систолічної функції лівого та правого шлуночків, підвищенням КДТ ЛШ, ТЗЛК, систолічного тиску в легеневій артерії, розширенням нижньої порожнистої вени.

Key words:

chronic heart failure, atrial fibrillation, cardiac remodeling, systolic function.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 462-468

The impact of chronic heart failure on heart remodeling in patients with atrial fibrillation

V. V. Syvolap, V. A. Lysenko

Atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure (CHF) often coexist due to common pathophysiological mechanisms and risk factors. However, the effect of CHF on heart remodeling in patients with permanent AF has been insufficiently studied.

The aim: to study the influence of CHF on changes in structural and geometric parameters and diastolic function of the heart in patients with permanent AF.

Materials and methods. The study included 100 patients (men – 60 % ($n = 60$); women – 40 % ($n = 40$)) with CHF of ischemic origin and AF, stage II AB, NYHA II-IV FC, and 16 coronary heart disease patients (men – 62.5 % ($n = 10$), women – 37.5 % ($n = 6$)) with AF without signs of CHF. Patients were comparable in age ($P = 0.267$), height ($p = 0.406$), weight ($P = 0.518$), body surface area ($P = 0.388$). Doppler echocardiography was performed on the device Esaote MyLab Eight (Italy) according to standard methods.

Results. Patients with AF and signs of CHF were dominated by individuals with eccentric hypertrophy (49 % vs. 19 %; $P = 0.0270$), and patients with AF without signs of CHF – with eccentric remodeling (0 % vs. 25 %; $P = 0.0001$).

Patients with AF and signs of CHF had significantly higher systolic pressure in the pulmonary artery (54.85 ± 14.23 mm Hg vs. 42.99 ± 11.94 mm Hg; $P = 0.028$) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) (12.18 (9.80; 15.33) mm Hg vs. 8.92 (7.62; 10.50) mm Hg; $P = 0.005$) than patients with AF without signs of CHF, indicating more pronounced pulmonary hypertension and a more significant increase in left atrium pressure.

AF patients with signs of CHF demonstrated significantly higher left ventricle end-diastolic pressure (LVEDP), as evidenced by the parameters: E/E' medial (9.87 ± 5.24 vs. 6.15 ± 1.39 ; $P = 0.001$), E/E' mean (8.38 ± 4.21 vs. 6.06 ± 1.97 ; $P = 0.005$), e' medial (9.96 ± 3.79 cm/s vs. 12.81 ± 3.60 cm/s; $P = 0.004$).

AF patients with signs of CHF had decreased LV EF (55.58 ± 14.65 % vs. 65.44 ± 10.87 %; $P = 0.006$), systolic velocity of the medial fibrous ring of the mitral valve S (6.92 ± 2.41 cm/s vs. 8.40 ± 2.03 cm/s; $P = 0.015$), and significantly higher values of TEI RV (0.58 ± 0.16 c. u. vs. 0.48 ± 0.11 c. u.; $P = 0.011$), but decreased TAPSE values (16.22 ± 4.60 mm vs. 19.54 ± 5.00 mm; $P = 0.067$), indicating more pronounced systolic dysfunction of both ventricles.

Conclusions. Comorbidity of CHF and AF in patients is accompanied by the increased percentage of eccentric hypertrophy (49 %; $P = 0.027$), more pronounced systolic dysfunction of the left and right ventricles, increased LVEDP, PCWP, systolic pressure in the pulmonary artery, dilation of the inferior vena cava.

Вклад хронической сердечной недостаточности в ремоделирование сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий

В. А. Лысенко, В. В. Сыволап

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) часто сосуществуют, поскольку имеют общие патофизиологические механизмы и факторы риска. Однако недостаточно изучено влияние ХСН на ремоделирование сердца у больных ФП.

Цель работы – исследовать влияние ХСН на изменения структурно-геометрических показателей и диастолическую функцию сердца у больных ФП.

Материалы и методы. В исследование включили 100 (60 мужчин – 60 %, 40 женщин – 40 %) больных ХСН ишемического генеза с ФП, II А–Б стадии, II–IV ФК по NYHA, а также 16 (10 мужчин – 62,5 %, 6 женщин – 37,5 %) больных ИБС с ФП без признаков ХСН. Группы больных сопоставимы по возрасту ($p = 0,267$), росту ($p = 0,406$), весу ($p = 0,518$), площади поверхности тела ($p = 0,388$). Допплер-ЭхоКС выполнили на аппарате Esaote MyLab Eight (Италия) по стандартной методике.

Результаты. Среди больных ФП с признаками ХСН преобладали пациенты с эксцентрической гипертрофией (49 % против 19 %, $p = 0,0270$), а среди больных ФП без признаков ХСН – с эксцентрическим ремоделированием (0 % против 25 %, $p = 0,0001$).

У больных ФП с признаками ХСН отмечено существенно большее систолическое давление в легочной артерии ($54,85 \pm 14,23$ мм рт. ст. против $42,99 \pm 11,94$ мм рт. ст., $p = 0,028$) и давление заклинивания в легочных капиллярах ($12,18 (9,80; 15,33)$ мм рт. ст. против $8,92 (7,62; 10,50)$ мм рт. ст., $p = 0,005$), чем у больных ФП без признаков ХСН; это свидетельствует о более выраженной легочной гипертензии и более значительном повышении давления в левом предсердии.

У больных ФП с признаками ХСН установлено большее конечное диастолическое давление в левом желудочке (ЛЖ), о чем свидетельствовали показатели: E/E' медиальный ($9,87 \pm 5,24$ против $6,15 \pm 1,39$, $p = 0,001$), E/e' средний ($8,38 \pm 4,21$ против $6,06 \pm 1,97$, $p = 0,005$), e' медиальный ($9,96 \pm 3,79$ см/с против $12,81 \pm 3,60$ см/с, $p = 0,004$).

Больные ФП с признаками ХСН имели меньшую ФВ ЛЖ ($55,58 \pm 14,65$ % против $65,44 \pm 10,87$ %, $p = 0,006$), снижение систолической скорости движения медиального фиброзного кольца митрального клапана S ($6,92 \pm 2,41$ см/с против $8,40 \pm 2,03$ см/с, $p = 0,015$), а также достоверно большие показатели TEI RV ($0,58 \pm 0,16$ усл. ед. против $0,48 \pm 0,11$ усл. ед., $p = 0,011$), меньшие значения TAPSE ($16,22 \pm 4,60$ мм против $19,54 \pm 5,00$ мм, $p = 0,067$); это указывает на более выраженные нарушения систолической функции обоих желудочков.

Выводы. Присоединение ХСН к ФП у больных ИБС сопровождается увеличением удельного веса пациентов с эксцентрической гипертрофией (49 %, $p = 0,027$), более выраженными нарушениями систолической функции левого и правого желудочков, повышением КДД ЛЖ, ДЗЛК, систолического давления в легочной артерии, расширением нижней полой вены.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, кардиальное ремоделирование, систолическая функция.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 462-468

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніший вид стійкої аритмії у клінічній практиці та одна з провідних причин госпіталізацій, що пов'язані з прогресуванням серцевої недостатності, захворюваністю та смертністю. Епідеміологічні дослідження показали: найпоширеніша причина ФП – ішемічна хвороба серця [1].

Фібриляція передсердь – водночас причина та наслідок хронічної серцевої недостатності (ХСН), оскільки складні взаємодії призводять до порушення систолічної та діастолічної функцій, що не притаманні хворим із синусовим ритмом [2]. ФП і ХСН часто співіснують, і одна нозологія спричиняє розвиток іншої. У пацієнтів із ФП ризик виникнення ХСН у 2–5 разів вищий, ніж у хворих без ФП [3].

За останніми даними Шведського реєстру серцевих аритмій, поширеність ФП становила 65 %, 60 % і 53 % у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зі збер. ФВ ЛШ) (ФВ ≥ 50 %), ХСН із помірно зниженою ФВ ЛШ (ХСН помірно зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ 40–49 %), ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (ХСН зі зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ < 40 %) відповідно [4].

За даними популяційних досліджень, до 62 % осіб із ХСН можуть мати ФП на певному етапі життя [5].

Патофізіологічні механізми та фактори ризику СН і ФП тісно пов'язані [6]. Гемодинамічні ефекти, як-от збільшення частоти серцевих скорочень при ФП, відсутність скорочення передсердь та одночасне скорочення передсердь і шлуночків, можуть призвести до дисфункції шлуночків, що врешті спричиняє симптоми серцевої недостатності [7]. Втрата систоли передсердь при ФП погіршує наповнення ЛШ і може зменшити серцевий викид до 25 %, особливо в пацієнтів із діастолічною дисфункцією. Нерегулярна та/або швидка шлуночкова провідність при ФП може призвести до дисфункції ЛШ, в окремих пацієнтів – до індукованої тахікардією кардіоміопатії [2]. Наявність і тяжкість діастолічної дисфункції передбачають виникнення епізодів ФП у майбутньому [3].

Постійна форма ФП пов'язана з більшим 3-річним ризиком смертності від усіх причин і госпіталізацією від інсульту, СН і ФП і в чоловіків, і в жінок [8]. При цій формі ФП виявляють важку дисфункцію передсердь та

Таблиця 1. Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ІХС із і без фібриляції передсердь, $M \pm SD$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС із фібриляцією передсердь ішемічного ґенезу з ознаками ХСН, n = 100	Хворі на ІХС із фібриляцією передсердь без ознак ХСН, n = 16	p
Вік, роки	70,01 ± 10,01	72,31 ± 10,44	0,267
Зріст, см	170,30 ± 10,07	166,88 ± 11,40	0,406
Вага, кг	89,08 ± 19,78	84,56 ± 14,51	0,518
Ппт, м ²	2,00 ± 0,24	1,93 ± 0,21	0,388
Аорта, см	3,64 ± 0,58	3,48 ± 0,49	0,620
РЛПд, см	5,39 ± 0,72	5,18 ± 0,75	0,322
КДР, см	5,53 ± 0,87	5,25 ± 0,85	0,358
КДО, мл	155,02 ± 58,51	137,24 ± 50,38	0,334
іКДО, мл/м ²	77,61 ± 28,25	70,61 ± 24,02	0,388
КСР, см	3,89 ± 1,00	3,34 ± 0,81	0,017
ФВ ЛШ, %	55,58 ± 14,65	65,44 ± 10,87	0,006
ТМ ШПд, см	1,10 ± 0,28	1,01 ± 0,22	0,179
ТЗС ЛШд, см	1,07 ± 0,22	0,99 ± 0,24	0,215
ВТС ЛШ, см	0,40 ± 0,10	0,39 ± 0,12	0,592
ВТМ ШП, см	0,40 ± 0,11	0,40 ± 0,12	0,858
ВТЗС ЛШ, см	0,40 ± 0,11	0,40 ± 0,13	0,827
ІММ ЛШ за Penn, г/м ²	147,0 ± 54,15	122,6 ± 37,91	0,116
ІММ ЛШ за ASE, г/м ²	123,90 ± 42,86	104,00 ± 30,29	0,092
Діаметр ПШ, см	2,70 ± 0,90	2,20 ± 0,72	0,071
Вільна стінка ПШ, см	0,30 ± 0,08	0,20 ± 0,05	0,028
НПВ, мм	25,20 ± 5,24	18,50 ± 3,59	0,001
VE МК, см/с	83,97 ± 19,46	77,31 ± 22,39	0,207
GE МК, мм рт. ст.	3,04 ± 1,39	2,56 ± 1,49	0,145
dp/dt, мм рт. ст./с	1000 (727; 1600)	1333 (1142; 2667)	0,058
V Ao, см/с	132,24 ± 56,46	120,44 ± 38,39	0,334
G Ao, мм рт. ст.	5,85 (4,05; 9,45)	4,70 (3,85; 6,95)	0,224
VE ТК, см/с	50 (40; 59)	46,5 (36,5; 59,5)	0,565
GE ТК, мм рт. ст.	1,14 ± 0,68	0,87 ± 0,47	0,145
V AP, см/с	78,96 ± 24,94	82,88 ± 22,35	0,358
G AP, мм рт. ст.	2,74 ± 1,96	2,94 ± 1,77	0,346
Середній ТЛА, мм рт. ст.	22,0 (12,6; 26,0)	16,85 (10,00; 23,7)	0,705
Систолічний ТЛА, мм рт. ст.	54,85 ± 14,23	42,99 ± 11,94	0,001
E/E' мед, ум. од.	9,87 ± 5,24	6,15 ± 1,39	0,001
E/E' лат, ум. од.	7,25 ± 3,70	6,70 ± 4,71	0,147
E/E' ср., ум. од.	8,38 ± 4,21	6,06 ± 1,97	0,005
e' мед, см/с	9,96 ± 3,79	12,81 ± 3,60	0,004
e' лат, см/с	12,96 ± 3,90	13,13 ± 2,90	0,673
e' ТК, см/с	18,31 ± 5,12	17,91 ± 3,91	0,956
S, см/с	6,92 ± 2,41	8,40 ± 2,03	0,015
S lat, см/с	7,56 ± 2,85	8,55 ± 2,88	0,220
S VT, см/с	11,43 ± 3,28	13,64 ± 4,18	0,101
TEI LV, ум. од.	0,55 ± 0,15	0,50 ± 0,13	0,259
TEI RV, ум. од.	0,58 ± 0,16	0,48 ± 0,11	0,011
ТЗЛК, мм рт. ст.	12,18 (9,80; 15,33)	8,92 (7,62; 10,50)	0,005
ТПП, мм рт. ст.	5,80 (4,65; 7,15)	5,7 (4,74; 6,47)	0,113
TAPSE, мм	16,22 ± 4,60	19,54 ± 5,00	0,067
ФВ ПШ, %	49,60 ± 18,00	59,08 ± 33,63	0,542

аномальне поєднання правошлуночкової та пульмональної недостатності порівняно з пацієнтами з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ з синусовим ритмом [9]. Залежно від типу ФП частота поширеної серцевої недостатності становить 33–56 %. Отже, клініцистам, які лікують пацієнтів із ФП, потрібна вірогідна інформація і про систолічну, і про діастолічну функцію лівого шлуночка [10].

Вплив ХСН на ремоделювання серця у хворих на ФП вивчено недостатньо.

Мета роботи

Дослідити вплив ХСН на зміни структурно-геометричних показників і діастолічної функції серця у хворих на ФП.

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 в дослідження залучили 100 (60 чоловіків – 60 %, 40 жінок – 40 %) хворих на ХСН ішемічного ґенезу з фібриляцією передсердь, II А–Б стадії, II–IV ФК за НУНА, а також 16 (10 чоловіків – 62,5 %, 6 жінок – 37,5 %) хворих на ІХС з фібриляцією передсердь без ознак ХСН. Групи хворих зіставні за віком (70,01 ± 10,01 року проти 72,31 ± 10,44 року, p = 0,267), зростом (170,30 ± 10,07 см проти 166,88 ± 11,40 см, p = 0,406), вагою (89,08 ± 19,78 кг проти 84,56 ± 14,51 кг, p = 0,518), площею поверхні тіла (2,00 ± 0,24 м² проти 1,93 ± 0,21 м², p = 0,388).

Діагноз ХСН ішемічного ґенезу встановлювали за Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [11]. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою з визначенням базових показників [12]: кінцево-діастолічного, кінцево-сistolічного розмірів лівого шлуночка (ЛШ) (КДР, см; КСР, см), кінцево-діастолічного, кінцево-сistolічного об'ємів лівого шлуночка (КДО, см³; КСО, см³), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за ASE та Penn Convention, 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. Використали класифікацію типів геометрії ЛШ за W. H. Gaasch, M. R. Zile [13]. 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 атріо-вентрикулярних клапанів як відношення різниці часового інтервалу між початком позитивної хвилі ізовольюмічного 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 [14].

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JРZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілкі. Параметри, що мали

нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників, які мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана та нижній і верхній квантилі – $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стюдента (для нормального розподілу ознак), Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізнявся від нормального). Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Усі тести двобічні.

Результати

Хворі на ФП ішемічного ґенезу з ознаками ХСН і без них не відрізнялися за розмірами лівого передсердя ($5,39 \pm 0,72$ см проти $5,18 \pm 0,75$ см, $p = 0,322$), КДР ЛШ ($5,53 \pm 0,87$ см проти $5,25 \pm 0,85$ см, $p = 0,358$), КДО ЛШ ($155,02 \pm 58,51$ мл проти $137,24 \pm 50,38$ мл, $p = 0,334$), іКДО ($77,61 \pm 28,25$ мл/м² проти $70,61 \pm 24,02$ мл/м², $p = 0,388$) (табл. 1).

Статистично вірогідні відмінності не виявили для показників абсолютних товщин: МШПд ($1,10 \pm 0,28$ см проти $1,01 \pm 0,22$ см, $p = 0,179$) і ЗС ЛШд ($1,07 \pm 0,22$ см проти $0,99 \pm 0,24$ см, $p = 0,215$); відносних: ВТС ЛШ ($0,40 \pm 0,10$ проти $0,39 \pm 0,12$, $p = 0,592$), ВТМ ШП ($0,40 \pm 0,11$ проти $0,40 \pm 0,12$, $p = 0,858$), ВТЗС ЛШ ($0,40 \pm 0,11$ проти $0,40 \pm 0,13$, $p = 0,827$).

Відсутність статистично вірогідної різниці показників кінцевого діастолічного розміру та товщин стінок ЛШ очікувано не супроводжувалась істотними відмінностями показників ІММ ЛШ ($147,0 \pm 54,15$ г/м² проти $122,6 \pm 37,91$ г/м², $p = 0,116$ за формулою Penn Convention) та ($123,9 \pm 42,86$ г/м² проти $104,0 \pm 30,29$ г/м², $p = 0,092$ за формулою ASE) в пацієнтів із груп дослідження. У хворих на ІХС із ФП та ознаками ХСН була вірогідно більша товщина вільної стінки правого шлуночка ($0,30 \pm 0,08$ см проти $0,20 \pm 0,05$ см, $p = 0,028$), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН.

За типами геометрії лівого шлуночка хворі мали певні відмінності (табл. 2). З-поміж хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН переважали особи з ексцентричною гіпертрофією (49 % проти 19 %, $p = 0,0270$), а серед хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН – особи з ексцентричним ремоделюванням (0 % проти 25 %, $p = 0,0001$).

Хворі на ІХС із ФП з ознаками ХСН і без них не відрізнялися за питомою вагою нормального типу геометрії (22 % проти 31 %, $p = 0,4304$), концентричної гіпертрофії (26 % проти 19 %, $p = 0,5496$), концентричного ремоделювання (3 % проти 6 %, $p = 0,5407$).

Хворі обох груп вірогідно не відрізнялися за показниками трансмітрального кровотоку – VE МК ($83,97 \pm 19,46$ см/с проти $77,31 \pm 22,39$ см/с, $p = 0,207$), GE МК ($3,04 \pm 1,39$ мм рт. ст. проти $2,56 \pm 1,49$ мм рт. ст., $p = 0,145$); трансаортального кровотоку – V Ao ($132,24 \pm 56,46$ см/с проти $120,44 \pm 38,39$ см/с, $p = 0,334$), G Ao ($5,85 (4,05; 9,45)$ мм рт. ст. проти $4,70 (3,85; 6,95)$ мм рт. ст., $p = 0,224$); транстрикуспіального кровотоку – VE ТК ($50 (40; 59)$ см/с проти $46,5 (36,5; 59,5)$ см/с, $p = 0,565$), GE ТК ($1,14 \pm 0,68$ мм рт. ст. проти $0,87 \pm 0,47$ мм рт. ст.,

Таблиця 2. Розподіл типів геометрії ЛШ у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН і без них

Тип геометрії ЛШ	Хворі на ІХС із ФП з ознаками ХСН, n = 100	Хворі на ІХС із ФП без ознак ХСН, n = 16	p
Нормальний	22 % (n = 22)	31 % (n = 5)	0,4304
Концентрична гіпертрофія	26 % (n = 26)	19 % (n = 3)	0,5496
Ексцентрична гіпертрофія	49 % (n = 49)	19 % (n = 3)	0,0270
Концентричне ремоделювання	3 % (n = 3)	6 % (n = 1)	0,5407
Ексцентричне ремоделювання	0 % (n = 0)	25 % (n = 4)	0,0001

$p = 0,145$); транспульмонального кровотоку – V AP ($78,96 \pm 24,94$ см/с проти $82,88 \pm 22,35$ см/с, $p = 0,358$), G AP ($2,74 \pm 1,96$ мм рт. ст. проти $2,94 \pm 1,77$ мм рт. ст., $p = 0,346$).

У хворих на ІХС із ФП та ознаками ХСН визначили істотно більший систолічний тиск у легеневій артерії ($54,85 \pm 14,23$ мм рт. ст. проти $42,99 \pm 11,94$ мм рт. ст., $p = 0,028$) і тиск заклинювання в легеневих капілярах ($12,18 (9,80; 15,33)$ мм рт. ст. проти $8,92 (7,62; 10,50)$ мм рт. ст., $p = 0,005$), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН. Це свідчить про вираженішу легеневу гіпертензію та більше підвищення тиску в лівому передсерді у пацієнтів із ФП ішемічного ґенезу при появі ознак ХСН.

Хворі на ІХС із ФП з ознаками ХСН відрізнялись від пацієнтів із ФП ішемічного ґенезу без ознак ХСН суттєвішим підвищенням кінцевого діастолічного тиску в ЛШ, про що свідчило переважання показника E/E' мед ($9,87 \pm 5,24$ проти $6,15 \pm 1,39$, $p = 0,001$) та E/E' середнього ($8,38 \pm 4,21$ проти $6,06 \pm 1,97$, $p = 0,005$). Істотніші порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН підтверджуються також вірогідно меншими показниками e' мед ($9,96 \pm 3,79$ см/с проти $12,81 \pm 3,60$ см/с, $p = 0,004$), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН.

Групи статистично відрізнялися за показниками систолічної функції ЛШ. Суттєвіше пригнічення ФВ ЛШ ($55,58 \pm 14,65$ % проти $65,44 \pm 10,87$ %, $p = 0,006$), зниження систолічної швидкості руху медіального фіброзного кільця мітрального клапана S ($6,92 \pm 2,41$ см/с проти $8,40 \pm 2,03$ см/с, $p = 0,015$) зафіксували у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН. У пацієнтів з ознаками ХСН визначили вірогідно більші показники TEI RV ($0,58 \pm 0,16$ ум. од. проти $0,48 \pm 0,11$ ум. од., $p = 0,011$), а також менші значення TAPSE ($16,22 \pm 4,60$ мм проти $19,54 \pm 5,00$ мм, $p = 0,067$); це вказує на вираженіші порушення систолічної функції та правого шлуночка в разі приєднання ознак ХСН у хворих на ІХС із ФП.

Обговорення

За даними Фремінгемського дослідження, у 41 % хворих із ФП і ХСН первинно виникла ХСН, у 38 % передувала ФП, а в 21 % пацієнтів ФП і ХСН зареєстровані одночасно [2].

За даними дослідження Taniguchi et al., ХСН зі збер. ФВ ЛШ поширеніша в пацієнтів із ФП, ніж ХСН зі зн. ФВ ЛШ. Аналогічно ФП частіше виникає в пацієнтів із ХСН зі збер. ФВ ЛШ, ніж у хворих на ХСН зі зн. ФВ ЛШ [3].

У дослідженні N. Madan et al. показано: у пацієнтів із ХСН зі збер. ФВ ЛШ спостерігали збільшення лівого передсердя, зниження його функції та підвищення жорсткості порівняно з контрольною групою. У пацієнтів із ХСН зі зн. ФВ ЛШ визначили вираженіше ремоделювання передсердь і вищу індуктивність ФП [8].

У нашому дослідженні хворі на ФП з ознаками ХСН та без них не відрізнялися за розмірами лівого передсердя ($p = 0,322$), КДР ЛШ ($p = 0,358$), КДО ЛШ ($p = 0,334$), іКДО ($p = 0,388$). Виявили істотніше пригнічення ФВ ЛШ ($55,58 \pm 14,65$ % проти $65,44 \pm 10,87$ %, $p = 0,006$) у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН.

Результати Фремінгемського дослідження довели, що збільшення товщини стінки лівого шлуночка, зменшення систолічної функції ЛШ та збільшення розмірів лівого передсердя – незалежні фактори ризику розвитку ФП [1].

У дослідженні [15] вивчали когорту хворих на ФП із тривалишим середнім періодом спостереження. Встановили, що індексований об'єм ЛП – важливий предиктор розвитку ХСН незалежно від віку, ФВ ЛШ і маси міокарда ЛШ.

У дослідженні Y. Reddy et al. ХСН зі збер.ФВ ЛШ із різними типами ФП і без порушення ритму не визначили відмінності за жорсткістю і масою міокарда ЛШ, а систолічна функція обох шлуночків поступово знижувалася з погіршенням типу ФП, про що свідчили менші показники ФВ ЛШ і глобальної поздовжньої деформації, збільшення розміру ПШ, менші значення TAPSE та зниження систолічної швидкості руху фіброзного кільця трикуспідального клапана ($S'VT$) [9].

Доведено, що наявність ФП, особливо її постійної форми, асоціюється з більшою бівентрикулярною систолічною дисфункцією, низьким резервом серцевого викиду, вищим тиском наповнення, зниженою функцією резервуару та збільшенням жорсткості ЛП, складнішими легенево-судинними захворюваннями [9].

За нашими даними, у хворих на ІХС із ФП та ознаками ХСН був істотно більший систолічний тиск у легеневій артерії ($54,85 \pm 14,23$ мм рт. ст. проти $42,99 \pm 11,94$ мм рт. ст., $p = 0,028$) і тиск заклинювання в легеневих капілярах ($12,18 (9,80; 15,33)$ мм рт. ст. проти $8,92 (7,62; 10,50)$ мм рт. ст., $p = 0,005$), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН. Це свідчить про більш виражену легеневу гіпертензію та істотніше підвищення тиску в лівому передсерді у пацієнтів із ФП ішемічного ґенезу в разі появи ознак ХСН.

Групи статистично відрізнялись за показниками систолічної функції ЛШ. Суттєвіше пригнічення ФВ ЛШ ($55,58 \pm 14,65$ % проти $65,44 \pm 10,87$ %, $p = 0,006$), зниження систолічної швидкості руху медіального фіброзного кільця мітрального клапана S ($6,92 \pm 2,41$ см/с проти $8,40 \pm 2,03$ см/с, $p = 0,015$) визначили у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН.

Під час нашого дослідження встановили істотніше підвищення кінцевого діастолічного тиску в ЛШ, про що свідчило переважання показника E/E' мед ($9,87 \pm 5,24$ проти $6,15 \pm 1,39$, $p = 0,001$) та E/E' середнього ($8,38 \pm 4,21$ проти $6,06 \pm 1,97$, $p = 0,005$).

Суттєвіші порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН підтверджуються

вірогідно меншими показниками e' мед ($9,96 \pm 3,79$ см/с проти $12,81 \pm 3,60$ см/с, $p = 0,004$), ніж у пацієнтів з ІХС із ФП без ознак ХСН.

Reddy Y. et al. виявили, що систолічна функція шлуночків, систолічна та діастолічна ефективність ЛП поступово погіршувались у пацієнтів із ХСН зі збер.ФВ ЛШ залежно від типу прогресування ФП [9].

Suglan B. et al. визначили, що верхня межа індексу TEI для ПШ, виміряна методом тканинної доплерографії, дорівнювала $0,55$ ум. од. Значення індексу TEI у хворих на ФП істотно підвищене до $0,6$ ум. од., що показує систолічну та діастолічну дисфункцію правого шлуночка [1].

У подібному дослідженні функція правого шлуночка залишалася нормальною навіть у пацієнтів із переважанням правого шлуночка об'ємом, але індекс TEI збільшувався через подовження інтервалу IVRT (за даними ТД). Отже, дослідники довели, що субклінічну дисфункцію правого шлуночка можна виявити за допомогою індексу TEI, бо він корелює з ураженням серця в пацієнтів із ХСН [1].

Дисфункція правого шлуночка, виявлена за допомогою індексу TEI, – прогностичний фактор смертності, показання для трансплантації серця та використання допоміжного пристрою лівого шлуночка [1].

Результати, які ми отримали, узгоджуються з відомостями фахової літератури: у хворих на ФП з ознаками ХСН реєструють вірогідно вищі показники TEI RV ($0,58 \pm 0,16$ ум. од. проти $0,48 \pm 0,11$ ум. од., $p = 0,011$), менші значення TAPSE ($16,22 \pm 4,60$ мм проти $19,54 \pm 5,00$ мм, $p = 0,067$), що вказує на вираженіші порушення систолічної функції правого шлуночка при приєднанні ознак ХСН у хворих на ІХС із ФП.

Під час дослідження C. Li et al. обстежили 49 пацієнтів із неклапанною ФП. Автори з'ясували, що E/e' медіальний становив $10,0 \pm 3,6$, а E/e' латеральний – $8,1 \pm 2,8$ у групі контролю проти E/e' медіального $14,1 \pm 3,8$ та E/e' латерального $12,0 \pm 2,6$ у групі хворих на ХСН із підвищеним тиском у ЛШ, а також значуще співвідношення між E/e' і тиском наповнення ЛШ [16].

У дослідженні [17] показано: $E/e' \geq 11,0$ ум. од., який визначили методом тканинної доплерографії, в пацієнтів із ФП і ХСН зі збереженою систолічною функцією може прогнозувати появу діастолічної дисфункції з підвищеним тиском наповнення ЛШ із чутливістю 90 %.

Ми також отримали істотніше підвищення кінцевого діастолічного тиску у ЛШ, про що свідчило переважання показника E/E' медіального ($9,87 \pm 5,24$ проти $6,15 \pm 1,39$, $p = 0,001$) та E/E' середнього ($8,38 \pm 4,21$ проти $6,06 \pm 1,97$, $p = 0,005$). Суттєвіші порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН також підтверджуються вірогідно меншими показниками e' медіального ($9,96 \pm 3,79$ см/с проти $12,81 \pm 3,60$ см/с, $p = 0,004$), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН.

Висновки

1. За більшістю структурно-геометричних показників серця хворі на ІХС із ФП з ознаками ХСН і без них не відрізнялися.

2. Серед хворих на ІХС із ФП та ознаками ХСН виявили переважання питомої ваги осіб з ексцентричною гіпертрофією (49 %, $p = 0,027$), а у групі хворих на ФП без ознак ХСН переважали особи з ексцентричним ремоделюванням (25 %, $p = 0,001$).

3. Хворим на ІХС із ФП і ХСН притаманне вираженіше порушення систолічної функції лівого та правого шлуночків, підвищення КДТ ЛШ, ТЗЛК, систолічного тиску в легеневій артерії, розширення нижньої порожнистої вени, ніж хворим на ФП без ознак ХСН.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу порушення ритму на кардіальне ремоделювання у хворих на ХСН ішемічного генезу.

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)».

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.05.2021

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](https://orcid.org/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](https://orcid.org/0000-0001-7502-0127)

Information about authors:

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

Lysenko V. A., MD, PhD student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Сиволап 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] Evaluation of right ventricle systolic and diastolic function in patients with paroxysmal atrial fibrillation / B. Cuglan et al. *Sanamed*. 2020. Vol. 15. Issue 2. P. 131-137. <https://doi.org/10.24125/sanamed.v15i2.417>
- [2] Kotecha D., Piccini J. P. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. Issue 46. P. 3250-3257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>
- [3] Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications / N. Taniguchi et al. *Circulation Journal*. 2020. Vol. 84. Issue 8. P. 1212-1217. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0258>

- [4] Sartipy U., Dahlström U., Fu M., Lund L. H. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017. Vol. 5. Issue 8. P. 565-574. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.05.001>
- [5] Bavishi A., Patel R. B. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart Failure Clinics*. 2020. Vol. 16. Issue 4. P. 441-456. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>
- [6] Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation / M. S. Ahn et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 4. P. 292-298. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315240>
- [7] Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure / N. C. Denham et al. *Frontiers in Physiology*. 2018. Vol. 9. P. 1380. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01380>
- [8] Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women / N. Madan et al. *Heart Failure Clinics*. 2019. Vol. 15. Issue 1. P. 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.08.006>
- [9] Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation / Y. Reddy et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76. Issue 9. P. 1051-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009>
- [10] Mohsen Ali Mahmoud Salama, Wael Mohammed Attia, Mohamed Abdelaziz Mohamed. Assessment of Diastolic Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation. *Al-Azhar International Medical Journal*. 2020. Vol. 1. Issue 3. P. 309-313. <https://doi.org/10.21608/AIMJ.2020.22090.1108>
- [11] 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.
- [12] Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28. Issue 1. P. 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [13] Gaasch W. H., Zile M. R. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease: With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Vol. 58. Issue 17. P. 1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>
- [14] 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>
- [15] Usefulness of Left Atrial Volume as an Independent Predictor of Development of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation / N. Taniguchi et al. *The American Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 124. Issue 9. P. 1430-1435. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.049>
- [16] Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? / C. Li et al. *European Journal of Echocardiography*. 2010. Vol. 11. Issue 3. P. 296-301. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep218>
- [17] Echocardiographic assessment of Diastolic Function in patients with Atrial Fibrillation / A. Adhikaree et al. *Nepalese Heart Journal*. 2019. Vol. 16. Issue 2. P. 17-21. <https://doi.org/10.3126/njh.v16i2.26312>

References

- [1] Cuglan, B., Ermis, N., Yetkin, E., Karakus, Y., Kurtoglu, E., & Ozdemir, R. (2020). Evaluation of right ventricle systolic and diastolic function in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Sanamed*, 15(2), 131-137. <https://doi.org/10.24125/sanamed.v15i2.417>
- [2] Kotecha, D., & Piccini, J. P. (2015). Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal*, 36(46), 3250-3257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>
- [3] Taniguchi, N., Miyasaka, Y., Suwa, Y., Harada, S., Nakai, E., & Shiojima, I. (2020). Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circulation Journal*, 84(8), 1212-1217. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0258>
- [4] Sartipy, U., Dahlström, U., Fu, M., & Lund, L. H. (2017). Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 5(8), 565-574. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.05.001>
- [5] Bavishi, A., & Patel, R. B. (2020). Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart Failure Clinics*, 16(4), 441-456. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>
- [6] Ahn, M. S., Yoo, B. S., Yoon, J., Lee, S. H., Kim, J. Y., Ahn, S. G., Youn, Y. J., Lee, J. W., Son, J. W., Kim, H. S., Kang, D. R., Cho, H. J., Lee, H. Y., Jeon, E. S., Kang, S. M., Choi, D. J., & Cho, M. C. (2020). Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Heart*, 106(4), 292-298. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315240>

- [7] Denham, N. C., Pearman, C. M., Caldwell, J. L., Madders, G., Eisner, D. A., Trafford, A. W., & Dibb, K. M. (2018). Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Frontiers in Physiology*, 9, Article 1380. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01380>
- [8] Madan, N., Itchhaporia, D., Albert, C. M., Aggarwal, N. T., & Volgman, A. S. (2019). Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women. *Heart Failure Clinics*, 15(1), 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.08.006>
- [9] Reddy, Y., Obokata, M., Verbrugge, F. H., Lin, G., & Borlaug, B. A. (2020). Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(9), 1051-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009>
- [10] Mohsen Ali Mahmoud Salama, Wael Mohammed Attia, & Mohamed Abdelaziz Mohamed. (2020). Assessment of Diastolic Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation. *Al-Azhar International Medical Journal*, 1(3), 309-313. <https://doi.org/10.21608/AIMJ.2020.22090.1108>
- [11] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychov, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- [12] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [13] Gaasch, W. H., & Zile, M. R. (2011). Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease: With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>
- [14] 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>
- [15] Taniguchi, N., Miyasaka, Y., Suwa, Y., Harada, S., Nakai, E., Kawazoe, K., & Shiojima, I. (2019). Usefulness of Left Atrial Volume as an Independent Predictor of Development of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 124(9), 1430-1435. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.049>
- [16] Li, C., Zhang, J., Zhou, C., Huang, L., Tang, H., & Rao, L. (2010). Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? *European Journal of Echocardiography*, 11(3), 296-301. <https://doi.org/10.1093/ejechoard/jep218>
- [17] Adhikaree, A., Malla, R., Sah, R., Maskey, A., Rajbhandari, S., Sharma, D., Gautam, B., & Najmy, S. (2019). Echocardiographic assessment of Diastolic Function in patients with Atrial Fibrillation. *Nepalese Heart Journal*, 16(2), 17-21. <https://doi.org/10.3126/njh.v16i2.26312>

Структурно-функціональні зміни серця при хронічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі зайвої ваги залежно від наявності та форми фібриляції передсердь

П. П. Бідзіля *^{A,B,C,D}, В. Г. Каджарян^{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

Мета роботи – дослідити особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зі зб. ФВ ЛШ) на тлі зайвої ваги, враховуючи наявність і форму фібриляції передсердь (ФП).

Матеріали та методи. Обстежили 248 осіб із ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги, середній вік становив $65,0 \pm 11,0$ року, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки. У першу групу включили 181 хворого без супутньої ФП, середній вік $64,0 \pm 11,0$ року, 110 (60,8 %) жінок і 71 (39,2 %) чоловік; у другу групу – 67 пацієнтів із ФП, середній вік $67,9 \pm 11,3$ року, 36 (53,7 %) жінок і 31 (46,3 %) чоловік. Обстежених із ФП додатково поділили на підгрупи: 7 пацієнтів із пароксизмальною ФП, середній вік $6,7 \pm 10,4$ року, 3 (42,9 %) жінки і 4 (57,1 %) чоловіки; 12 хворих із персистуючою ФП, середній вік $70,8 \pm 10,3$ року, 10 (83,3 %) жінок і 2 (16,7 %) чоловіки; 48 осіб із постійною ФП, середній вік $67,3 \pm 11,7$ року, 23 (47,9 %) жінки і 25 (52,1 %) чоловіків.

Результати. У хворих із супутньою ФП визначили вірогідно більші діаметр аорти (на 3,0 %), ліве передсердя в систолу (ЛПС) (на 14,5 %), праве передсердя (ПП) (на 8,3 %), кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ) (на 7,1 %), кінцево-систолічний розмір ЛШ (КСР ЛШ) (на 10,6 %), правий шлуночок (ПШ) (на 13,1 %), середній тиск легеневої артерії (на 20,0 %) та поширеність ексцентричної гіпертрофії ЛШ (на 21,0 %; $p < 0,001$). Але меншими були відносна товщина ЛШ (ВТС ЛШ) (на 6,3 %), ФВ ЛШ (на 3,4 %) та частота концентричної гіпертрофії ЛШ (на 19,1 %; $p < 0,001$). При постійній формі ФП порівняно з пароксизмальною визначили вірогідно більші ЛПС (на 10,6 %), ПП (10,9 %), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) (на 18,1 %) та індекс ММ ЛШ (на 21,1 %), а на відміну від персистуючої ФП вірогідно переважали ЛПС (на 9,8 %), ПП (11,4 %), КДР ЛШ (на 15,6 %), КСР ЛШ (на 15,8 %), ПШ (на 27,9 %), ММ ЛШ (на 29,8 %), ІММ ЛШ (на 14,9 %), але меншою була ВТС ЛШ (на 12,8 %).

Висновки. У хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги супутня ФП асоціюється з більшою дилатацією порожнин серця, поширенням ексцентричної гіпертрофії, зниженням скоротливої здатності ЛШ та легеневою гіпертензією. Постійна ФП порівняно з іншими формами характеризується складнішими структурно-функціональними змінами серця, максимальними проявами дилатації та гіпертрофії ЛШ.

Ключові слова:

ремоделювання серця, хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду, зайва вага, фібриляція передсердь.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 469-475

*E-mail: pbidziya@ukr.net

Structural and functional changes of the heart in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with excess body weight depending on the presence and form of atrial fibrillation

P. P. Bidziya, V. H. Kadzharian

The aim. To examine the features of structural and functional changes of the heart in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHF pr EF) with excess body weight depending on the presence and form of atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. The study involved 248 patients with CHF pr EF and excess body weight, the mean age was 65.0 ± 11.0 years, 146 females (58.9 %) and 102 males (41.1 %). The first group included 181 patients without concomitant AF, the mean age was 64.0 ± 11.0 years, 110 females (60.8 %) and 71 males (39.2 %); the second group included 67 patients with AF, the mean age was 67.9 ± 11.3 years, 36 females (53.7 %) and 31 males (46.3 %). Subjects with AF were further divided into subgroups: 7 patients with paroxysmal AF, the mean age – 6.7 ± 10.4 years, 3 females (42.9 %) and 4 males (57.1 %), 12 patients with persistent AF, the mean age – 70.8 ± 10.3 years, 10 females (83.3 %) and 2 males (16.7 %); 48 patients with permanent AF, the mean age – 67.3 ± 11.7 years, 23 females (47.9 %) and 25 males (52.1 %).

Results. Patients with concomitant AF had a significantly larger aorta diameter (by 3.0 %), systolic left atrium size (LAs) (by 14.5 %), right atrium size (RA) (by 8.3 %), left ventricle end-diastolic size (LVEDS) (by 7.1 %), left ventricle end-systolic size (LVESS) (by 10.6 %), right ventricle size (RV) (by 13.1 %), mean pulmonary artery pressure (by 20.0 %) and the prevalence of LV eccentric hypertrophy (by 21.0 %; $P < 0.001$). At the same time, LV wall relative thickness (LV RT) was lower by 6.3 %, LV EF – by 3.4 % and the frequency of LV concentric hypertrophy – by 19.1 % ($P < 0.001$). In permanent form of AF compared to paroxysmal one, significantly larger LAs (by 10.6 %), RA (by 10.9 %), LV myocardial mass (LV MM) (by 18.1 %) and LV MM index (by 21.1 %) were determined and in contrast to persistent AF, LAs (by 9.8 %), RA (by 11.4 %), LVEDS (by 15.6 %), LVESS (by 15.8 %), RV (by 27.9 %), LV MM (by 29.8 %), LV MMI (by 14.9 %) were predominant, at the same, LVRT was 12.8 % less.

Key words:

heart remodeling, chronic heart failure, preserved ejection fraction, excess body weight, atrial fibrillation.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 469-475

Conclusions. In patients with CHF pr EF and excess body weight, concomitant AF is associated with greater dilatation of the heart cavities, eccentric hypertrophy predominance, decreased LV contractility and pulmonary hypertension. Compared to other forms, permanent AF is characterized by severe structural and functional changes in the heart, maximal manifestations of LV dilatation and hypertrophy.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, хроническая сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса, лишний вес, фибрилляция предсердий.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 469-475

Структурно-функциональные изменения сердца при хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка на фоне лишнего веса в зависимости от наличия и формы фибрилляции предсердий

П. П. Бидзиля, В. Г. Каджарян

Цель работы – исследовать особенности структурно-функциональных изменений сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ХСН с сохр. ФВ ЛЖ) на фоне лишнего веса с учётом наличия и формы фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. Обследовали 248 пациентов с ХСН с сохр. ФВ ЛЖ и лишним весом, средний возраст $65,0 \pm 11,0$ года, 146 (58,9 %) женщин и 102 (41,1 %) мужчины. В первую группу включили 181 больного без сопутствующей ФП, средний возраст $64,0 \pm 11,0$ года, 110 (60,8 %) женщин и 71 (39,2 %) мужчина; вторую группу составили 67 пациентов с ФП, средний возраст $67,9 \pm 11,3$ года, 36 (53,7 %) женщин и 31 (46,3 %) мужчина. Обследованных с ФП дополнительно поделили на подгруппы: 7 пациентов с пароксизмальной ФП, средний возраст $66,7 \pm 10,4$ года, 3 (42,9 %) женщины и 4 (57,1 %) мужчины, 12 больных с персистирующей ФП, средний возраст $70,8 \pm 10,3$ года, 10 (83,3 %) женщин и 2 (16,7 %) мужчины; 48 пациентов с постоянной ФП, средний возраст $67,3 \pm 11,7$ года, 23 (47,9 %) женщины и 25 (52,1 %) мужчин.

Результаты. У больных с сопутствующей ФП достоверно большими были диаметр аорты (на 3,0 %), левое предсердие в систолу (ЛПс) (на 14,5 %), правое предсердие (ПП) (на 8,3 %), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) (на 7,1 %), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) (на 10,6 %), правый желудочек (ПЖ) (на 13,1 %), среднее давление лёгочной артерии (на 20,0 %) и распространённость эксцентрической гипертрофии ЛЖ (на 21,0 %; $p < 0,001$). Но меньшими были относительная толщина ЛЖ (ОТС ЛЖ) (на 6,3 %), ФВ ЛЖ (на 3,4 %) и частота концентрической гипертрофии ЛЖ (на 19,1 %; $p < 0,001$). При постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной установлены достоверно большие ЛПс (на 10,6 %), ПП (10,9 %), масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) (на 18,1 %) и индекс ММ ЛЖ (на 21,1 %), а в отличие от персистирующей ФП преобладали диаметр ЛПс (на 9,8 %), ПП (11,4 %), КДР ЛЖ (на 15,6 %), КСР ЛЖ (на 15,8 %), ПЖ (на 27,9 %), ММ ЛЖ (на 29,8 %), ИММ ЛЖ (на 14,9 %), но отмечена меньшая ОТС ЛЖ (на 12,8 %).

Выводы. У больных ХСН с сохр. ФВ ЛЖ на фоне лишнего веса сопутствующая ФП ассоциируется с большей дилатацией полостей сердца, распространением эксцентрической гипертрофии, снижением сократительной способности ЛЖ и лёгочной гипертензией. Постоянная ФП по сравнению с другими формами характеризуется более тяжёлыми структурно-функциональными изменениями сердца, максимальными проявлениями дилатации и гипертрофии ЛЖ.

Фібриляція передсердь (ФП) – актуальна проблема сучасної кардіології та внутрішньої медицини, бо, вражаючи мільйони людей (у багатьох країнах її поширеність перевищує 3 %) [1], спричиняє розвиток і прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2,3], деменції, емболічних інсультів і серцево-судинної смерті [4,5].

Встановлено, що більші зріст, вага й індекс маси тіла (ІМТ) асоціюються зі зростанням ризику ФП [6]. Абдомінальне ожиріння та надлишкова маса тіла (НМТ) як один із небагатьох змінних предикторів ризику асоціюються зі складнішим перебігом ФП пропорційно збільшенню ІМТ [5,7]. У Фремінгемському дослідженні показано тісний зв'язок зростання ризику ФП зі збільшенням ступеня ожиріння [7]. Крім ІМТ, обвід талії (ОТ), стегон (ОС) та їхнє співвідношення (ОТ/ОС) також мали діагностичне значення, асоціювались зі збільшенням ризику розвитку ФП [8,9].

За даними когортних досліджень, збільшення ОТ та ОТ/ОС супроводжувалось зростанням ризику ФП (від 11 % до 13 %) упродовж 13–15-річного спостереження [10]. У корейській популяції після поправки на віковий і гендерний фактори зростання ризику ФП при високих значеннях ОТ та ОТ/ОС становило 35 % [5]. Поясненням цієї взаємодії може бути збільшена схильність хворих з абдомінальним ожирінням до артеріальної гіпертензії (АГ),

ішемічної хвороби серця (ІХС), цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), інфаркту міокарда, ХСН, клапанної хвороби серця, а також станів, що збільшують ризик розвитку ФП [6].

Крім промоції імунозапальних, метаболічних і фібротичних міокардіальних порушень, провідним патогенетичним механізмом ФП при зайвій вазі та ХСН є дилатація лівого передсердя та його дисфункція [5,11]. Важливість подібних структурно-функціональних змін серця підтверджена вірогідним послабленням кореляційного зв'язку ІМТ і ризику ФП при досягненні корекції розміру лівого передсердя [12,13].

Донедавна вважали, що ФП більш поширена у хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), будучи предиктором важкості та несприятливих наслідків захворювання [15,16]. Але сучасні дані доводять чималу частоту ФП при ХСН зі збереженою ФВ ЛШ (ХСН зі зб. ФВ ЛШ), а її негативний вплив на перебіг захворювання подібний такому при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [15,17,18].

Отже, враховуючи поширеність ХСН зі зб. ФВ ЛШ і зайвої ваги серед населення, обмежену кількість робіт із вивчення структурно-функціональних змін серця при ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги за наявності ФП, а тим більше при різних її формах, напрям цього дослідження є своєчасним та актуальним.

Мета роботи

Дослідити особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги, враховуючи наявність і форму ФП.

Матеріали і методи дослідження

У відкрите, проспективне, когортне дослідження в паралельних групах залучили 248 пацієнтів із ХСН зі зб. ФВ ЛШ (відповідно до критеріїв чинних клінічних рекомендацій European Society of Cardiology, 2016 р. [2], Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, 2017 р. [3]) на тлі НМТ та абдомінального ожиріння, середній вік становив $65,0 \pm 11,0$ року, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки.

Критерії залучення: наявність клінічної, об'єктивної симптоматики та ехокардіографічних ознак ХСН зі зб. ФВ ЛШ (ФВ ЛШ ≥ 40 %) II–III ФК (NYHA), внаслідок хронічних форм ІХС (стабільна стенокардія напруги, дифузний і постінфарктний кардіосклероз) та/або АГ, письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: ХСН зі зб. ФВ ЛШ IV ФК (за NYHA), наявність гострого коронарного синдрому та гострих порушень мозкового кровообігу протягом 6 місяців, усі форми кардіоміопатій, важка ниркова та печінкова недостатність, онкологічні захворювання, анемія II–III ступенів, нормальна та недостатня маса тіла, вік менше ніж 18 років, декомпенсований цукровий діабет, патологія щитоподібної залози з порушенням її функціонального стану, документовані психічні захворювання, варикозна хвороба нижніх кінцівок з ознаками хронічної венозної недостатності, відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Відповідно до мети пацієнтів поділили на дві основні групи: у першу включили 181 хворого на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги без супутньої ФП, середній вік $64,0 \pm 11,0$ року, 110 (60,8 %) жінок і 71 (39,2 %) чоловік; у другу групу – 67 пацієнтів із ХСН зі зб. ФВ ЛШ і зайвою вагою на тлі супутньої ФП, середній вік становив $67,9 \pm 11,3$ року, 36 (53,7 %) жінок і 31 (46,3 %) чоловік.

Обстежених із ФП додатково поділили на підгрупи, враховуючи форму порушення ритму. В першу підгрупу включили 7 пацієнтів із пароксизмальною ФП, середній вік $66,7 \pm 10,4$ року, 3 (42,9 %) жінки та 4 (57,1 %) чоловіки; у другу підгрупу – 12 хворих із персистуючою ФП, середній вік $70,8 \pm 10,3$ року, 10 (83,3 %) жінок і 2 (16,7 %) чоловіки; третя підгрупа – 48 осіб із постійною формою ФП, середній вік $67,3 \pm 11,7$ року, 23 (47,9 %) жінки і 25 (52,1 %) чоловіки. Діагностику наявності та форми ФП здійснювали відповідно до критеріїв рекомендацій European Society of Cardiology (2020 р.) [1].

На базі КНП «Міська лікарня № 4» ЗМП (м. Запоріжжя) виконали електрокардіографію, ехокардіографію (на ультразвуковому сканері SAMSUNG Medison «SONOACE» 8000 SE, використовували датчик із фазовою решіткою 1,7–5,0 МГц за загальноприйнятною методикою). Враховуючи контингент обстежених, а саме супутню НМТ та абдомінальне ожиріння, для адекватної верифікації гіпертрофії міокарда визначали індексовану величину маси міокарда ЛШ (ИММ ЛШ), котру обчислювали як співвідношення маси міокарда ЛШ до зросту в метрах, піднесеного до степеня 2,7. Критеріями

Таблиця 1. Клініко-демографічна й етіологічна характеристика хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги, враховуючи наявність ФП, $M \pm SD$, n (%)

Показники, одиниці вимірювання	ХСНзбФВЛШ без ФП (n = 181)	ХСНзбФВЛШ із ФП (n = 67)
Вік, роки	64,0 \pm 11,0	67,9 \pm 11,3*
Чоловіки, n (%)	71 (39,2)	31 (46,3)
Жінки, n (%)	110 (60,8)	36 (53,7)
ІМТ, кг/м ²	33,8 \pm 5,2	33,90 \pm 5,54
Зріст, см	166,50 \pm 8,48	167,00 \pm 9,19
Вага, кг	94,1 \pm 18,0	94,7 \pm 18,0
ОТ, см	101,9 \pm 15,1	103,4 \pm 15,0
ОС, см	93,3 \pm 9,1	93,8 \pm 9,3
ОТ/ОС	1,09 \pm 0,07	1,11 \pm 0,07
II ФК ХСН, n (%)	109 (60,2)	12 (17,9)***
III ФК ХСН, n (%)	72 (39,8)	55 (82,1)***
САТ, мм рт. ст.	155,0 \pm 20,7	141,9 \pm 19,2***
ДАТ, мм рт. ст.	89,4 \pm 10,5	84,4 \pm 11,5***
ЧСС, уд/хв	79,2 \pm 10,6	98,9 \pm 17,6**
Ішемічна ХСН, n (%)	126 (69,6)	67 (100)***
Неішемічна ХСН, n (%)	55 (30,4)	—***
Супутня АГ, n (%)	120 (66,3)	59 (88,1)***
ЦД 2 тип, n (%)	69 (38,1)	11 (16,4)**

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$.

гіпертрофії ЛШ вважали ИММ ЛШ >51 г/м^{2,7} для чоловіків і >47 г/м^{2,7} для жінок.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JРZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо нормальності розподілу показників перевіряли за критерієм Шапіро–Вілка. За нормального розподілу вірогідність обчислювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. У разі відхилення розподілу показників від нормального використовували непараметричні критерії – U-критерій Манна–Вітні (Mann–Whitney U Test) для незалежних вибірок. Для аналізу категоріальних значень використовували χ^2 тест (з поправкою Єйтса в разі малої вибірки). Дані наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$), абсолютне значення та відсоток (n (%)). Розбіжність вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Вивчення клініко-демографічних показників показало репрезентативність вибірки за гендерними й антропометричними показниками (табл. 1). У хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги та супутньої ФП вірогідно переважали вік (на 3,9 року), ЧСС (на 24,9 %), поширеність III ФК ХСН (на 42,3 %; $\chi^2 = 35,0$; $p < 0,001$), але меншими в них були значення систолічного (САТ) (на 9,2 %), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) (на 5,9 %) та частота II ФК ХСН (на 42,3 %; $\chi^2 = 35,0$; $p < 0,001$). Аналіз етіологічних показників показав у хворих із ФП абсолютну поширеність ішемічного генезу ХСН зі зб. ФВ ЛШ та більшу частоту супутньої АГ (на 21,8 %, $\chi^2 = 11,5$; $p < 0,001$), втім у них рідше діагностували ЦД 2 типу (на 21,7 %; $\chi^2 = 10,5$; $p < 0,01$).

Дослідження клініко-демографічної показників у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ із зайвою вагою, враховуючи форму ФП, дало змогу констатувати відсутність вірогідних відмінностей за віковим, гендерним факторами,

Таблиця 2. Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги, враховуючи форму ФП, М ± SD, n (%)

Показники, одиниці вимірювання	Пароксизмальна ФП (n = 7)	Персистуюча ФП (n = 12)	Постійна ФП (n = 48)
Вік, роки	66,7 ± 10,4	70,8 ± 10,3	67,3 ± 11,7
Чоловіки, n (%)	4 (57,1)	2 (16,7)	25 (52,1)
Жінки, n (%)	3 (42,9)	10 (83,3)	23 (47,9)
ІМТ, кг/м ²	31,3 ± 4,97	32,70 ± 5,74	34,60 ± 5,51
Зріст, см	169,9 ± 5,61	160,30 ± 9,54*	168,30 ± 8,88 ¹
Вага, кг	90,6 ± 14,5	83,1 ± 10,1	98,2 ± 18,8 ¹¹
ОТ, см	102,10 ± 9,52	92,40 ± 9,04	106,1 ± 15,7 ¹¹
ОС, см	92,60 ± 7,28	88,80 ± 4,73	95,1 ± 9,96
ОТ/ОС	1,10 ± 0,05	1,04 ± 0,08	1,11 ± 0,06 ¹
II ФК ХСН, n (%)	2 (28,6)	5 (41,7)	5 (10,4) ¹¹
III ФК ХСН, n (%)	5 (71,4)	7 (58,3)	43 (89,6) ¹¹
САТ, мм рт. ст.	164,3 ± 24,6	141,4 ± 18,2	138,8 ± 16,6**
ДАТ, мм рт. ст.	99,3 ± 10,2	83,60 ± 9,24**	82,4 ± 10,6**
ЧСС, уд/хв	94,4 ± 10,6	89,3 ± 17,4	101,8 ± 17,9 ¹
Супутня АГ, n (%)	7 (100)	11 (91,7)	41 (85,4)
ЦД 2 типу, n (%)	–	1 (8,3)	10 (20,8)

: статистично значуща різниця порівняно з 1 групою (– p < 0,05; ** – p < 0,01); ¹: статистично значуща різниця порівняно з 2 групою (¹ – p < 0,05; ¹¹ – p < 0,01).

Таблиця 3. Структурно-функціональні показники серця у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги, враховуючи наявність ФП, М ± SD, n (%)

Показники, одиниці вимірювання	ХСН зі зб. ФВ ЛШ без ФП (n = 181)	ХСН зі зб. ФВ ЛШ із ФП (n = 67)
Аорта, см	3,36 ± 0,28	3,46 ± 0,27*
ЛПс, см	3,99 ± 0,35	4,57 ± 0,51***
ПП, см	4,22 ± 0,47	4,57 ± 0,58***
КДР ЛШ, см	5,09 ± 0,59	5,45 ± 0,88***
КСР ЛШ, см	3,58 ± 0,57	3,96 ± 0,74***
ПШ, см	1,91 ± 0,32	2,16 ± 0,52***
ТМ ШП, см	1,29 ± 0,10	1,28 ± 0,11
ТЗС ЛШ, см	1,29 ± 0,08	1,29 ± 0,07
ММ ЛШ, г	269,2 ± 53,1	280,3 ± 60,6
ІММ ЛШ, г/м ^{2,7}	68,2 ± 14,1	69,8 ± 12,8
ВТС ЛШ	0,51 ± 0,07	0,48 ± 0,08**
ФВ ЛШ, %	49,90 ± 6,66	46,50 ± 5,11***
СТЛА, мм рт. ст.	19,5 ± 10,3	23,4 ± 10,6*
НГ ЛШ, n (%)	1 (0,6)	1 (1,5)
КГ ЛШ, n (%)	159 (87,8)	46 (68,7)***
ЕГ ЛШ, n (%)	16 (8,8)	20 (29,8)***
КР ЛШ, n (%)	5 (2,8)	–

*: p < 0,05; **: p < 0,01; ***: p < 0,001.

ІМТ, частотою супутньої АГ і ЦД 2 типу (табл. 2). У разі персистоючої ФП порівняно з пароксизмальною та постійною формами встановили менший зріст (на 15,4 % і 12,8 % відповідно) (p < 0,05), а порівняно із постійною ФП – меншу вагу (на 18,2 %; p < 0,01), ОТ (на 14,8 %; p < 0,01) і співвідношення ОТ/ОС (на 6,7 %; p < 0,05).

У групі хворих із постійною ФП щодо пацієнтів із персистоючою формою вірогідно переважали ЧСС (на 14,0 %) і поширеність III ФК ХСН (відповідно, поступалась частота II ФК захворювання) (на 31,3 %; $\chi^2 = 68,6$; p < 0,01), порівняно з пароксизмальною поступалися САТ і ДАТ (на 18,8 % і 17,0 % відповідно). У разі персистоючої ФП порівняно з пароксизмальною формою визначили нижчий ДАТ (на 18,4 %; p < 0,01).

Зміни структурно-функціональних показників серця у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої

ваги із супутньою ФП (табл. 3): вірогідно більший діаметр аорти (на 3,0 %), розмір лівого передсердя в систолу (ЛПс) (на 14,5 %), правого передсердя (ПП) (на 8,3 %), кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ) (на 7,1 %), кінцево-систолічний розмір ЛШ (КСР ЛШ) (на 10,6 %), розмір правого шлуночка (ПШ) (на 13,1 %), середній тиск легеневої артерії (СТЛА) (на 20,0 %) і поширеність ексцентричної гіпертрофії ЛШ (ЕГ ЛШ) (на 21,0 %; $\chi^2 = 17,4$; p < 0,001). У групі з ФП були меншими відносно товщина ЛШ (ВТС ЛШ) (на 6,3 %), ФВ ЛШ (на 3,4 %) та частота концентричної гіпертрофії ЛШ (КГ ЛШ) (на 19,1 %; $\chi^2 = 12,6$; p < 0,001). Основний тип ремоделювання міокарда в обох групах – КГ ЛШ, а концентричне ремоделювання визначали тільки в пацієнтів із ХСН зі зб. ФВ ЛШ і зайвою вагою без супутньої ФП.

Дослідження стану ремоделювання серця у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги не встановило вірогідні відмінності між групами з пароксизмальною та персистоючою ФП (табл. 4). Найбільші структурно-функціональні зміни серця відбувались при постійній ФП: порівняно з пароксизмальною формою були вірогідно більші ЛПс (на 10,6 %), ПП (10,9 %), ММ ЛШ (на 18,1 %) та ІММ ЛШ (на 21,1 %). На відміну від персистоючої форми ФП, вірогідно переважали ЛПс (на 9,8 %), ПП (11,4 %), КДР ЛШ (на 15,6 %), КСР ЛШ (на 15,8 %), ПШ (на 27,9 %), ММ ЛШ (на 29,8 %), ІММ ЛШ (на 14,9 %), але меншою була ВТС ЛШ (на 12,8 %). Не визначили вірогідні відмінності за типовим складом ремоделювання міокарда, в усіх обстежених превалювала КГ ЛШ, від абсолютних значень при пароксизмальній ФП поширеність її зменшувалась у пацієнтів із персистоючою та постійною формами захворювання. Найбільш несприятливу ЕГ ЛШ найчастіше діагностували у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги при супутній постійній ФП, що невірогідно перевищувало значення у групі персистоючої форми порушення ритму.

Обговорення

У хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ із зайвою вагою на тлі супутньої ФП виявили вірогідне переважання за віком, ЧСС, поширеністю III ФК ХСН, але нижчі значення САТ, ДАТ, частоту II ФК захворювання, що свідчить про важкий перебіг ХСН та збігається з результатами інших досліджень [2,3,12,17].

Відомо, що ІХС – основний етіологічний чинник ФП за відсутності декомпенсованої патології щитоподібної залози, клапанної хвороби серця та електролітних порушень [1,5,8]. Це підтвердили в дослідженні, яке здійснили, адже у групі хворих із супутньою ФП хронічна ІХС виявилась основним етіологічним чинником ХСН зі зб. ФВ ЛШ. У пацієнтів із ХСН зі зб. ФВ ЛШ, супутньою зайвою вагою та ФП частіше виявляли коморбідну АГ (на 21,8 %; p < 0,001), що певною мірою підтверджує висновки авторів про зростання ризику розвитку ФП за умов поєднання цих патологічних станів [10,11].

У низці досліджень показано часту коморбідність ЦД 2 типу та ФП у пацієнтів із ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння [6,10]. Протягом нашої роботи таку асоціацію не встановили, а поширеність ЦД 2 типу

переважала саме у групі без супутньої ФП (на 21,7 %; $p < 0,01$). Можливо, це пояснюється тим, що, по-перше, в дослідження залучали хворих, які не мали важкого перебігу та стадії декомпенсації ЦД 2 типу й отримували адекватну корекцію дієтотерапією та цукрознижувальними препаратами; по-друге, вибірка хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ без супутньої аритмії була у 2,7 раза більшою порівняно з такою при ФП, а отже могла позначитися математична закономірність.

Аналіз клініко-демографічної характеристики хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ із зайвою вагою, враховуючи форму ФП, показав у разі персистуючої аритмії менші антропометричні показники (зріст, вага, ОТ та ОТ/ОС), що можна пояснити переважанням жінок (83,3 %). Найважчий перебіг ХСН зі зб. ФВ ЛШ встановили при постійній ФП, що виявлялось максимальним значенням ФК захворювання, ЧСС, найнижчим САТ і ДАТ. Результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, у яких визначили важчий перебіг і наслідки ХСН при супутній постійній формі ФП, особливо її тахісистоличному варіанті [1–3, 16, 17].

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП характеризувалися більшими проявами дилатації порожнин серця. Отже, збільшення розміру лівого передсердя та ЛШ, супутнє зниження ФВ ЛШ, легенева гіпертензія та переважання ЕГ ЛШ (на 21,0 %; $p < 0,001$) – найбільш очікувані прояви патологічного ремоделювання серця у хворих із ФП умовах ХСН, наведені в багатьох роботах [2, 3, 11, 15, 17]. Переважання дилатації правих відділів серця при супутній ФП, яке виявили в цьому дослідженні, може бути проявом важкості ХСН зі зб. ФВ ЛШ і бівентрикулярної кардіальної дисфункції [2, 3]. Крім того, дилатацію правих відділів неодноразово встановлювали в осіб із зайвою вагою, що пояснюють проявами кардіоміопатії, індукованої ожирінням [13, 14, 18]. Ремодювання серця в обстежених із постійною ФП найглибше, характеризується максимальними проявами дилатації та гіпертрофії міокарда.

Враховуючи малі вибірки хворих із пароксизмальною та персистуючою ФП, питання щодо впливу різних форм такого порушення ритму на стан ремоделювання серця при ХСН зі зб. ФВ ЛШ із зайвою вагою потребує продовження вивчення.

Висновки

1. У хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги супутня ФП асоціюється з більшою дилатацією порожнин серця, поширенням ексцентричної гіпертрофії, зниженням скоротливої здатності ЛШ та легеневою гіпертензією.

2. В обстежених із ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги постійна ФП порівняно з іншими формами характеризується важчими структурно-функціональними змінами серця, максимальними проявами дилатації та гіпертрофії ЛШ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу супутньої ФП та її форм на зміни лабораторних показників, особливості клінічного перебігу, наслідки ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння.

Таблиця 4. Структурно-функціональні показники серця у хворих на ХСН зі зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги, враховуючи форму ФП, $M \pm SD$, n (%)

Показники, одиниці вимірювання	Пароксизмальна ФП (n = 7)	Персистуюча ФП (n = 12)	Постійна ФП (n = 48)
Аорта, см	3,36 ± 0,14	3,39 ± 0,29	3,49 ± 0,28
ЛПС, см	4,24 ± 0,29	4,27 ± 0,50	4,69 ± 0,49 ^{*11}
ПП, см	4,23 ± 0,45	4,21 ± 0,50	4,69 ± 0,58 ^{*1}
КДР ЛШ, см	5,19 ± 0,34	4,87 ± 0,72	5,63 ± 0,91 ¹
КСР ЛШ, см	3,64 ± 0,24	3,55 ± 0,46	4,11 ± 0,79 ¹
ПШ, см	1,87 ± 0,17	1,79 ± 0,16	2,29 ± 0,55 ¹
ТМ ШП, см	1,28 ± 0,09	1,27 ± 0,12	1,29 ± 0,11
ТЗС ЛШ, см	1,31 ± 0,07	1,26 ± 0,09	1,29 ± 0,07
ММ ЛШ, г	251,1 ± 33,7	228,5 ± 48,9	296,5 ± 58,4 ^{*111}
ІММ ЛШ, г/м ^{2,7}	59,8 ± 4,7	63,3 ± 10,8	72,7 ± 12,8 ^{*111}
ВТС ЛШ	0,50 ± 0,02	0,53 ± 0,09	0,47 ± 0,08 ¹
ФВ ЛШ, %	45,90 ± 4,11	48,30 ± 3,29	46,20 ± 5,51
СТЛА мм рт. ст.	18,10 ± 7,08	23,9 ± 15,5	24,10 ± 9,63
НГ ЛШ, n (%)	–	–	1 (2,1)
КГ ЛШ, n (%)	7 (100)	10 (83,3)	30 (62,5)
ЕГ ЛШ, n (%)	–	2 (16,7)	17 (35,4)

: статистично значуща різниця порівняно з 1 групою (– $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$);

¹: статистично значуща різниця порівняно з 2 групою (¹ – $p < 0,05$; ¹¹ – $p < 0,01$; ¹¹¹ – $p < 0,001$).

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР

Запорізького державного медичного університету:

«Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», № держреєстрації 0114U001392.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 09.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 13.04.2021

Відомості про авторів:

Бідзіля П. П., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2451-317X](https://orcid.org/0000-0003-2451-317X)

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Bidziya P. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kadzharian V. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Бидзиля П. П., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks et al. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. Issue 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [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] 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.
- [4] Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation / V. Vyas, R. J. Hunter, M. P. Longhi, M. C. Finlay. *EP Europace*. 2020. Vol. 22. Issue 11. P. 1609-1618. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa214>
- [5] Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions / M. Zhou, H. Wang, J. Chen, L. Zhao. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020. Vol. 43. Issue 1. P. 133-145. <https://doi.org/10.1111/pace.13825>
- [6] Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovascular Diabetology*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0927-9>
- [7] Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity: Impact of Adjacent Epicardial Fat / R. Mahajan et al. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018. Vol. 4. Issue 12. P. 1529-1540. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.014>
- [8] Fenger-Grøn M., Vinter N., Frost L. Body mass and atrial fibrillation risk: Status of the epidemiology concerning the influence of fat versus lean body mass. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020. Vol. 30. Issue 4. P. 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.009>
- [9] Body mass index and body fat distribution and new-onset atrial fibrillation: Substudy of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition in Norfolk (EPIC-Norfolk) study / J. Neefs et al. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2019. Vol. 29. Issue 7. P. 692-700. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.03.005>
- [10] Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: A meta-analysis / Z. Asad et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018. Vol. 29. Issue 5. P. 725-732. <https://doi.org/10.1111/jce.13458>
- [11] The common characteristics and mutual effects of heart failure and atrial fibrillation: initiation, progression, and outcome of the two aging-related heart diseases / Y. Pan et al. *Heart Failure Reviews*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10095-9>
- [12] The impact of underweight and obesity on outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis on the obesity paradox / M. Grymonprez et al. *Clinical Cardiology*. 2021. Vol. 44. Issue 5. P. 599-608. <https://doi.org/10.1002/clc.23593>
- [13] Correction to: Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation in Morbidly Obese Patients Following Bariatric Surgery Compared With a Nonobese Cohort. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020. Vol. 13. Issue 2. P. e000047. <https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000047>
- [14] Associations of Abdominal Obesity and New-Onset Atrial Fibrillation in the General Population / Y. S. Baek et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. Issue 6. P. e004705. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004705>
- [15] Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction / R. Santhanakrishnan et al. *Circulation*. 2016. Vol. 133. Issue 5. P. 484-492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614>
- [16] Incidence and predictors of hospitalization in patients with atrial fibrillation: results from the Chinese atrial fibrillation registry study / Z. Dong et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021. Vol. 21. Issue 1. P. 146. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01951-5>
- [17] Prognostic Significance of Post-Procedural Left Ventricular Ejection Fraction Following Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Systolic Dysfunction / K. Yazaki et al. *Circulation Reports*. 2020. Vol. 2. Issue 12. P. 707-714. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0111>
- [18] Obesity-related ventricular remodelling is exacerbated in dilated and hypertrophic cardiomyopathy / J. J. Rayner et al. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy*. 2020. Vol. 10. Issue 3. P. 559-567. <https://doi.org/10.21037/cdt-19-587>

References

- [1] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [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] 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 Sertsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannia khronichnoi serciovoyi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- [4] Vyas, V., Hunter, R. J., Longhi, M. P., & Finlay, M. C. (2020). Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation. *EP Europace*, 22(11), 1609-1618. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa214>
- [5] Zhou, M., Wang, H., Chen, J., & Zhao, L. (2020). Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 43(1), 133-145. <https://doi.org/10.1111/pace.13825>
- [6] Packer, M. (2019). Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), Article 121. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0927-9>
- [7] Mahajan, R., Nelson, A., Pathak, R. K., Middeldorp, M. E., Wong, C. X., Twomey, D. J., Carbone, A., Teo, K., Agbaedeng, T., Linz, D., de Groot, J. R., Kalman, J. M., Lau, D. H., & Sanders, P. (2018). Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity: Impact of Adjacent Epicardial Fat. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(12), 1529-1540. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.08.014>
- [8] Fenger-Grøn, M., Vinter, N., & Frost, L. (2020). Body mass and atrial fibrillation risk: Status of the epidemiology concerning the influence of fat versus lean body mass. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(4), 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.009>
- [9] Neefs, J., Boekholdt, S. M., Khaw, K. T., Luben, R., Pfister, R., Wareham, N. J., Meulendijks, E. R., Sanders, P., & de Groot, J. R. (2019). Body mass index and body fat distribution and new-onset atrial fibrillation: Substudy of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition in Norfolk (EPIC-Norfolk) study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 29(7), 692-700. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.03.005>
- [10] Asad, Z., Abbas, M., Javed, I., Korantzopoulos, P., & Stavrakis, S. (2018). Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: A meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 29(5), 725-732. <https://doi.org/10.1111/jce.13458>
- [11] Pan, Y., Xu, L., Yang, X., Chen, M., & Gao, Y. (2021). The common characteristics and mutual effects of heart failure and atrial fibrillation: initiation, progression, and outcome of the two aging-related heart diseases. *Heart Failure Reviews*. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10095-9>
- [12] Grymonprez, M., Capiou, A., De Backer, T. L., Steurbaut, S., Boussery, K., & Lahousse, L. (2021). The impact of underweight and obesity on outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis on the obesity paradox. *Clinical Cardiology*, 44(5), 599-608. <https://doi.org/10.1002/clc.23593>
- [13] (2020). Correction to: Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation in Morbidly Obese Patients Following Bariatric Surgery Compared With a Nonobese Cohort. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 13(2), Article e000047. <https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000047>
- [14] Baek, Y. S., Yang, P. S., Kim, T. H., Uhm, J. S., Park, J., Pak, H. N., Lee, M. H., & Joung, B. (2017). Associations of Abdominal Obesity and New-Onset Atrial Fibrillation in the General Population. *Journal*

- of the American Heart Association, 6(6), Article e004705. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004705>
- [15] Santhanakrishnan, R., Wang, N., Larson, M. G., Magnani, J. W., McManus, D. D., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Cheng, S., Vasan, R. S., Lee, D. S., Wang, T. J., Levy, D., Benjamin, E. J., & Ho, J. E. (2016). Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 133(5), 484-492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614>
- [16] Dong, Z., Du, X., Lu, S., Jiang, C., Xia, S., He, L., Su, X., Jia, Z., Long, D., Sang, C., Tang, R., Liu, N., Bai, R., Yu, R., Dong, J., & Ma, C. (2021). Incidence and predictors of hospitalization in patients with atrial fibrillation: results from the Chinese atrial fibrillation registry study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), Article 146. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01951-5>
- [17] Yazaki, K., Ejima, K., Kataoka, S., Higuchi, S., Kanai, M., Yagishita, D., Shoda, M., & Hagiwara, N. (2020). Prognostic Significance of Post-Procedural Left Ventricular Ejection Fraction Following Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Systolic Dysfunction. *Circulation Reports*, 2(12), 707-714. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-20-0111>
- [18] Rayner, J. J., Abdesselam, I., d'Arcy, J., Myerson, S. G., Neubauer, S., Watkins, H., Ferreira, V. M., & Rider, O. J. (2020). Obesity-related ventricular remodelling is exacerbated in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy*, 10(3), 559-567. <https://doi.org/10.21037/cdt-19-587>

Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region

M. Yu. Kolesnyk ^{A,E,F}, Ya. M. Mykhailovskiy ^{*B,C,D}

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:

warfarin,
pharmacogenetics,
genes, prevalence.

Zaporizhzhie
medical journal
2021; 23 (4), 476-479

*E-mail:
yarikzgm@gmail.com

The aim of the study: to establish the frequencies of polymorphisms in VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes among residents of the Zaporizhzhia region.

Materials and methods. A total of 150 persons (62 male, 88 female) with a median age of 46 years (26; 58) undergoing preventive examination at the Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU). The CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in atrial fibrillation patients were determined in the Department of Molecular Genetic Studies of the ZSMU Medical Laboratory Center. Amplification of DNA fragments containing polymorphic regions was performed using multiplex real time polymerase chain reaction with Warfarin Pharmacogenetics kits (LLC NPO DNA Technology) in a CFX-96 thermocycler (BioRad) with a fluorescence detection scheme.

Results. It was determined that among Zaporizhzhia region residents, the frequencies of CYP2C9*2 genotypes were: C/C – 77.3 %, C/T – 22.7 %, T/T – 0; CYP2C9*3 genotypes: A/A – 88.7 %, A/C – 10.7 %, C/C – 0.6 %; CYP4F2 genotypes: C/C – 56.0 %, C/T – 35.3 %, T/T – 8.7 %; VKORC1 genotypes: G/G – 38.0 %, G/A – 50.0 %, A/A – 12.0 %. There were no statistically significant differences in the distribution of genotype frequencies between males and females and between different age groups. The frequencies of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotypes in different populations were compared. Their variability in different geographic regions was established.

Conclusions. CYP4F2 and VKORC1 genes polymorphisms are more common in the Zaporizhzhia region, while the prevalence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 genes polymorphisms is much lower. It is necessary to take into account the prevalence of genes polymorphisms that affect warfarin metabolism for each individual population to select its dose by pharmacogenetic testing.

Ключові слова:

варфарин,
фармакогенетика,
гени, поширеність.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 476-479

Поширеність поліморфізмів генів, що впливають на фармакокінетику варфарину, серед жителів Запорізького регіону

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловський

Мета роботи – встановити частоту поширення поліморфізмів генів, що впливають на фармакокінетику варфарину (ВФ), серед жителів Запорізького регіону.

Матеріали та методи. Обстежили 150 осіб віком 46 (26; 58) років (62 чоловіки, 88 жінок), які проходили профілактичний огляд у Діагностичному центрі «Здоров'я» на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ. Ампліфікацію фрагментів ДНК, що містять поліморфні ділянки, виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції наборами SNP-експрес-фармакогенетика (ТОВ «НПО ДНК-Технологія») в ампліфікаторі CFX-96 (BioRad) із флуоресцентною схемою детекції.

Результати. Встановили, що в жителів Запорізької області частота виявлення генотипів за поліморфним варіантом гена CYP2C9*2 становить: C/C – 77,3 %, C/T – 22,7 %, T/T – не виявлено; гена CYP2C9*3: A/A – 88,7 %, A/C – 10,7%, C/C – 0,6 %; гена CYP4F2: C/C – 56,0 %, C/T – 35,3 %, T/T – 8,7 %; гена VKORC1: G/G – 38,0 %, G/A – 50,0 %, A/A – 12,0 %. Статистично вірогідних відмінностей за розподілом частот генотипів між чоловіками та жінками, групами осіб різних вікових груп не виявили. Зіставили частоту реєстрації поліморфних варіантів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у популяціях, встановили їхню варіабельність у різних географічних регіонах.

Висновки. У Запорізькому регіоні більш поширені поліморфізми генів CYP4F2 і VKORC1, поширеність поліморфізмів генів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 суттєво менша. Застосовуючи фармакогенетичне тестування для визначення дози варфарину, потрібно враховувати поширеність поліморфізму генів, що впливають на його метаболізм, для кожної окремої популяції.

Ключевые слова:

варфарин,
фармакогенетика,
гены, распростра-
ненность.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 476-479

Распространённость полиморфизмов генов, влияющих на фармакокинетику варфарина, среди жителей Запорожского региона

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловский

Цель работы – установить частоту распространения полиморфизмов генов, влияющих на фармакокинетику варфарина (ВФ), среди жителей Запорожского региона.

Материалы и методы. Обследовали 150 человек в возрасте 46 (26; 58) лет (62 мужчины, 88 женщин), которые проходили профилактический осмотр в Диагностическом центре «Здоровье» на базе ННМЦ «Университетская клиника» Запорожского

государственного медицинского университета. Полиморфизмы генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в отделе молекулярно-генетических исследований учебного медико-лабораторного центра ЗГМУ. Амплификация фрагментов ДНК, содержащих полиморфные участки, проведена с помощью полимеразной цепной реакции наборами SNP экспресс-фармакогенетика (ООО «НПО ДНК-Технология») в амплификаторе CFX-96 (BioRad) с флуоресцентной схемой детекции.

Результаты. Установлено, что у жителей Запорожской области частота выявления генотипов по полиморфному варианту гена CYP2C9*2 составляет: C/C – 77,3 %, C/T – 22,7 %, T/T – не обнаружен; гена CYP2C9*3: A/A – 88,7 %, A/C – 10,7 %, C/C – 0,6 %; гена CYP4F2: C/C – 56,0 %, C/T – 35,3 %, T/T – 8,7 %; гена VKORC1: G/G – 38,0 %, G/A – 50,0 %, A/A – 12,0 %. Статистически достоверные различия по распределению частот генотипов между мужчинами и женщинами, различными возрастными группами не установлены. Сопоставили частоту регистрации полиморфных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяциях, установили их вариабельность в различных географических регионах.

Выводы. В Запорожском регионе более распространены полиморфизмы генов CYP4F2 и VKORC1, распространённость полиморфизмов генов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 значительно меньше. При использовании фармакогенетического тестирования для определения дозы варфарина нужно учитывать распространённость полиморфизма генов, влияющих на его метаболизм, для каждой отдельной популяции.

The global aspect that determines the safety of drug interventions, minimizing the occurrence of side effects, are the genetic characteristics of a patient, especially the polymorphism in genes involved in drug metabolism. Therefore, today a new area of personalized medicine is pharmacogenetics, which allows to optimize pharmacotherapy for individual patients [1,2]. In real clinical practice, pharmacogenetic testing is recommended for long-term use of drugs with a narrow therapeutic range, variable pharmacokinetics and a significant severity of side effects [2–4].

Such drugs include warfarin (WF) – an oral anticoagulant used to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation (AF) [3,5,6]. Today, a whole range of genes that affect WF metabolism and cause different sensitivity to the drug is known. The largest contribution to WF dose variability make polymorphisms in the cytochrome P450 2C9 gene (CYP2C9), the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) and the gene encoding an enzyme that is thought to inactivate vitamin K (CYP4F2) [7,8]. In this regard, the scientific literature describes algorithms for calculating the initial dose of WF based on the results of pharmacogenetic testing [9]. It is necessary to emphasize that genetic testing in practical medicine should take into account the population characteristics of the selected genetic variants prevalence, as well as their contribution to the dosage and the development of side effects in a particular population. [2]. In the Zaporizhzhia region, the prevalence of polymorphisms of the VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes was not studied.

Aim

To establish the frequencies of polymorphisms in VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes among residents of the Zaporizhzhia region.

Materials and methods

A total of 150 persons (62 male, 88 female) with a median age of 46 years (26; 58) undergoing preventive examination at the Medical Educational and Scientific Center “University Clinic” of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU).

All persons gave their informed consent to participate.

CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms were determined in the Department of Molecular Genetic Research of the Training Medical and Laboratory Center of ZSMU (director – Prof. A. V. Abramov). Peripheral blood samples were obtained from each participant and transferred to ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) containing tubes in order to prevent clotting. DNA samples were extracted from whole blood leukocytes using a set of reagents TEST-RAPID-GENETICS (“DNA-Technology”). Amplification of DNA fragments containing polymorphic regions was performed using a real-time polymerase chain reaction with Warfarin Pharmacogenetics kits (“DNA Technology”) in a CFX-96 thermocycler (BioRad) with a fluorescent detection scheme. 20 µl of pre-centrifuged suitable mixture for amplification were added to the test tubes. A 20:1 mixture of PCR buffer with Taq-AT polymerase was prepared separately and centrifuged for 1–3 seconds. 10 µl of a mixture of PCR buffer with Taq-AT polymerase were added to the test tubes with the amplification mixture. 1 drop of mineral oil was added to each test tube. 5 µl of DNA was added to the appropriate tubes with aerosol barrier tips. The same manipulations were performed with the control sample. After centrifugation for 1–3 seconds, amplification was performed. PCR results were recorded automatically by software.

The principles of bioethics were observed in the study: the basic provisions of the European Council Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), GCP (1996), the World Medical Association’s Helsinki Declaration

Table 1. Comparison of the CYP2C9, CYP4F2 and VKORC1 genotypes frequencies with calculated frequencies according to the Hardy–Weinberg equilibrium (HWE)

Genotypes		Cases	HWE	χ^2	P
		n = 150	n = 150		
CYP2C9*1	C/C	116/0.773	118/0.786	2.45	0.29
	C/T	34/0.227	30/0.201		
	T/T	0/0	2/0.013		
CYP2C9*2	A/A	133/0.887	133/0.884	0.44	0.80
	A/C	16/0.107	16/0.112		
	C/C	1/0.006	1/0.004		
CYP4F2	C/C	84/0.560	81/0.543	1.20	0.55
	C/T	53/0.353	58/0.388		
	T/T	13/0.087	10/0.069		
VKORC1	G/G	57/0.380	60/0.397	0.79	0.67
	G/A	75/0.500	70/0.467		
	A/A	18/0.120	20/0.137		

Table 2. The prevalence of the CYP2C9 alleles among different ethnic groups

Polymorphism	Region	Allele frequency		P-value
C/T	Our study	C = 0.887	T = 0.113	–
	Ukraine [10]	C = 0.915	T = 0.085	P > 0.05
	America [11]	C = 0.992	T = 0.008	P < 0.05
	East Asia [11]	C = 0.998	T = 0.002	P < 0.05
	South Asia [11]	C = 0.929	T = 0.071	P > 0.05
	Europe [11]	C = 0.873	T = 0.127	P > 0.05
	Central Asia [11]	C = 0.840	T = 0.160	P < 0.05
	Oceania [11]	C = 1.000	T = 0	P < 0.05
	Africa [11]	C = 0.995	T = 0.005	P < 0.05
A/C	Our study	A = 0.931	C = 0.069	–
	Ukraine [10]	A = 0.925	C = 0.074	P > 0.05
	America [11]	A = 0.984	C = 0.016	P > 0.05
	East Asia [11]	A = 0.957	C = 0.043	P > 0.05
	South Asia [11]	A = 0.899	C = 0.101	P > 0.05
	Europe [11]	A = 0.914	C = 0.086	P > 0.05
	Central Asia [11]	A = 0.933	C = 0.067	P > 0.05
	Oceania [11]	A = 0.953	C = 0.065	P > 0.05
	Africa [11]	A = 1.000	C = 0	P < 0.05

Table 3. The prevalence of VKORC1 gene polymorphism among different ethnic groups

Polymorphism	Region	Allele frequency		P-value
G/A	Our study	G = 0.630	A = 0.370	–
	Ukraine [12]	G = 0.610	A = 0.390	P > 0.05
	African Americans [13]	G = 0.900	A = 0.100	P < 0.05
	Europe [14]	G = 0.578	A = 0.422	P > 0.05
	Latin America [15]	G = 0.670	A = 0.330	P > 0.05
	Japane [16]	G = 0.080	A = 0.920	P < 0.05
	Egypt [17]	G = 0.555	A = 0.445	P > 0.05
	India [18]	G = 0.908	A = 0.092	P < 0.05

Table 4. The prevalence of CYP4F2 gene polymorphism among different ethnic groups

Polymorphism	Region	Allele frequency		P-value
C/T	Our study	C = 0.737	T = 0.263	–
	Worldwide [19]	C = 0.763	T = 0.237	P > 0.05
	America [19]	C = 0.762	T = 0.268	P > 0.05
	East asia [11]	C = 0.708	T = 0.292	P > 0.05
	South Asia [19]	C = 0.587	T = 0.413	P > 0.05
	Europe [19]	C = 0.710	T = 0.290	P > 0.05
	Central Asia [11]	C = 0.597	T = 0.403	P < 0.05
	Oceania [11]	C = 0.387	T = 0.613	P < 0.05
	Africa [11]	C = 0.930	T = 0.070	P < 0.05

on Ethical principles of bioethics, Principles for Scientific and Human Research (1964–2000) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 of 01.11.2000.

Statistical data processing was performed using the program Statistica 13.0 for Windows (StatSoft Inc., license No. JPZ8041382130ARCN10-J). Comparison of qualitative indicators and assessment of the genotype distributions conformity to the expected Hardy–Weinberg equilibrium values were performed using the Yates-adjusted criterion χ^2 . The differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results

According to the results of the CYP2C9*2 gene polymorphism genotyping, wild allele (genotype C/C) homozygotes were found in 116 (77.3 %) cases, heterozygotes (C/T) – in 34 (22.7 %), mutant allele (T/T) homozygotes were not observed. The C allele frequency was 88.7 %, T allele – 11.3 %. In the study of the CYP2C9*3 gene polymorphism, wild allele (A/A) homozygotes were found in 133 (88.7 %) cases, heterozygotes (A/C) – in 16 (10.7 %), mutant allele (C/C) homozygotes – in 1 (0.6 %) case. The A allele frequency was 94.0 %, C allele – 6.0 %.

The most common CYP4F2 genotype was C/C – 84 (56.0 %) cases. There were 53 (35.3 %) and 13 (8.7 %) subjects carrying the C/T or T/T genotype in the CYP4F2 gene, respectively. The C allele frequency was 73.7 %, allele T – 26.3 %.

According to the VKORC1 genotyping results, 57 (38.0 %) persons had the G/G genotype, 75 (50.0 %) – A/A genotype, 18 (12.0 %) – A/A genotype. The G allele frequency was 63.0 %, A allele – 37.0 %.

As shown in Tables 1, 2, 3, 4, no significant deviations from the Hardy–Weinberg equilibrium were observed.

There were no statistically significant differences in the distribution of genotype frequencies between males and females and between different age groups.

Discussion

We compared the obtained genotype frequencies with the all-Ukrainian population and other ethnic groups studied by a number of authors. The prevalence of the CYP2C9 gene polymorphisms is shown in Table 2.

As can be seen from the table, the prevalence of CYP2C9 C/T gene polymorphism was the same in Zaporizhzhia, all-Ukrainian population, Europe and South Asia. At the same time, the C allele was more common in America, East Asia, Oceania, and Africa compared with our study, and the T allele was more common in Central Asia. The A/C polymorphism did not show a significant difference in allele frequencies between different geographical regions, except Africa, where the C allele did not occur.

The prevalence of VKORC1 gene polymorphisms among different ethnic groups is shown in Table 3.

The G and A alleles of the VKORC1 gene prevalence varies in different geographical regions. Thus, the mutant A allele dominates in Japanese, is less common in Egyptians, Ukrainians (in our study and in the general population), Europeans and Latinos, is very rare in African Americans and is almost non-existent in Indians.

The prevalence of CYP4F2 gene polymorphism is shown in Table 4.

The frequency of polymorphic alleles of the CYP4F2 gene is comparable in our study, Europe, East and South Asia. The C allele is more common in America and Africa, and the T allele is more common in Central Asia and Oceania than in the Zaporizhzhia region.

Conclusions

1. The frequency of genes polymorphisms that affect the pharmacokinetics of warfarin varies in different geo-

graphical regions, which determines the feasibility of study on the genotypes distribution for each population.

2. CYP4F2 and VKORC1 genetic polymorphisms are more common in the Zaporizhzhia region, while the prevalence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 genetic polymorphisms is much lower.

Prospects for further research. Due to the widespread prevalence of genetic polymorphisms affecting WF pharmacokinetics, further research will focus on comparing the efficacy and safety of traditional and pharmacogenetic approaches to WF dosing.

Funding

The study was performed within the interdepartmental scientific research of Zaporizhzhia State Medical University "Comorbid conditions, cardiovascular and oncological diseases in general clinical practice: development of modern diagnostic and therapeutic agents", state registration No. 0120U101587.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2021
Після доопрацювання / Revised: 15.04.2021
Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2021

Information about the authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7566-1899](https://orcid.org/0000-0001-7566-1899)

Mykhailovskiy Ya. M., MD, PhD-student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1310-8585](https://orcid.org/0000-0002-1310-8585)

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Михайловський Я. М., PhD-аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Михайловский Я. М., PhD-аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- Abdullah-Koolmees, H., van Keulen, A. M., Nijenhuis, M., & De neer, V. (2021). Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Frontiers in Pharmacology*, 11, Article 595219. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595219>
- Francis Lam, Y. W., & Scott, Stuart A. (Eds.). (2019). *Pharmacogenomics. Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation* (2nd ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-03878-0>
- Picard, N., Boyer, J. C., Etienne-Grimaldi, M. C., Barin-Le Guellec, C., Thomas, F., Lorient, M. A., & French National Network of Pharmacogenetics (RNPx). (2017). Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPx). *Therapie*, 72(2), 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.014>
- Sychev, D. A. (2011). Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoi praktike [Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice]. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, (1), 3-10. https://www.clinvest.ru/jour/article/view/135?locale=ru_RU [in Russian].
- Graham, D. J., Baro, E., Zhang, R., Liao, J., Wernecke, M., Reichman, M. E., Hu, M., Illoh, O., Wei, Y., Goulding, M. R., Chillarige, Y., Southworth, M. R., MaCurdy, T. E., & Kelman, J. A. (2019). Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, 132(5), 596-604.e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>
- Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Stein, C. M., Scott, S. A., Lee, M. T., Gage, B. F., Kimmel, S. E., Perera, M. A., Anderson, J. L., Pirmohamed, M., Klein, T. E., Limdi, N. A., Cavallari, L. H., & Wadelius, M. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2021). A network meta-analysis of CYP2C9, CYP2C19 with VKORC1 and CYP2C9 with VKORC1 and CYP4F2 genotype-based warfarin dosing strategies compared to traditional. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(3), 640-648. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13334>
- Sun, X., Yu, W. Y., Ma, W. L., Huang, L. H., & Yang, G. P. (2016). Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical Reports*, 4(4), 498-506. <https://doi.org/10.3892/br.2016.599>
- Asiimwe, I. G., Zhang, E. J., Osanlou, R., Jorgensen, A. L., & Pirmohamed, M. (2021). Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(4), 1717-1729. <https://doi.org/10.1111/bcp.14608>
- Levkovich, N. M., & Gorovenko, N. G. (2013). Chastota rozposviudzhennia alelnykh variantiv *2 i *3 hena CYP2C9 u naselennia Ukrainy [Allele frequency distribution of CYP2C9 gene in Ukrainian population]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (2), 23-28. [in Ukrainian].
- Ross, K. A., Bigham, A. W., Edwards, M., Gozdzik, A., Suarez-Kurtz, G., & Parra, E. J. (2010). Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *Journal of Human Genetics*, 55(9), 582-589. <https://doi.org/10.1038/hjg.2010.73>
- Maliarchuk, I. V., Gorovenko, N. G., Krykunov, A. O., & Babochkina, A. R. (2014). Klinichne znachennia polimorfnoho variantu G1639A hena VKORC1 v indyvidualizatsii terapii varfarynom [The clinical significance of G1639A polymorphic variants of VKORC1 gene for individualized therapy with warfarin]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (2), 100-105. [in Ukrainian].
- Obara, M., Suzuki, Y., Shinohara, S., Gong, I. Y., Schmerk, C. L., Tirona, R. G., Schwarz, U. I., Wen, M. S., Lee, M., Mihara, K., Nutescu, E. A., Perera, M. A., Cavallari, L. H., Kim, R. B., & Takahashi, H. (2019). Differences in Warfarin Pharmacodynamics and Predictors of Response Among Three Racial Populations. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(8), 1077-1089. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00745-5>
- Buzoianu, A. D., Trifa, A. P., Mureşanu, D. F., & Crişan, S. (2012). Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1-1639G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(12), 2919-2924. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x>
- Cavallari, L. H., Momary, K. M., Patel, S. R., Shapiro, N. L., Nutescu, E., & Viana, M. A. (2011). Pharmacogenomics of warfarin dose requirements in Hispanics. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 46(2), 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.11.005>
- Kimura, R., Miyashita, K., Kokubo, Y., Akaiwa, Y., Otsubo, R., Nagatsuka, K., Otsuki, T., Okayama, A., Minematsu, K., Naritomi, H., Honda, S., Tomoike, H., & Miyata, T. (2007). Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thrombosis Research*, 120(2), 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.09.007>
- Bedewy, A., Sheweita, S. A., Mostafa, M. H., & Kandil, L. S. (2018). The Influence of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms on the Response to Warfarin in Egyptians. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34(2), 328-336. <https://doi.org/10.1007/s12288-016-0725-4>
- Harikrishnan, S., Koshy, L., Subramanian, R., Sanjay, G., Vineeth, C. P., Nair, A. J., Nair, G. M., & Sudhakaran, P. R. (2018). Value of VKORC1 (-1639G>A) rs9923231 genotyping in predicting warfarin dose: A replication study in South Indian population. *Indian Heart Journal*, 70(Suppl. 3), S110-S115. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.07.006>
- EMBL-EBI. (n.d.). *rs2108622. SNP. Ensembl.org*. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:15879121-15880121.v=rs2108622.vdb=variation.vf=202396216

Гендерні особливості структурно-функціональних змін серця, рівнів копептину та NTproBNP у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда за наявності легеневої гіпертензії

В. Д. Сиволап ^{A,E,F}, Я. В. Земляний ^{*A,B,C,D}, Д. А. Лашкул ^{A,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

інфаркт міокарда, легенева гіпертензія, гендерні особливості.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 480-484

*E-mail: jarlord@gmail.com

Мета роботи – оцінити гендерні особливості структурно-функціональних змін серця, рівнів копептину та NTproBNP у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) із супутньою легеневою гіпертензією (ЛГ).

Матеріали та методи. Обстежили 74 хворих на ГІМ із супутньою ЛГ, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та невідкладної кардіології для лікування хворих на інфаркт міокарда КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР. Пацієнтів поділили на дві групи: перша – 42 чоловіки (середній вік $71,06 \pm 2,21$ року), друга – 32 жінки (середній вік $76,41 \pm 2,32$ року). Усіх пацієнтів обстежили протягом перших 3 діб за допомогою двовимірної ехокардіографії на апараті MyLab50 («Esaote», Італія). Рівень копептину та NTproBNP у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів Elabscience (США).

Результати. Встановили тенденцію до переважання ІМ передньої локалізації у групі чоловіків і переважання ІМ нижньої локалізації у групі жінок. Серед чоловіків із ГІМ і ЛГ переважали особи з III та IV функціональним класом серцевої недостатності (76,1 %). Осіб із III та IV функціональним класом у групі чоловіків вірогідно більше, ніж у групі жінок ($p < 0,05$). Виявили вірогідне потовщення задньої стінки лівого шлуночка в діастолу в жінок порівняно з чоловіками (на 8,4 %; $p < 0,05$) та тенденцію до потовщення міжшлуночкової перетинки в діастолу в жінок. У групі чоловіків встановлена тенденція до збільшення кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного розмірів лівого шлуночка порівняно з жінками, але відмінності не досягли рівня вірогідності. Оцінювання рівнів копептину та NTproBNP у сироватці крові у хворих на ГІМ і ЛГ показало вірогідно вищий рівень цього показника у групі чоловіків порівняно з жінками ($p < 0,05$).

Висновки. У чоловіків із ГІМ і ЛГ діагностували важчу серцеву недостатність порівняно з жінками, оскільки переважали хворі III та IV функціональних класів. У жінок із ГІМ за наявності ЛГ виявляли здебільшого концентричний тип ремоделювання: спостерігали вірогідне потовщення задньої стінки лівого шлуночка в діастолу та тенденцію до потовщення міжшлуночкової перетинки в діастолу, а в чоловіків переважала ексцентрична гіпертрофія, що проявлялася як дилатація лівого шлуночка. Чоловіки з ГІМ і ЛГ мали вірогідно вищі рівні копептину та NTproBNP у сироватці крові порівняно з жінками.

Key words:

myocardial infarction, pulmonary hypertension, gender features.

Zaporizhzhya medical journal 2021; 23 (4), 480-484

Gender features of structural and functional changes of the heart and levels of copeptin and NTproBNP in patients with acute Q-myocardial infarction in the presence of pulmonary hypertension

V. D. Syvolap, Ya. V. Zemlianyi, D. A. Lashkul

The aim. To evaluate the gender features of structural and functional changes in the heart and levels of copeptin and NTproBNP in patients with acute myocardial infarction (AMI) with concomitant pulmonary hypertension (PH).

Materials and methods. 74 patients with AMI and concomitant PH who were treated in the intensive care unit and emergency cardiology for patients with myocardial infarction of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital of Emergency and Ambulance" of Zaporizhzhia City Council were examined. The patients were divided into two groups: the first group consisted of 42 male patients (mean age 71.06 ± 2.21 years) and 32 female patients (mean age 76.41 ± 2.32 years). All the patients were examined in the first three days by two-dimensional echocardiography on a device MyLab50 ("Esaote", Italy). The serum levels of copeptin and NTproBNP were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a set of reagents Elabscience (USA).

Results. There was a trend towards a predominantly anterior AMI in the group of men and lower AMI – in the group of women. Individuals with functional class III and IV heart failure predominated (76.1 %) among the men with AMI and PH. At the same time, there were significantly more persons with III and IV functional class in the group of men than in the group of women ($P < 0.05$). There was a significant diastolic left ventricular posterior wall thickening in women compared to men (8.4 %; $P < 0.05$) and a tendency to diastolic interventricular septal thickening in females. There was an upward trend in end-systolic and end-diastolic sizes in the group of men compared to women; however, the differences did not reach the required level of significance. Evaluation of serum copeptin and NTproBNP in patients with AMI and PH revealed significantly higher levels of these indicators in the group of men compared to women ($P < 0.05$).

Conclusions. Men with AMI and PH had more severe heart failure compared to women due to the predominance of patients with functional classes III and IV. Women with AMI and PH demonstrated predominantly concentric type of remodeling in the form of significantly thickened LV posterior wall and the tendency to increase interventricular septum wall thickness, and eccentric hypertrophy in the form of LV dilatation prevailed in men. Men with AMI and PH had significantly higher serum copeptin and NTproBNP levels compared to women.

Гендерные особенности структурно-функциональных изменений сердца, уровней копептина и NTproBNP у больных острым Q-инфарктом миокарда при наличии лёгочной гипертензии

В. Д. Сыволап, Я. В. Земляной, Д. А. Лашкул

Цель работы – оценить гендерные особенности структурно-функциональных изменений сердца, уровней копептина и NTproBNP у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с сопутствующей лёгочной гипертензией (ЛГ).

Материалы и методы. Обследованы 74 больных ОИМ с сопутствующей ЛГ, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии и неотложной кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда КНП «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» ЗГС. Пациентов поделили на две группы: первая – 42 мужчины (средний возраст $71,06 \pm 2,21$ года), вторая – 32 женщины (средний возраст $76,41 \pm 2,32$ года). Все пациенты обследованы в течение первых 3 суток с помощью двухмерной эхокардиографии на аппарате MyLab50 («Esaote», Италия). Уровень копептина и NTproBNP в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов Elabscience (США).

Результаты. Отмечена тенденция к преобладанию ИМ передней локализации в группе мужчин и преобладание ИМ нижней локализации в группе женщин. Среди мужчин с ОИМ и ЛГ преобладали больные с III и IV функциональным классом сердечной недостаточности (76,1 %). Больных с III и IV функциональным классом в группе мужчин достоверно больше, чем в группе женщин ($p < 0,05$). Установлено достоверное утолщение задней стенки левого желудочка в диастолу у женщин по сравнению с мужчинами (на 8,4 %; $p < 0,05$) и тенденция к утолщению межжелудочковой перегородки в диастолу у женщин. В группе мужчин отмечена тенденция к увеличению конечно-диастолического и конечно-систолического размеров по сравнению с женщинами, но различия не достигли уровня достоверности. Оценка уровней копептина и NTproBNP в сыворотке крови у больных с ОИМ и ЛГ показала достоверно более высокий уровень этого показателя в группе мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$).

Выводы. У мужчин с ОИМ и ЛГ диагностировали более тяжёлую сердечную недостаточность по сравнению с женщинами, так как преобладали больные III и IV функциональных классов. У женщин с ОИМ при наличии ЛГ определяли преимущественно концентрический тип ремоделирования в виде достоверного утолщения задней стенки левого желудочка в диастолу и тенденции к утолщению межжелудочковой перегородки в диастолу, а у мужчин преобладала эксцентрическая гипертрофия в виде дилатации левого желудочка. Мужчины с ОИМ и ЛГ имели достоверно более высокие уровни копептина и NTproBNP в сыворотке крови по сравнению с женщинами.

Ключевые слова:
инфаркт миокарда,
лёгочная
гипертензия,
гендерные
особенности.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 480-484

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – важлива медико-соціально проблема в усіх країнах світу, зокрема і в Україні. Щороку в понад 40 тисяч жителів України виявляють ГІМ [1]. Останнім часом багато уваги приділяють дослідженню особливостей перебігу ГІМ із коморбідними патологічними станами.

Один із таких патологічних станів – легенева гіпертензія (ЛГ), поширеність якої при ГІМ вірогідно не відома через відсутність великих досліджень із цього питання [2,12]. У дослідженнях останніх років показана асоціація підвищення тиску в легеневій артерії з наявністю кардіогенного шоку та дихальної недостатності у хворих на ГІМ [3,4,15].

Чималу увагу приділяють вивченню можливостей використання копептину у хворих на ГІМ [5,13,14], що зумовлено активацією системи вазопресину при цьому патологічному стані. У дослідженні М. І. Smardottir показано, що копептин – предиктор розвитку серцевої недостатності та раптової серцевої смертності в разі інфаркту міокарда [6]. Найбільш досліджений біомаркер при ЛГ – NTproBNP, який є незалежним фактором ризику несприятливих подій у разі розвитку цієї патології [2].

Гендерні особливості ремоделювання серця, впливу копептину та NTproBNP в осіб із ГІМ і супутньою ЛГ потребують продовження вивчення. Зважаючи на чималу кількість досліджень, що присвячені вивченню діагностичної та прогностичної значущості копептину та NTproBNP у хворих на гострий коронарний синдром, перспективним є дослідження цих біомаркерів у хворих на ГІМ із супутньою ЛГ в аспекті статі хворих.

Мета роботи

Оцінити гендерні особливості структурно-функціональних змін серця, рівнів копептину та NTproBNP у хворих на ГІМ із супутньою ЛГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 74 хворих на ГІМ із супутньою ЛГ, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та невідкладної кардіології для лікування хворих на інфаркт міокарда Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради. Пацієнтів поділили на дві групи: перша – 42 чоловіки (середній вік $71,06 \pm 2,21$ року), друга – 32 жінки (середній вік $76,41 \pm 2,32$ року). ГІМ діагностували за наявності типових клінічних проявів, значущого підвищення рівня тропоніну I, характерних змін на ЕКГ та ЕхоКГ згідно з протоколом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р.

Рівень тропоніну I у плазмі крові визначали за допомогою напівавтоматичного фотоелектричного фотометра Stat FAX 303 Plus (3OM3, РФ) із набором Хема (Тропонін I-ІФА, XEMA test).

Критерій залучення в дослідження – діагностований ГІМ із супутньою ЛГ. Критерії виключення – онкологічні захворювання, тромбоемболія легеневої артерії, захворювання органів дихальної системи.

Усіх пацієнтів обстежили протягом перших 3 діб за допомогою двовимірної ехокардіографії на апараті MyLab50 («Esaote», Італія) за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [7]. Під час

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ГІМ і ЛГ у гендерному аспекті, M ± SD, n (%)

Показник, одиниці вимірювання	Чоловіки (n = 42)	Жінки (n = 32)	χ ²	p-level
Вік, роки	71,06 ± 2,26	76,41 ± 2,12	–	0,123
ІМ задньої локалізації	13 (30,1 %)	15 (46,9 %)	1,95	0,226
ІМ передньої локалізації	29 (69,9 %)	17 (53,1 %)	1,95	0,226
Систолічна дисфункція	30 (71,4 %)	18 (56,2 %)	1,83	0,222
Аневризма лівого шлуночка	9 (21,4 %)	2 (12,5 %)	2,34	0,098
Фібриляція передсердь	13 (30,9 %)	7 (21,8 %)	0,37	0,437
Артеріальна гіпертензія	36 (85,7 %)	28 (87,5 %)	0,02	1,0
I, II функціональний клас	10 (23,9 %)*	18 (56,3 %)	6,81	0,04
III, IV функціональний клас	32 (76,1 %)*	14 (43,7 %)	6,81	0,04
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	5 (11,9 %)	2 (6,25 %)	0,18	0,691

Таблиця 2. Гендерні відмінності структурно-функціональних показників серця у хворих на ГІМ із ЛГ, M ± SD

Показник, одиниці вимірювання	Чоловіки (n = 42)	Жінки (n = 32)	p-level
ФВ, %	42,54 ± 1,72	45,64 ± 1,92	0,234
УО, мл	58,32 ± 4,37	54,27 ± 4,22	0,175
КДР, см	6,09 ± 0,23	5,59 ± 0,26	0,154
КСР, см	4,71 ± 0,24	4,27 ± 0,29	0,234
ЗСЛШд, см	1,13 ± 0,04*	1,22 ± 0,03	0,042
МШПд, см	1,17 ± 0,04	1,27 ± 0,04	0,086
ІММЛШ, г/м ²	189,51 ± 7,39	191,96 ± 8,08	0,256
ЛП, см	4,36 ± 0,12	4,49 ± 0,11	0,713
ПШ, см	2,95 ± 0,13	2,84 ± 0,14	0,354
ПП, см	4,30 ± 0,15*	3,40 ± 0,14	0,002
систТЛА, мм рт. ст.	44,53 ± 0,12	43,90 ± 0,11	0,423

*: вірогідні відмінності від групи жінок із ГІМ і ЛГ (p < 0,05).

Таблиця 3. Гендерні особливості змін рівнів копептину та NTproBNP у сироватці крові у хворих на ГІМ із ЛГ, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Чоловіки (n = 42)	Жінки (n = 32)	p-level
Копептин, мг/мл	3,72 (1,92; 7,05)*	2,82 (1,09; 4,32)	0,014
NTproBNP, пг/мл	170,37 (47,25; 353,21)*	129,63 (30,75; 182,73)	0,003

*: вірогідні відмінності від групи жінок із ГІМ і ЛГ (p < 0,05).

ехокардіографічного обстеження визначали такі показники: передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка (КСР), кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДР), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (МШПд), товщина задньої стінки в діастолу (ЗС ЛШд), діаметр правого шлуночка (ПШ) у діастолу, діаметр правого передсердя (ПП). Враховуючи ці дані, визначали фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), ударний об'єм (УО), масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ), відносну товщину стінок (ВТС). Визначаючи систолічний тиск у легеневій артерії (систТЛА), використовували рекомендації з діагностики та лікування легеневої гіпертензії Європейського кардіологічного товариства та Європейського респіраторного товариства 2015 р. [2]. У разі підвищення систолічного тиску в легеневій артерії (ЛА) понад 30 мм рт. ст. діагностували легеневу гіпертензію.

Для оцінювання особливостей ремоделювання лівого шлуночка визначали типи ремоделювання за A. Ganau [7].

Для визначення діастолічної функції використовували рекомендації Американського товариства ехокардіографії [8]. Визначали такі показники трансмітрального потоку в режимі імпульсної доплерографії: максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ у діастолу (MVE), максимальну швидкість (MVA) наповнення ЛШ під час систоли ЛП, їхнє співвідношення (MV E/A) та час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (IVRT ЛШ). Рівні копептину та NTproBNP у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів Elabscience (США).

Для статистичного опрацювання результатів використовували пакет програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу вибірки визначали за критерієм Шапіро–Вілка. Враховуючи тип розподілу (нормальний чи такий, що не відповідає нормальному), дані наведені як M ± SD або Me (Q25; Q75). Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали, використовуючи t-критерій Стьюдента, якщо розподіл даних нормальний; коли розподіл відрізнявся від нормального, застосовували критерій Манна–Вітні. Якісні показники порівнювали за допомогою χ² Пірсона. Вірогідність відмінностей визначали при p < 0,05. Усі тести двобічні.

Результати

Оцінюючи клініко-анамнестичні дані (табл. 1), виявили тенденцію до переважання ІМ передньої локалізації у групі чоловіків і переважання ІМ нижньої локалізації у групі жінок. У групі чоловіків визначили тенденцію до більшої поширеності систолічної дисфункції. Серед чоловіків із ГІМ і ЛГ переважали особи з III і IV функціональним класом серцевої недостатності (76,1 %). Осіб із III та IV функціональним класом у групі чоловіків вірогідно більше, ніж у групі жінок (p < 0,05).

Оцінюючи структурно-функціональні показники серця у хворих на ГІМ із ЛГ у гендерному аспекті, виявили потовщення стінок ЛШ у жінок порівняно з чоловіками (табл. 2). Встановили вірогідне потовщення ЗС ЛШ у діастолу в жінок порівняно з чоловіками (на 8,4 %; p = 0,042) та тенденцію до потовщення МШП у діастолу в жінок. У групі чоловіків спостерігали тенденцію до збільшення КДР і КСР порівняно з жінками, але відмінності не досягли рівня вірогідності. У чоловіків із ГІМ і ЛГ визначили збільшення діаметра правого передсердя порівняно з групою жінок (на 21 %; p < 0,002).

Оцінювання рівня копептину в сироватці крові (табл. 3) у хворих на ГІМ і ЛГ показало вірогідно вищий рівень цього показника у групі чоловіків порівняно з жінками (на 24,2 %; p = 0,14). Рівень NTproBNP у сироватці крові у хворих на ГІМ і ЛГ також був суттєво вищим у чоловіків порівняно з жінками (на 24,8 %; p = 0,003).

Обговорення

На думку більшості дослідників, перебіг ішемічної хвороби важчий у чоловіків, ніж у жінок [5,9]. Аналіз клініко-анамнестичних особливостей ГІМ за наявності ЛГ у нашому дослідженні показав важчий перебіг захворювання у чоловіків порівняно з жінками, оскільки

виявили збільшення частки хворих із III і IV ФК серцевої недостатності та тенденцію до збільшення частки чоловіків серед пацієнтів із систолічною дисфункцією. Такі результати відповідають даним попередніх досліджень, в яких брали участь пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом [9].

За даними нашого дослідження, в жінок переважав концентричний тип ремоделювання, а в чоловіків – ексцентричний, що певною мірою збігається з даними фахової літератури [5,7]. Так, у чоловіків виявили тенденцію до збільшення КДР і КСР, а у групі жінок спостерігали потовщення стінок ЛШ. Доведено, що важливе значення у процесах ремоделювання ЛШ за концентричним типом у жінок має виражена активація симпатоадреналової системи та, як наслідок, підвищена опірність кардіоміоцитів серця до проапоптотичної стимуляції [9].

У дослідженні, що здійснили, рівні копептину та NTproBNP вірогідно вищі в чоловіків порівняно з жінками. Це можна пояснити важчим перебігом серцевої недостатності в чоловіків, які хворі на ГІМ за наявності ЛГ. Підвищення копептину та NTproBNP при збільшенні функціонального класу серцевої недостатності показано в дослідженні N. P. Nickel [10]. За результатами досліджень останніх років, гендерні відмінності концентрації інших біомаркерів, як-от ТІМТ-1 і ММТ-9, спостерігали лише у старших вікових групах [11].

Отже, оцінювання рівнів копептину та NTproBNP у сироватці крові перспективне для стратифікації ризику та визначення ступеня важкості хворих на ГІМ за наявності ЛГ залежно від статі.

Висновки

1. У чоловіків із ГІМ і ЛГ діагностували важчу серцеву недостатність порівняно з жінками, оскільки переважали хворі III та IV функціональних класів.

2. У жінок із ГІМ за наявності ЛГ виявляли здебільшого концентричний тип ремоделювання: спостерігали достовірне потовщення задньої стінки лівого шлуночка в діастолу та тенденцію до потовщення міжшлуночкової перетинки в діастолу.

3. У чоловіків переважала ексцентрична гіпертрофія, що проявлялася як дилатація лівого шлуночка та дилатація правого передсердя.

4. Чоловіки з ГІМ і ЛГ мали вірогідно вищі рівні копептину та NTproBNP у сироватці крові порівняно з жінками.

Перспективи подальших досліджень. У дослідженні виявили гендерні особливості структурно-функціональних змін і рівнів копептину і NTproBNP у сироватці крові хворих на ГІМ за наявності ЛГ. Доцільно продовжити вивчення прогностичної значущості копептину та NTproBNP у хворих на ГІМ із ЛГ залежно від статі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 12.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2021

Відомості про авторів:

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

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

Земляний Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6494-6570](https://orcid.org/0000-0002-6494-6570)

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

ORCID ID: [0000-0001-7802-3550](https://orcid.org/0000-0001-7802-3550)

Information about authors:

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

Zemlianyi Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Сведения об авторах:

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

Земляной Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Список літератури

- [1] Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медико-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. С. 5-14.
- [2] 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 1. P. 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- [3] The impact of pulmonary hypertension on in-hospital outcomes of non-st elevation myocardial infarction / S. Ahsan et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71. Issue 11. P. A1940. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(18\)32481-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(18)32481-1)
- [4] Pulmonary hypertension in left heart disease / Mehra P. et al. *Archives of Medical Science*. 2019. Vol. 15. Issue 1. P. 262-273. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68938>
- [5] Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin / J. Boeddinghaus et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2017. Vol. 106. Issue 6. P. 457-467. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1075-9>
- [6] Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort / M. I. Smaradottir et al. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2017. Vol. 14. Issue 2. P. 69-76. <https://doi.org/10.1177/1479164116664490>
- [7] Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28. Issue 1. P. 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [8] Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Vol. 29. Issue 4. P. 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

- [9] Кравчун П. П. Гендерні та вікові особливості ремоделювання серця у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 2. С. 20-24.
- [10] Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension / N. P. Nickel et al. *Respiratory Research*. 2013. Vol. 14. Issue 1. P. 130. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-130>
- [11] Кисельов С. М. Гендерні особливості і прогностичне значення системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка. *Запорозький медичний журнал*. 2015. № 1. С. 9-13.
- [12] Guazzi M., Borlaug B. A. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*. 2012. Vol. 126. Issue 8. P. 975-990. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761>
- [13] Biomarcadores da classe funcional na insuficiência cardíaca sistólica. Relevância da copeptina / S. J. Marques et al. *Revista portuguesa de cardiologia*. 2012. Vol. 31. Issue 11. P. 701-710. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.09.001>
- [14] Copeptin decrease from admission to discharge has favorable prognostic value for 90-day events in patients admitted with dyspnea / F. Vetrone et al. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014. Vol. 52. Issue 10. P. 1457-1464. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0207>
- [15] Дроздова І. В. Особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на хронічну серцеву недостатність, коморбідну з артеріальною гіпертензією. *Запорозький медичний журнал*. 2017. Т. 19. № 3. С. 257-260. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100575>
- [9] Kravchun, P. P. (2015). Henderni ta vikovi osoblyvosti remodeliuvannya sertsia u khvorykh iz postinfarktym kardiosklerozom, tsukrovym diabetom 2-ho typu ta ozhyrinniam [Gender and age characteristics of cardiac remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis, diabetes mellitus type 2 and obesity]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, (2), 20-24. [in Ukrainian].
- [10] Nickel, N. P., Lichtinghagen, R., Golpon, H., Olsson, K. M., Brand, K., Welte, T., & Hoepfer, M. M. (2013). Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Research*, 14(1), Article 130. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-130>
- [11] Kyselov, S. M. (2015). Henderni osoblyvosti i prohnostychnne znachennia systemy matryksnykh metaloproteinaz ta yikh inhibitoriv u khvorykh na hostryi Q-infarkt miokarda livoho shlunochka [Gender peculiarities and prognostic value of matrix metalloproteinase and their inhibitors system in patients with acute Q-wave left ventricle myocardial infarction]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 9-13. [in Ukrainian].
- [12] Guazzi, M., & Borlaug, B. A. (2012). Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*, 126(8), 975-990. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761>
- [13] Marques, S. J., Luz-Rodrigues, H., David, C., Almeida, A. G., & Nunes Diogo, A. (2012). Biomarcadores da classe funcional na insuficiência cardíaca sistólica. Relevância da copeptina. *Revista portuguesa de cardiologia*, 31(11), 701-710. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.09.001>
- [14] Vetrone, F., Santarelli, S., Russo, V., Lalle, I., De Berardinis, B., Magrini, L., Di Stasio, E., Salerno, G., Cardelli, P., Piccoli, A., Codognotto, M., Mion, M. M., Plebani, M., Vettore, G., Castello, L. M., Avanzi, G. C., & Di Somma, S. (2014). Copeptin decrease from admission to discharge has favorable prognostic value for 90-day events in patients admitted with dyspnea. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(10), 1457-1464. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0207>
- [15] Drodzova, I. V. (2017). Osoblyvosti struktorno-funktsionalnoho stanu sertsia u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist, komorbidnu z arterialnoiu hipertenziieiu [Features of structural and functional state of the heart in patients with chronic heart failure with comorbid hypertension]. *Zaporozhye medical journal*, 19(3), 257-260. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100575> [in Ukrainian].

References

- [1] Kovalenko, V. M., & Dorogoi, A. P. (2016). Sertsevo-sudynni khvoroby: medyko-sotsialne znachennia ta stratehii rozvytku kardiologii v Ukraini [Cardiovascular disease: medical and social value and strategy of cardiology in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (Suppl. 3), 5-14. [in Ukrainian].
- [2] Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37(1), 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- [3] Ahsan, S., Hamed, S., Dehkordi, H., Wen, Y., Lee, S., Gholitabar, F., Bhinder, J., & Lanier, G. (2018). The impact of pulmonary hypertension on in-hospital outcomes of non-ST elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(11), A1940. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(18\)32481-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(18)32481-1)
- [4] Mehra, P., Mehta, V., Sukhija, R., Sinha, A. K., Gupta, M., Girish, M. P., & Aronow, W. S. (2019). Pulmonary hypertension in left heart disease. *Archives of Medical Science*, 15(1), 262-273. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68938>
- [5] Boeddinghaus, J., Reichlin, T., Nestelberger, T., Twerenbold, R., Meili, Y., Wildi, K., Hillinger, P., Giménez, M. R., Cupa, J., Schumacher, L., Schubera, M., Badertscher, P., Corbière, S., Grimm, K., Puelacher, C., Sabti, Z., Widmer, D. F., Schaeferli, N., Kozuharov, N., Shrestha, S., ... Mueller, C. (2017). Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clinical Research in Cardiology*, 106(6), 457-467. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1075-9>
- [6] Smaradottir, M. I., Ritsinger, V., Gyberg, V., Norhammar, A., Näsman, P., & Mellbin, L. G. (2017). Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 14(2), 69-76. <https://doi.org/10.1177/1479164116664490>
- [7] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afkalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [8] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society

Визначення індексу коморбідності в пацієнтів з ішемічною хворобою серця високого ризику перед кардіохірургічною операцією

О. К. Гогаєва *

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», 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 – визначити індекс коморбідності перед кардіохірургічною операцією в пацієнтів високого ризику з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Виконали ретроспективний аналіз даних 354 випадкових пацієнтів високого ризику, які прооперовані та вписані з НІССХ імені М. М. Амосова НАМН України у 2009–2019 рр. Середній вік хворих становив $61,9 \pm 9,6$ року. Усім пацієнтам виконали ЕКГ, ЕХО КГ, коронарорентрикулографію та оперативне втручання. Напередодні операції пацієнтам розраховували індекс коморбідності Charlson, а також стратифікували ризик за шкалами EuroSCORE I, EuroSCORE II та STS.

Результати. Ожиріння I–III ст. виявили у 133 (37,5 %) пацієнтів, ІМТ >30 кг/м² частіше фіксували у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу ($p = 0,017$). Стенози внутрішніх сонних артерій >50 % ($p = 0,014$) і порушення мозкового кровообігу в анамнезі ($p = 0,043$) вірогідно частіше визначали у хворих із нормальною вагою. Різницю за індексом коморбідності пацієнтів із надмірною та нормальною вагою не виявили ($5,73 \pm 1,70$ проти $5,9 \pm 1,8$, $p = 0,4638$). ЦД 2 типу діагностували у 90 (25,4 %) хворих. У пацієнтів із нормоглікемією індекс коморбідності вірогідно нижчий, ніж у хворих на ЦД 2 типу ($4,88 \pm 1,38$ проти $6,60 \pm 2,03$, $p < 0,0001$) та при порушенні толерантності до глюкози ($5,8 \pm 1,5$, $p < 0,0001$). Хронічну хворобу нирок (ХХН) G3a–G4 ст. діагностували у 132 (37,2 %) осіб.

Виявили вірогідно вищу коморбідність у пацієнтів із ХХН G3a–G4 ст. порівняно з хворими на ХХН G1–G2 ст. – $6,33 \pm 1,78$ проти $5,46 \pm 1,60$ ($p < 0,0001$). Серед супутніх захворювань у пацієнтів із подагричним артритом вірогідно частіше фіксували ЦД 2 типу ($p < 0,0001$), ожиріння ($p = 0,0080$), ХХН G3a–G4 ст. ($p = 0,0020$) і варикозне розширення вен нижніх кінцівок ($p = 0,0214$). Передопераційна стратифікація ризику за шкалою EuroSCORE II у середньому становила 8,8 %.

Висновки. Передопераційний аналіз вихідного статусу пацієнтів з ІХС показав високий індекс коморбідності за Charlson, який у середньому становив $5,7 \pm 1,7$. Виявили слабку пряму кореляцію між індексом коморбідності та високим прогнозованим кардіохірургічним ризиком за шкалою EuroSCORE II ($r = 0,2356$, $p = 0,00001$), тривалістю перебування у відділенні реанімації ($r = 0,1182$, $p = 0,0262$) та випискою після операції ($r = 0,1134$, $p = 0,0330$).

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, пацієнт високого ризику, коморбідний індекс, кардіохірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 485-491

*E-mail: olenagogaeva@gmail.com

Determination of comorbidity index for high-risk patients with coronary artery disease before cardiac surgery

O. K. Gogayeva

The aim: to determine the comorbidity index before cardiac surgery in high-risk patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. A retrospective analysis of data from 354 random high-risk patients who underwent a surgery and were discharged from National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine during the period 2009–2019. The mean age of patients was 61.9 ± 9.6 years. All the patients were examined: ECG, ECHO CG, coronary angiography before the surgery as well as Charlson comorbidity index was calculated and a risk on the scales EuroSCORE I, EuroSCORE II and STS was stratified.

Results. I–III degree obesity was revealed in 133 (37.5 %) patients, patients with type 2 diabetes mellitus (DM) were more likely to have BMI >30 kg/m² ($P = 0.017$). Patients with normal weight had a carotid artery stenosis >50 % ($P = 0.014$) and history of stroke ($P = 0.043$) significantly more frequently. No differences in comorbidity of overweight and normal weight patients were detected (5.73 ± 1.70 vs. 5.9 ± 1.8 , $P = 0.4638$). Type 2 DM was diagnosed in 90 (25.4 %) patients. In the case of normoglycemia, the comorbidity index was significantly lower than in type 2 DM (4.88 ± 1.38 vs. 6.60 ± 2.03 , $P = 0.0001$) and glucose intolerance 5.8 ± 1.5 ($P < 0.0001$). Chronic kidney disease (CKD) G3a–G4 stages was diagnosed in 132 (37.2 %) patients.

Significant higher comorbidity was found in patients with G3a–G4 stages CKD in comparison to those with G1–G2 stages CKD – 6.33 ± 1.78 vs. 5.46 ± 1.60 ($P < 0.0001$). Among comorbidities in patients with gouty arthritis, type 2 DM ($P < 0.0001$), obesity ($P = 0.0080$), CKD G3a–G4 ($P = 0.0020$) and varicose veins of the lower extremities ($P = 0.0214$) were significantly more common. Preoperative risk stratification according to the EuroSCORE II scale averaged 8.8 %.

Conclusions. Preoperative analysis of baseline status in CAD patients showed the high Charlson comorbidity index, which averaged 5.7 ± 1.7 . The weak direct correlation between the comorbidity index and the high predicted cardiac risk on the ES II scale ($r = 0.2356$, $P = 0.00001$), length of stay in the intensive care unit ($r = 0.1182$, $P = 0.0262$) and discharge after the surgery ($r = 0.1134$, $P = 0.0330$) was found.

Key words:

coronary artery disease, high-risk patient, comorbidity, cardiac surgery.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 485-491

Ключевые слова:

ишемическая
болезнь сердца,
пациент
высокого риска,
коморбидный
индекс, кардио-
хирургическое
лечение.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 485-491

Определение индекса коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого риска перед кардиохирургической операцией

Е. К. Гогаева

Цель работы – определить индекс коморбидности перед кардиохирургической операцией у пациентов высокого риска с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 354 случайных пациентов высокого риска, которые были прооперированы и выписаны из НИССХ имени Н. М. Амосова НАМН Украины в 2009–2019 гг. Средний возраст больных составил $61,9 \pm 9,6$ года. Всем пациентам провели ЭКГ, ЭХО КГ, коронарорентрикулографию и оперативное вмешательство. Накануне операции пациентам рассчитывали индекс коморбидности Charlson, а также стратифицировали риск по шкалам EuroSCORE I, EuroSCORE II и STS.

Результаты. Ожирение I–III ст. отмечено у 133 (37,5 %) пациентов, ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ чаще фиксировали у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа ($p = 0,017$). Стенозы внутренних сонных артерий $>50 \%$ ($p = 0,014$) и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($p = 0,043$) достоверно чаще имели больные с нормальным весом. Разница по коморбидности пациентов с избыточным и нормальным весом не установлена ($5,73 \pm 1,70$ против $5,9 \pm 1,8$, $p = 0,4638$). СД 2 типа диагностирован у 90 (25,4 %) больных. У пациентов с нормогликемией индекс коморбидности достоверно ниже, чем у больных СД 2 типа ($4,88 \pm 1,38$ против $6,60 \pm 2,03$, $p < 0,0001$) и при преддиабете ($5,8 \pm 1,5$, $p < 0,0001$). Хроническая болезнь почек (ХБП) G3a–G4 ст. диагностирована у 132 (37,2 %) пациентов.

Отмечена достоверно более высокая коморбидность у больных ХБП G3a–G4 ст. по сравнению с ХБП G1–G2 ст. – $6,33 \pm 1,78$ против $5,46 \pm 1,60$ ($p < 0,0001$). Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с подагрическим артритом достоверно чаще регистрировали СД 2 типа ($p < 0,0001$), ожирение ($p = 0,0080$), ХБП G3a–G4 ст. ($p = 0,0020$) и варикозное расширение вен нижних конечностей ($p = 0,0214$). Предоперационная стратификация риска по шкале EuroSCORE II в среднем составляла 8,8 %.

Выводы. Дооперационный анализ исходного статуса пациентов с ИБС показал высокий индекс коморбидности по Charlson, который в среднем составлял $5,7 \pm 1,7$. Установлена слабая прямая корреляция между индексом коморбидности и высоким прогнозируемым кардиохирургическим риском по шкале EuroSCORE II ($r = 0,2356$, $p = 0,00001$), продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии ($r = 0,1182$, $p = 0,0262$) и выпиской после операции ($r = 0,1134$, $p = 0,0330$).

З кожним роком у кардіохірургічній практиці відбувається збільшення кількості пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) з високим ризиком, який зумовлений не тільки кардіальною патологією, віком, але й коморбідними станами. Для виявлення супутніх захворювань у різних групах населення використовують індекс коморбідності Чарлсона (Charlson Index) [1,2].

Передопераційний стан пацієнтів високого ризику з ІХС детально не наведено в сучасній фаховій літературі, оскільки великі клінічні дослідження з хірургічної ревааскуляризації міокарда, як правило, не рандомізували пацієнтів із високим ризиком. У дослідженні CORONARY серед 4752 хворих тільки 17 % мали високий прогнозований ризик летального результату [3], а у ROOBY trial пацієнти високого ризику відповідали критеріям виключення [4]. Проривом у деталізованому вивченні пацієнтів високого ризику мало стати дослідження CRISP [5], в яке планували рандомізувати 5418 пацієнтів із багатосудинним ураженням вінцевих артерій, які мали EuroSCORE (ES) ≥ 5 % для порівняння методики вінцевого шунтування в умовах штучного кровообігу (ШК) і на серці, що працює. Проте за 18 місяців рандомізували тільки 106 пацієнтів (<2 % від цільової вибірки).

Незважаючи на удосконалення фармакотерапії та широке впровадження інтервенційної кардіології, є чіткі показання до виконання оперативних втручань, що можуть бути пов'язані з великими ризиками [6]. Під час передопераційної стратифікації ризику використовують шкалу EuroSCORE II (ES II), згідно з нею хворий із прогнозованим ризиком >5 % належить до категорії високого ризику настання летального результату [7]. Наявність супутніх захворювань асоційована з підвищеним ризиком смерті після кардіохірургічного втручання [8–12].

Мета роботи

Визначити індекс коморбідності перед кардіохірургічною операцією в пацієнтів високого ризику з ішемічною хворобою серця.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз даних 354 випадкових пацієнтів високого ризику, яких прооперували та виписали з НИССХ імені Н. М. Амосова НАМН України у 2009–2019 рр. Середній вік хворих – $61,9 \pm 9,6$ року. Усім пацієнтам виконали електрокардіографію, ехокардіографію, коронарорентрикулографію та оперативне втручання. Напередодні оперативного втручання їм розраховували індекс коморбідності Charlson, а також стратифікували ризик за шкалами EuroSCORE (ES) I, ES II та STS. Хворі мали високий прогнозований ризик виникнення післяопераційних ускладнень, який за шкалою ES II у середньому становив $8,8 \pm 6,8$ % (від 5,01 % до 68,25 %).

База даних пацієнтів створена у програмі Microsoft Excel 2010 версії 14.0.7252.5000 із можливістю обчислення середнього значення та похибки середньої величини. Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою пакета програм Statistica for Windows 10.0.228.8 (StatSoft Inc.). Розподіл ознак визначали за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Усі пацієнти госпіталізовані в НИССХ імені Н. М. Амосова НАМН України для виконання кардіохірургічної

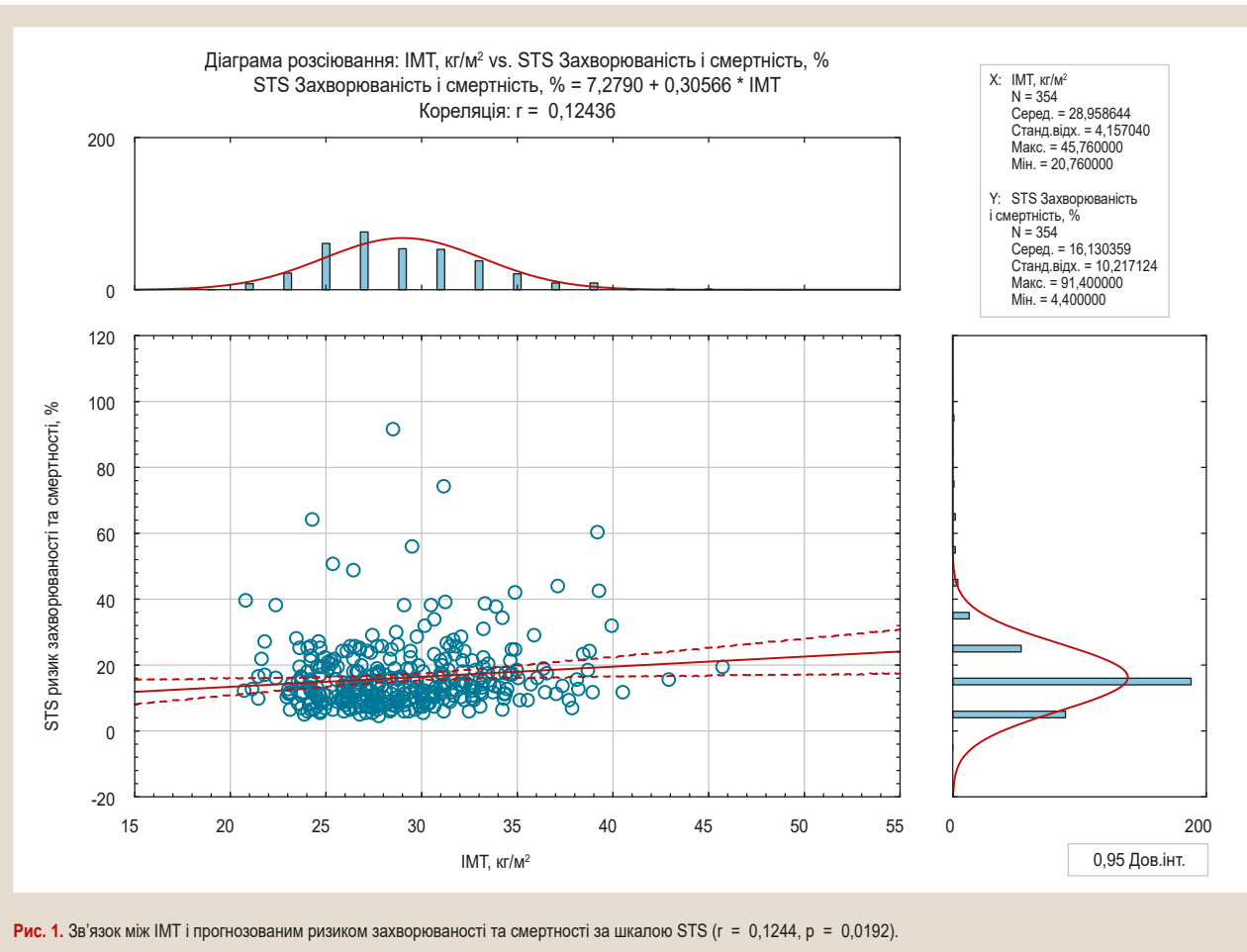


Рис. 1. Зв'язок між IMT і прогнозованим ризиком захворюваності та смертності за шкалою STS ($r = 0,1244$, $p = 0,0192$).

операції на відкритому серці з приводу гемодинамічно позначених стенозів коронарних артерій. Для розрахунку індексу коморбідності Charlson під час госпіталізації збирали відомості анамнезу захворювання, життя, оцінювали клінічний стан, визначали наявність супутніх захворювань.

Протягом антропометричного дослідження з'ясували, що індекс маси тіла (IMT) у середньому становив $28,90 \pm 4,15$ кг/м². Зайву вагу з IMT 25,0–29,9 кг/м² зафіксували у 154 (43,5 %) пацієнтів, ожиріння I–III ст. виявлено у 133 (37,5 %) пацієнтів, зокрема ожиріння I ступеня (IMT 30,0–34,9 кг/м²) – у 107 (30,2 %) хворих, ожиріння II ступеня (IMT 35,0–39,9 кг/м²) – у 23 (6,4 %), морбідне ожиріння III ст. (IMT >40 кг/м²) – у 3 (0,84 %) осіб. Нормальну вагу тіла мали 67 (18,9 %) хворих. Ожиріння I–III ст. частіше діагностували в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу ($p = 0,017$).

Порівнюючи показники крові під час госпіталізації в пацієнтів із зайвою вагою та без неї, визначили, що при IMT >25 кг/м² фіксували вірогідно вищий рівень глюкози – $6,80 \pm 2,49$ ммоль/л проти $6,02 \pm 1,40$ ммоль/л ($p = 0,013$). Але не встановили вірогідну різницю за індексом коморбідності в пацієнтів із надмірною вагою (IMT >25 кг/м²) – $5,73 \pm 1,7$ та при нормальній вазі (IMT <24,9 кг/м²) – $5,9 \pm 1,8$ ($p = 0,4638$).

Визначили слабкий прямий кореляційний зв'язок між IMT і прогнозованим ризиком захворюваності та смертності за шкалою STS ($r = 0,1244$, $p = 0,0192$) (рис. 1).

Під час скринінгу ендокринопатій у 90 (25,4 %) пацієнтів діагностували ЦД 2 типу, у 161 (45,5 %) – порушення толерантності до глюкози (ПТГ), у 103 (29,09 %) осіб не виявили порушення вуглеводного обміну. Рівень глюкози під час госпіталізації в середньому становив $6,60 \pm 2,35$ ммоль/л (діапазон – 3,0–21,6 ммоль/л). У хворих на ЦД 2 типу достовірно частіше виявляли подагричний артрит ($p = 0,0008$).

Під час стратифікації ризику пацієнтів за шкалами перед операцією виявилось, що хворі на ЦД 2 типу порівняно з особами з нормальним обміном глюкози мали більший прогнозований ризик виникнення ускладнень за всіма шкалами: за ES I – $27,30 \pm 19,08$ % проти $22,4 \pm 17,2$ % ($p = 0,062$), ES II – $9,5 \pm 6,6$ % проти $8,09 \pm 5,80$ % ($p = 0,115$), за STS – $3,31$ % проти $2,85$ % ($p = 0,421$). Середній прогнозований ризик летального результату за шкалами залежно від обміну глюкози наведено на рис. 2.

Не виявили кореляції між рівнем глюкози під час надходження та ризиком за шкалою ES II ($r = 0,0602$, $p = 0,2589$), прогнозованою захворюваністю та смертністю за шкалою STS ($r = 0,0734$, $p = 0,1685$), ризиком ниркової недостатності за STS ($r = 0,0929$, $p = 0,0808$), ризиком ГПМК за STS ($r = 0,0813$, $p = 0,1266$), прогнозованим тривалим перебуванням у стаціонарі за STS ($r = 0,0394$, $p = 0,4599$). Однак встановили слабку пряму кореляцію між рівнем глюкози під час надходження та ризиком глибокої інфекції груднини за STS ($r = 0,1166$, $p = 0,0283$).

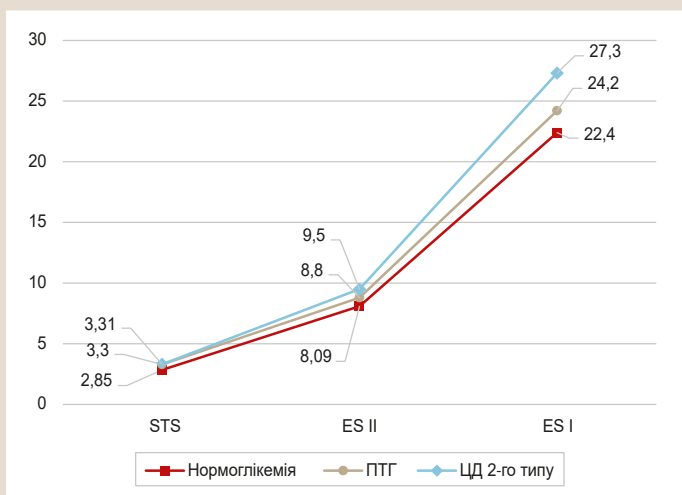


Рис. 2. Передопераційна стратифікація ризику пацієнтів за шкалами STS, ES II, ES I залежно від обміну глюкози.

Таблиця 1. Поділ пацієнтів за стадією ХХН за розрахунковою ШКФ під час надходження, n = 354

Стадія ХХН	Кількість пацієнтів, n = 354 (%)	Середній рівень ШКФ, мл/хв/1,73м ²
G1 – ШКФ ≥90 мл/хв/1,73 м ²	43 (12,1 %)	97,8 ± 6,7
G2 – ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м ²	179 (50,5 %)	73,04 ± 7,90
G3a – ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м ²	91 (25,7 %)	52,2 ± 3,6
G3b – ШКФ 30–44 мл/хв/1,73 м ²	37 (10,4 %)	40,4 ± 3,9
G4 – ШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м ²	4 (1,12 %)	26,25 ± 3,50
G5 – ШКФ ≤15 мл/хв/1,73 м ²	0 (0 %)	–

Таблиця 2. Результати дуплексного сканування брахіоцефальних артерій у пацієнтів групи дослідження, (n = 280)

Результати дуплексного сканування БЦА	Кількість пацієнтів, n = 280 (%)
Відсутність стенозу	6 (2,14 %)
Товщина комплексу інтима-медіа >1	45 (16,07 %)
10–24 %	21 (7,50 %)
25–49 %	102 (36,4 %)
50–69 %	73 (26,07 %)
70–95 %	17 (6,07 %)
Оклюдія ВСА	5 (1,70 %)
Стентування ВСА в анамнезі	2 (0,70 %)
Дисциркуляція кровотоку	10 (3,50 %)

У пацієнтів із нормальним обміном глюкози індекс коморбідності вірогідно нижчий, ніж у хворих на ЦД 2 типу ($4,88 \pm 1,38$ проти $6,60 \pm 2,03$, $p < 0,0001$) і при ПТГ $5,8 \pm 1,5$ ($p < 0,0001$).

Захворювання щитовидної залози діагностували у 37 (10,4 %) пацієнтів, зокрема 11 (3,1 %) хворих мали гіпотиреоз і отримували замісну гормональну терапію. Не встановили вірогідну різницю за індексом коморбідності у хворих із гіпотиреозом і без нього ($6,50 \pm 1,29$ проти $5,7 \pm 1,7$, $p = 0,1231$).

Для оцінювання функції нирок усім пацієнтам розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ на підставі сироваткового креатиніну. В середньому сироватковий креатинін під час надходження становив $106,8 \pm 25,9$ мкмоль/л

(діапазон – 56–234 мкмоль/л), а розрахункова ШКФ – $67,2 \pm 17,9$ мл/хв/1,73м² (діапазон – 21–120 мл/хв/1,73 м²). Під час аналізу вихідної розрахункової ШКФ хронічну хворобу нирок (ХХН) G1 стадії діагностували в 43 (12,1 %) пацієнтів, G2 стадії – у 179 (50,5 %), G3a стадії – у 91 (25,7 %), G3b – у 37 (10,4 %), ХХН G4 стадії виявлена у 4 (1,12 %) пацієнтів. Під час надходження ХХН G3a–G4 стадії із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² мали 132 (37,2 %) пацієнти. Розподіл пацієнтів за стадією ХХН на підставі ШКФ під час надходження наведено в таблиці 1.

Під час стратифікації ризику пацієнтів із ХХН за шкалами виявлена закономірність: зі зменшенням ШКФ вірогідно збільшувався ризик ускладнень за всіма шкалами. Так, порівнюючи передопераційний ризик пацієнтів із ХХН G1–G2 ст. проти хворих на ХХН G3a–G4 ст., виявили такі прогнозовані ризики: за шкалою ES I – $22,1 \pm 15,5$ % проти $29,0 \pm 19,5$ % ($p = 0,0003$), за ES II – $7,76 \pm 5,07$ % проти $10,7 \pm 8,8$ % ($p = 0,0001$), за шкалою STS – $2,80$ % проти $3,96$ % ($p = 0,0308$), ризик виникнення гострого пошкодження нирок за STS – $1,84$ % проти $4,40$ % ($p < 0,0001$), прогнозоване тривале перебування у стаціонарі після операції за шкалою STS – $5,65$ % проти $8,90$ % ($p < 0,0001$) відповідно. Зі зниженням ШКФ до <60 мл/хв/1,73 м² спостерігали вірогідне збільшення кількості пацієнтів із подагричним артритом ($p = 0,0020$), визначили меншу кількість хворих, які продовжували курити на час надходження ($p = 0,0143$).

Встановлена вірогідно вища коморбідність у пацієнтів із ХХН G3a–G4 ст. порівняно з хворими на ХХН G1–G2 ст. – $6,33 \pm 1,78$ проти $5,46 \pm 1,60$ ($p < 0,0001$).

Подагричний артрит мали 30 (8,4 %) пацієнтів. Серед супутніх захворювань у пацієнтів з подагрюю достовірно частіше діагностували ЦД 2 типу ($p < 0,0001$), ожиріння ($p = 0,0080$), ХХН G3–G4 стадій ($p = 0,0020$) і варикозне розширення вен нижніх кінцівок ($p = 0,0214$). Пацієнти без подагри вірогідно частіше курили ($p = 0,0091$) та мали нормальний обмін вуглеводів ($p = 0,0459$). Але не виявили достовірну різницю за індексом коморбідності в пацієнтів із подагрюю та без неї ($6,03 \pm 1,73$ проти $5,75 \pm 1,75$, $p = 0,4015$).

Куріння в анамнезі мали 260 (73,4 %) пацієнтів, продовжували курити на час надходження 47 (13,2 %) осіб.

У середньому життєва ємність легень (ЖЄЛ) становила $95,3 \pm 15,3$ % (діапазон – 37–136 %), але ЖЄЛ не визначали у 25 (7,06 %) пацієнтів через нестабільну гемодинаміку й екстремне оперативне втручання.

Гострі виразки чи ерозії гастроудоденальної зони під час фіброгастроскопії (ФГДС) діагностували у 23 (6,34 %) пацієнтів, у 37 (10,4 %) випадках ФГДС перед операцією не виконували через нестабільну гемодинаміку. Індекс коморбідності в пацієнтів із виразковою хворобою шлунка або дванадцятипалої кишки вірогідно вищий, ніж при нормальній ендоскопічній картині гастроудоденальної ділянки ($6,6 \pm 1,9$ проти $5,70 \pm 1,69$, $p = 0,0154$).

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок С4–С6 (CEAP) діагностували у 86 (24,2 %) осіб. Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок різних ступенів вираженості мали 249 (70,3 %) пацієнтів.

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі мали 43 (12,1 %) хворих, в яких індекс

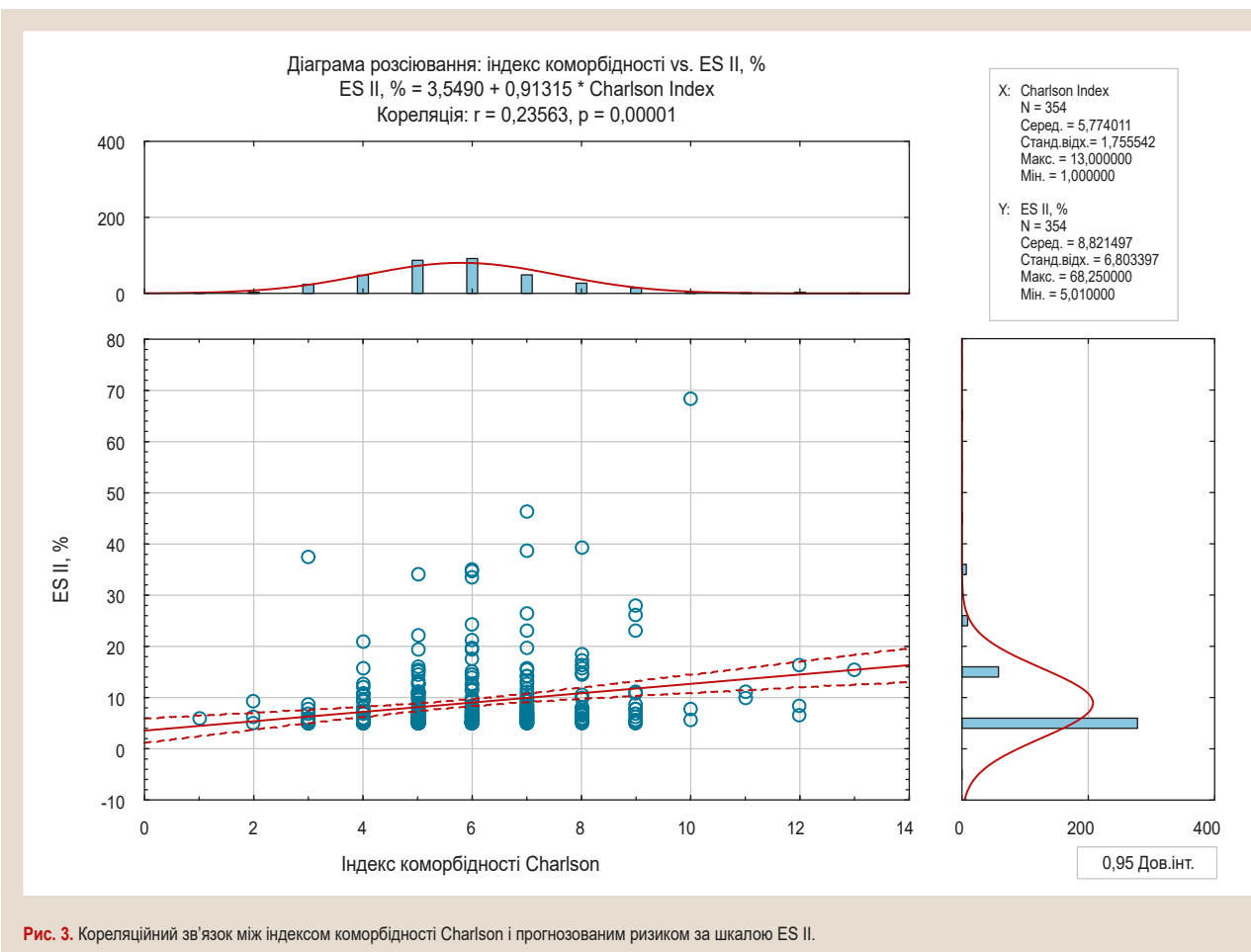


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між індексом коморбідності Charlson і прогнозованим ризиком за шкалою ES II.

коморбідності був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів без ГПМК ($6,88 \pm 2,01$ проти $5,60 \pm 1,66$, $p < 0,0001$). Дуплексне сканування брахіоцефальних артерій (БЦА) виконували напередодні оперативного втручання. У 74 (20,9 %) пацієнтів ультразвукове дослідження БЦА не виконали через нестабільний вихідний стан і необхідність виконання екстреної операції. Серед 280 хворих групи дослідження, яким виконали ультразвукове дослідження БЦА, стенози внутрішніх сонних артерій (ВСА) >50 % мали 95 (33,9 %) осіб (табл. 2). Стенози ВСА >50 % ($p = 0,014$) і ГПМК в анамнезі ($p = 0,043$) вірогідно частіше мали хворі з нормальною вагою ($IMT < 25$ kg/m^2).

Важливим є оцінювання неврологічного статусу пацієнтів і когнітивної функції напередодні операції. 3-поміж пацієнтів дослідної групи 5 (2,5 %) були рандомізовані в міжнародне дослідження CORONARY (CABG Off or On Pump Revascularization Study), в межах якого порівнювали вінцеве шунтування на серці, що працює, або в умовах ШК [3, 13]. Пацієнтам виконали тестування МОСА (Montreal Cognitive Assessment) для оцінювання параметрів візуально-конструктивних здібностей, словникового запасу, орієнтування в часі, впізнання. Середні результати тестування становили $25,8 \pm 2,18$ бала при нормі >26 балів. Тест «заміни цифри на символи» (Digit Symbol Substitution Test – DSST) – нейропсихологічний тест із заміни цифри на символ. Завдяки тестуванню DSST можлива верифікація деменції, депресії та

пошкодження головного мозку. Середній результат за DSST становив $47,1 \pm 18,4$ бала при нормі >85 балів. «Тест прокладання шляху», або Trial Making test (TMT) виконували для дослідження вміння пацієнта переключатися між кількома завданнями. Результати TMT тесту в середньому становили $133,0 \pm 19,5$ " при нормі <75 ". Результати цих тестувань показали, що напередодні оперативного втручання пацієнти мали порушення когнітивної функції.

Під час фізикального огляду важливе значення має вимірювання артеріального тиску (АТ) на обох верхніх кінцівках. Якщо є значуща різниця АТ, можна припустити синдром обкрадання, коли виконання мамаро-коронарного шунтування при стенозованому гирлі підключичної артерії призведе до зменшення кровотоку мамарним шунтом і виникнення рецидиву стенокардії [14]. Серед пацієнтів групи дослідження різниця АТ >20 $mmHg$ упродовж вимірювання на обох руках виявлена в 17 (4,8 %) хворих.

Основні коморбідні стани пацієнтів наведені в таблиці 3.

Індекс коморбідності за Charlson у середньому становив $5,7 \pm 1,7$. У результаті кореляційного аналізу виявили слабкий прямий зв'язок між індексом коморбідності Charlson і прогнозованим кардіохірургічним ризиком за шкалою ES II ($r = 0,2356$, $p = 0,00001$) (рис. 3).

Встановлена слабка пряма кореляція між індексом коморбідності та тривалістю перебування у відділенні

Таблиця 3. Коморбідні стани пацієнтів, n = 354

Коморбідний стан	Кількість пацієнтів, n = 354 (%)	Середній індекс коморбідності
ЦД 2 типу	90 (25,4 %)	6,60 ± 2,03
ПТГ	161 (45,4 %)	5,8 ± 1,5
Ожиріння I–III ст.	133 (37,5 %)	5,69 ± 1,70
Зайва вага (ІМТ 25–29,9 кг/м ²)	154 (43,5 %)	5,70 ± 1,77
ХХН (ШКФ <60 мл/хв)	132 (37,2 %)	6,33 ± 1,78
Стенози ВСА >50 %	95 (26,8 %)	6,24 ± 1,89
ГПМК в анамнезі	43 (12,1 %)	6,88 ± 2,01
ХОЗЛ	279 (78,8 %)	5,97 ± 1,76
Куріння	260 (73,4 %)	5,80 ± 1,67
Подагричний артрит	30 (8,7 %)	6,03 ± 1,73
Г. виразка шлунка	23 (6,4 %)	6,6 ± 1,9
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок С4–С6 (СЕАР)	86 (24,2 %)	6,10 ± 1,69
Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок	249 (70,3 %)	5,99 ± 1,78

реанімації ($r = 0,1182$, $p = 0,0262$), випискою після операції ($r = 0,1134$, $p = 0,0330$).

Обговорення

За даними фахової літератури, високий індекс коморбідності напередодні хірургічної ревазуляризації міокарда притаманний пацієнтам похилого віку та вказує їхній високий ризик, впливає на періопераційний період і зумовлює необхідність виконання додаткових обстежень і збільшення економічних витрат [15]. Незважаючи на те, що у світі збільшується кількість людей із зайвою вагою, відсоток пацієнтів з ожирінням, яким виконана операція на відкритому серці, незначний, що пов'язано з відмовою в хірургічному втручанні цій категорії пацієнтів [8,9]. За результатами нашого дослідження, ожиріння I–III ст. мали 134 (37,8 %) пацієнти, визначили, що його частіше діагностували в пацієнтів із ЦД 2 типу ($p = 0,017$). Відома тенденція до підвищення кількості судинних катастроф у пацієнтів із зайвою вагою, але в результаті статистичного аналізу виявилось, що стенози ВСА >50 % ($p = 0,014$) і ГПМК в анамнезі ($p = 0,043$) вірогідно частіше мали хворі з нормальною вагою. Не встановили вірогідну різницю за коморбідними станами у пацієнтів із надмірною та нормальною вагою (5,73 ± 1,70 проти 5,9 ± 1,8, $p = 0,4638$).

За даними наукової літератури, ЦД 2 типу діагностують у 22,8–46,9 % пацієнтів кардіохірургічного профілю [10], і серед хворих із групи дослідження групи цю патологію діагностували у 90 (25,4 %) осіб. У пацієнтів із ЦД 2 типу вірогідно частіше виявляли подагричний артрит ($p = 0,0008$). У хворих із нормальним обміном глюкози індекс коморбідності вірогідно нижчий, ніж у хворих на ЦД 2 типу (4,88 ± 1,38 проти 6,60 ± 2,03, $p < 0,0001$) та ПТГ 5,8 ± 1,5 ($p < 0,0001$).

Під час кардіохірургічних втручань особливу увагу приділяють функції нирок. У разі ускладнених форм ІХС оперативні втручання виконують в умовах ШК, системний вплив якого на організм людини та ренальну функцію не треба недооцінювати [11]. Серед хворих групи дослідження ХХН G3a–G4 ст. із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²

діагностували у 132 (37,2 %) осіб. Зі зменшенням ШКФ вірогідно збільшувався прогнозований ризик ускладнень за всіма шкалами. Так, порівнюючи прогнозовані ризики в пацієнтів із ХХН G1–G2 ст. і хворих на ХХН G3a–G4 ст. за шкалами, виявили: ES I – 22,1 ± 15,5 % проти 29,0 ± 19,5 % ($p = 0,0003$), ES II – 7,76 ± 5,07 % проти 10,7 ± 8,8 % ($p = 0,0001$), за шкалою STS – 2,80 % проти 3,96 % ($p = 0,0308$), ризик виникнення гострого пошкодження нирок за STS – 1,84 % проти 4,40 % ($p < 0,0001$), прогнозоване тривале перебування у стаціонарі після операції за шкалою STS – 5,65 % проти 8,90 % ($p < 0,0001$) відповідно. Зі зниженням ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² відбувається вірогідне збільшення кількості пацієнтів із подагричним артритом ($p = 0,0020$), визначена менша кількість хворих, які продовжували курити під час надходження ($p = 0,0143$). Вірогідно вищий коморбідний індекс визначили в пацієнтів із ХХН G3a–G4 ст. порівняно з хворими на ХХН G1–G2 ст. – 6,33 ± 1,78 проти 5,46 ± 1,60 ($p < 0,0001$). Серед супутніх захворювань у пацієнтів із подагричним артритом вірогідно частіше діагностували ЦД 2 типу ($p < 0,0001$), ожиріння ($p = 0,0080$) і варикозне розширення вен нижніх кінцівок ($p = 0,0214$). Пацієнти без подагри вірогідно частіше курили ($p = 0,0091$) та мали нормальний обмін вуглеводів ($p = 0,0459$).

У результаті аналізу встановили, що для пацієнтів із високим прогнозованим ризиком ускладнень характерний високий індекс коморбідності.

Висновки

1. Передопераційний аналіз вихідного статусу пацієнтів з ІХС показав високий індекс коморбідності за Charlson, який у середньому становив 5,7 ± 1,7.
2. У хворих із нормальним обміном глюкози індекс коморбідності вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів із ЦД 2 типу (4,88 ± 1,38 проти 6,60 ± 2,03, $p < 0,0001$) та при ПТГ (5,8 ± 1,5, $p < 0,0001$).
3. Порівнюючи пацієнтів із вихідною ХХН G3a–G4 ст. з хворими на ХХН G1–G2 ст., виявили вірогідно вищу коморбідність – 6,33 ± 1,78 проти 5,46 ± 1,60 ($p < 0,0001$).
4. Встановлена слабка пряма кореляція між індексом коморбідності та високим прогнозованим кардіохірургічним ризиком за шкалою ES II ($r = 0,2356$, $p = 0,00001$), тривалістю перебування у відділенні реанімації ($r = 0,1182$, $p = 0,0262$) та випискою після операції ($r = 0,1134$, $p = 0,0330$).

Перспективи подальших досліджень. Планується продовження вивчення впливу коморбідних станів пацієнтів високого ризику з ІХС на безпосередні та віддалені результати кардіохірургічних втручань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 05.05.2021

Відомості про автора:

Гогаєва О. К., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу хірургічного лікування ішемічної хвороби серця, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-7338-475X](https://orcid.org/0000-0002-7338-475X)

Information about author:

Gogayeva O. K., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Surgical Treatment of Ischemic Heart Disease, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторе:

Гогаева Е. К., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела хирургического лечения ишемической болезни сердца, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.




Список літератури

- [1] Preoperative, Multidisciplinary Clinical Optimization of Patients with Severely Depressed Left Ventricular Ejection Fraction Who Are Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting / I. M. Shehata et al. *Cardiology and Therapy*. 2021. Vol. 10. Issue 1. P. 57-66. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00207-1>
- [2] Gender differences in quality of life in coronary artery disease patients with comorbidities undergoing coronary revascularization / T. H. Oreeel et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15. Issue 6. P. e0234543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234543>
- [3] Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting / A. Lamy et al. *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375. Issue 24. P. 2359-2368. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601564>
- [4] On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery / A. L. Shroyer et al. *The New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 361. Issue 19. P. 1827-1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902905>
- [5] Coronary artery bypass grafting in high-RISK patients randomised to off- or on-pump surgery: a randomised controlled trial (the CRISP trial) / C. A. Rogers et al. *Health Technology Assessment*. 2014. Vol. 18. Issue 44. <https://doi.org/10.3310/hta18440>
- [6] 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 40. Issue 2. P. 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- [7] Mortality prediction in Indian cardiac surgery patients: Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II / P. Kar, K. Geeta, R. Gopinath, P. Durga. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2017. Vol. 61. Issue 2. P. 157-162. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_522_16
- [8] De Santo L. S., Moscarello C., Zebebe C. Implications of obesity in cardiac surgery: pattern of referral, physiopathology, complications, prognosis. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10. Issue 7. P. 4532-4539. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.104>
- [9] Гогаєва О. К. Вплив зайвої ваги на періопераційний перебіг у пацієнтів з ішемічною хворобою серця високого ризику в кардіохірургії. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2021. № 1. С. 20-27. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/21.4203/g002020-027/24036>
- [10] Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting / M. J. Holzmann et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Vol. 65. Issue 16. P. 1644-1652. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.052>
- [11] Періопераційна оцінка функції нирок у пацієнтів високого ризику з ускладненими формами ІХС / О. К. Гогаєва та ін. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2020. № 4. С. 52-58. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(68\).2020.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(68).2020.08)
- [12] Association of Gout With Long-Term Cardiovascular Outcomes Among Patients With Obstructive Coronary Artery Disease / N. J. Pagidipati et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7. Issue 16. P. e009328. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009328>
- [13] Гогаєва О. К., Руденко А. В., Лазорішинець В. В. Порівняння методик вінцевого шунтування на працюючому серці та в умовах штучного кровообігу. Досвід участі в міжнародному клінічному дослідженні. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2020. № 4. С. 9-14. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4112/048009-014/1.53>
- [14] Урсуленко В. И., Гогаєва Е. К., Дзахоева Л. С. Окклюзия подключичной артерии как причина рецидива стенокардии после маммарного шунтирования. *Кардиохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2017. № 3. С. 48-52.
- [15] Co morbidity as a risk factor for CABG patients of elderly and senile age / E. B. Klester, Y. N. Shoykhet, V. A. Elykomov, D. M. Rudakova. *MOJ Gerontology & Geriatrics*. 2019. Vol. 4. Issue 3. P. 87-88. <https://doi.org/10.15406/mojgg.2019.04.00185>

References

- [1] Shehata, I. M., Odell, T. D., Elhassan, A., Spektor, M., Urits, I., Viswanath, O., Jeha, G. M., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2021). Preoperative, Multidisciplinary Clinical Optimization of Patients with Severely Depressed Left Ventricular Ejection Fraction Who Are Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Cardiology and Therapy*, 10(1), 57-66. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00207-1>
- [2] Oreeel, T. H., Nieuwkerk, P. T., Hartog, I. D., Netjes, J. E., Vonk, A., Lemkes, J., van Laarhoven, H., Scherer-Rath, M., Sprangers, M., & Henriques, J. (2020). Gender differences in quality of life in coronary artery disease patients with comorbidities undergoing coronary revascularization. *PLOS ONE*, 15(6), Article e0234543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234543>
- [3] Lamy, A., Devereaux, P. J., Prabhakaran, D., Taggart, D. P., Hu, S., Straka, Z., Piegas, L. S., Avezum, A., Akar, A. R., Lanus Zanetti, F., Jain, A. R., Noiseux, N., Padmanabhan, C., Bahamondes, J. C., Novick, R. J., Tao, L., Olavegogeascoechea, P. A., Airan, B., Sulling, T. A., Whitlock, R. P., ... CORONARY Investigators. (2016). Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2359-2368. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601564>
- [4] Shroyer, A. L., Grover, F. L., Hattler, B., Collins, J. F., McDonald, G. O., Kozora, E., Lucke, J. C., Baltz, J. H., Novitzky, D., & Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. (2009). On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*, 361(19), 1827-1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902905>
- [5] Rogers, C. A., Pike, K., Campbell, H., Reeves, B. C., Angelini, G. D., Gray, A., Altman, D. G., Miller, H., Wells, S., Taggart, D. P., & CRISP investigators. (2014). Coronary artery bypass grafting in high-RISK patients randomised to off- or on-pump surgery: a randomised controlled trial (the CRISP trial). *Health Technology Assessment*, 18(44). <https://doi.org/10.3310/hta18440>
- [6] Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Jüni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferović, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., & Windecker, S. (2018). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40(2), 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- [7] Kar, P., Geeta, K., Gopinath, R., & Durga, P. (2017). Mortality prediction in Indian cardiac surgery patients: Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II. *Indian Journal of Anaesthesia*, 61(2), 157-162. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_522_16
- [8] De Santo, L. S., Moscarello, C., & Zebebe, C. (2018). Implications of obesity in cardiac surgery: pattern of referral, physiopathology, complications, prognosis. *Journal of Thoracic Disease*, 10(7), 4532-4539. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.104>
- [9] Gogayeva, O. (2021). Vplyv zaivoi vahy na perioperatsiyni perebih u patsiientiv z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia vysokoho ryzyku v kardiohirurhii [The Influence of Obesity on Perioperative Course in High-Risk Patients with Coronary Artery Disease in Cardiac Surgery]. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, (1), 20-27. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/21.4203/g002020-027/24036> [in Ukrainian].
- [10] Holzmann, M. J., Rathman, B., Eliasson, B., Kuhl, J., Svensson, A. M., Nyström, T., & Sartipy, U. (2015). Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(16), 1644-1652. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.052>
- [11] Gogayeva, O., Lazoryshynets, V., Rudenko, A., Dzakhoieva, L., & Yuvchik, O. (2020). Peryoperatsiina otsinka funktsii nryok u patsiientiv vysokoho ryzyku z uskladnenymy formamy IKhS [Perioperative evaluation of kidney function for patients with complicated forms of coronary artery disease]. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, (4), 52-58. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(68\).2020.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(68).2020.08) [in Ukrainian].
- [12] Pagidipati, N. J., Clare, R. M., Keenan, R. T., Chiswell, K., Roe, M. T., & Hess, C. N. (2018). Association of Gout With Long-Term Cardiovascular Outcomes Among Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, 7(16), Article e009328. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009328>
- [13] Gogayeva, O., Rudenko, A., & Lazoryshynets, V. (2020). Porivnianniia metodyk vintsevoho shuntuvannia na pratsiuuochomu sertsii ta v umovakh shtuchnoho krovoobihu. Dosvid uchasti v mizhnarodnomu klinichnomu doslidzhenni [Comparison of On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. Our experience of participation in the international study]. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, (4), 9-14. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4112/048009-014/1.53> [in Ukrainian].
- [14] Ursulenko, V. I., Gogayeva, O. K., & Dzakhoieva, L. S. (2017). Okklyuziia podklyuchichnoi arterii kak prichina retsidiva stenokardii posle mammar-nogo shuntirovaniya [Occlusion of the left subclavian artery as a reason of angina pectoris recurrence after coronary artery bypass grafting]. *Kardiokhirurhiia ta interventsiiina kardiologia*, (3), 48-52. [in Russian].
- [15] Klester, E. B., Shoykhet, Y. N., Elykomov, V. A., & Rudakova, D. M. (2019). Co morbidity as a risk factor for CABG patients of elderly and senile age. *MOJ Gerontology & Geriatrics*, 4(3), 7-88. <https://doi.org/10.15406/mojgg.2019.04.00185>

Міждисциплінарний підхід до хірургічного лікування пацієнтів з обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії

К. В. Руденко* ^{1,E,F}, Л. О. Невмержицька ^{1,A}, М. В. Кожанов^{1,B},
М. О. Трегубова ^{1,D}, П. А. Данченко ^{2,C,D}

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова», м. Київ, Україна, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Ключові слова:

гіпертрофічна кардіоміопатія, септальна мієктомія, мітральна регургітація, раптова серцева смерть.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 492-502

*E-mail: kostyantyn.rudenko@gmail.com

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – найпоширеніше генетично детерміноване захворювання серця, що характеризується симетричним або асиметричним потовщенням міокарда (≥ 15 мм), призводить до виникнення серцевої недостатності, яка прогресує, та високого ризику раптової серцевої смерті (РСС). Діагностика, природний перебіг і лікування ГКМП стали джерелами невизначеності, нерозуміння та дискусій через чимраз більшу складність діагностики в клінічній практиці, міжнародну розбіжність у стратегічних підходах, досягнення у лікуванні генетичних захворювань і візуалізації серця.

Мета роботи – доповнити сучасні уявлення про ГКМП, патогенез і механізми формування обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТ ЛШ), а також навести власні результати хірургічної корекції ГКМП.

Матеріали та методи. Хірургічну корекцію ГКМП (септальну мієктомію) виконали 330 пацієнтам на базі ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України». Середній вік пацієнтів – $49,7 \pm 15,0$ року, медіана – 53 роки, 168 (50,9 %) чоловіків.

Результати. Хірургічна корекція ГКМП дає змогу вірогідно поліпшити якість життя (80 % осіб мали II функціональний клас NYHA після корекції), зменшити прояви симптоматики серцевої недостатності (93 % хворих мали мінімальну мітральну регургітацію після септальної мієктомії), знизити систолічний градієнт тиску (СГТ) на ВТ ЛШ (середній СГТ становив $18,9 \pm 8,5$ mmHg, до втручання – $93,6 \pm 23,2$ mmHg) і вивести пацієнтів із групи високого ризику РСС (середній відсоток у групі високого ризику РСС після корекції – 3,78 %). Рутинне КТ-планування та інтраопераційна трансезофагеальна ехокардіографія дають змогу уникнути важких ятрогенних ускладнень і максимально точно виконати резекцію міжшлуночкової перетинки, елімінуючи обструкцію ВТ ЛШ у повному обсязі.

Висновки. Септальна мієктомія, доповнена резекцією аномальних хордальних прикріплень, мобілізацією папілярних м'язів і плікацією передньої стулки мітрального клапана, дає змогу скоригувати всі фенотипові прояви цієї патології. Це безпечна й ефективна процедура, що є остаточним методом лікування ГКМП і мінімізує ризик рецидиву захворювання.

Key words:

hypertrophic cardiomyopathy, septal myectomy, mitral regurgitation, sudden cardiac death.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 492-502

Interdisciplinary approach to surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy

K. V. Rudenko, L. O. Nevmerzhytska, M. V. Kozhanov, M. O. Tregubova, P. A. Danchenko

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) – is the most common genetically determined heart disease, characterized by symmetrical or asymmetrical myocardial thickening (≥ 15 mm), leading to progressive heart failure and a high risk of sudden cardiac death (SCD).

Diagnosis, natural course and treatment of HCM have become sources of uncertainty, misunderstanding and debate due to the increasing complexity of diagnosis in clinical practice, international differences in strategic approaches, advances in the treatment of genetic diseases and cardiac imaging.

The aim. To amplify the current concept of HCM pathogenesis and mechanisms of the left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction as well as to highlight our own results of HCM surgical correction.

Materials and methods. A total of 330 HCM patients underwent surgical correction (septal myectomy) in the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The mean age of the patients was 49.7 ± 15.0 years, median – 53; 168 (50.9 %) were male.

Results. Surgical correction of HCM significantly improves the quality of life (80 % of patients were in NYHA II functional class after correction), reduces the symptoms of heart failure (93 % of patients had minimal mitral regurgitation after septal myectomy), decreases LVOT systolic pressure gradient (SPG) (the mean SPG was 18.9 ± 8.5 mmHg versus preoperative 93.6 ± 23.2 mmHg) and lowers the high-risk for SCD in the patients (the mean percentage of high-risk group was 3.78 % after correction).

Routine CT planning and intraoperative transesophageal echocardiography helps to avoid severe iatrogenic complications and resect the interventricular septum as accurately as possible, completely eliminating LVOT obstruction.

Conclusions. Secondary abnormal chordal attachment cutting, papillary muscle realignment and anterior mitral leaflet plication along with septal myectomy allows to fully correct all phenotype of HCM, is the safe and effective procedure as well as the definitive method of this pathology treatment minimizing the risk of disease recurrence.

Междисциплинарный подход к хирургическому лечению пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии

К. В. Руденко, Л. О. Невмержицкая, М. В. Кожанов, М. О. Трегубова, П. А. Данченко

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – наиболее распространенное генетически детерминированное заболевание сердца, которое характеризуется симметричным или асимметричным утолщением миокарда (≥ 15 мм), приводит к возникновению прогрессирующей сердечной недостаточности и высокому риску внезапной сердечной смерти (ВСС). Диагностика, естественный ход и лечение ГКМП стали источниками неопределённости, непонимания и дискуссий в связи с растущей сложностью диагностики в клинической практике, международными различиями в стратегических подходах, достижениями в лечении генетических заболеваний и визуализации сердца.

Цель работы – дополнить современные представления о ГКМП, патогенезе и механизмах формирования обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТ ЛЖ), а также представить собственные результаты хирургической коррекции ГКМП.

Материалы и методы. Хирургическая коррекция ГКМП (септальная миектомия) проведена 330 пациентам на базе ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. Н. Амосова НАМН Украины». Средний возраст пациентов – $49,7 \pm 15,0$ года, медиана – 53 года, 168 (50,9 %) мужчин.

Результаты. Хирургическая коррекция ГКМП позволяет достоверно улучшить качество жизни (у 80 % пациентов отмечен II функциональный класс NYHA после коррекции), уменьшить проявления симптоматики сердечной недостаточности (у 93 % больных установлена минимальная митральная регургитация после септальной миектомии), снизить систолический градиент давления (СГД) на ВТ ЛЖ (среднее СГД – $18,9 \pm 8,5$ ммHg, до вмешательства – $93,6 \pm 23,2$ ммHg) и вывести пациентов из группы высокого риска ВСС (средний процент в группе высокого риска ВСС после коррекции – 3,78 %). Рутинное КТ-планирование и интраоперационная трансэзофагеальная эхокардиография позволяют избежать тяжёлых ятрогенных осложнений и максимально точно выполнить резекцию межжелудочковой перегородки, элиминируя обструкцию ВТ ЛЖ в полном объёме.

Выводы. Септальная миектомия, дополненная резекцией аномальных хордальных прикреплений, мобилизацией папиллярных мышц и пликацией передней створки митрального клапана, позволяет скорректировать все фенотипические проявления этой патологии. Эта безопасная и эффективная процедура – окончательный метод лечения ГКМП, минимизирующий риск рецидива заболевания.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, септальная миектомия, митральная регургитация, внезапная сердечная смерть.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 492-502

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – найпоширеніше генетично детерміноване захворювання серця, що характеризується симетричним або асиметричним потовщенням міокарда (≥ 15 мм), призводить до виникнення серцевої недостатності, що прогресує, та високого ризику раптової серцевої смерті (РСС) [1,2]. Диагностика, природний перебіг і лікування ГКМП стали джерелами невизначеності, нерозуміння та дискусій [13,14] через чимраз більшу складність діагностики в клінічній практиці, міжнародну розбіжність у стратегічних підходах, досягнення у лікуванні генетичних захворювань [3–9] і візуалізації серця [10–12].

Крім того, в останні 10 років набувають усе більшої популярності мініінвазивні методи лікування. Один із них – алкогольна септальна абляція (АСА). Це катетер-асоційована процедура, що полягає у введенні 96 % спиртового розчину в першу або другу септальну гілку лівої коронарної артерії. Така інтервенція, незважаючи на суттєву перевагу завдяки косметичному ефекту, не враховує всіх генетичних аномалій, що є в пацієнтів з обструктивною формою ГКМП, а отже її потрібно виконувати чітко за показаннями з ретельною селекцією пацієнтів згідно з Європейськими [21] та Американськими рекомендаціями з діагностики та лікування ГКМП [15].

Мета роботи

Доповнити сучасні уявлення про ГКМП, патогенез і механізми формування обструкції вихідного тракту лівого шлуночка, а також навести власні результати хірургічної корекції ГКМП.

Матеріали і методи дослідження

З 2016 р. до квітня 2021 р. в ДУ «Национальний институт сердечно-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН

України» прооперували 417 хворих на обструктивну ГКМП. У групу дослідження включили 330 пацієнтів (168 (50,9 %) чоловіків). Середній вік хворих – $49,7 \pm 15,0$ року, медиана – 53 роки. Хронічну серцеву недостатність III або IV функціонального класу за NYHA діагностували у 117 (35,4 %) пацієнтів перед хірургічним втручанням.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програм SPSS statistical software (SPSS, Chicago, IL, USA) та MS Excel. Нормальність розподілу ознак у варіаційних рядах перевіряли за допомогою критерію Колмогорова. Медіани спостереження розраховували за зворотним методом Kaplan–Meier. Порівняння безперервних змінних виконали за допомогою критерію Wilcoxon. Аналіз змін для параметрів, що оцінювали перед операцією та після, виконали за середніми величинами згідно з тестом χ^2 -квадрат McNemar і знаковим тестом для бінарних і безперервних змінних. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Алкогольна септальна абляція (АСА) попередньо виконана 4,8 % ($n = 16$) хворих, але вона виявилася неефективною, про що свідчили залишковий систолический градієнт тиску (СГТ) у вихідному тракті лівого шлуночка (ВТ ЛШ) ≥ 50 ммHg і наявність клінічної симптоматики серцевої недостатності. Середній СГТ у ВТ ЛШ до хірургічної корекції становив $93,6 \pm 23,2$ ммHg. З-поміж 330 пацієнтів 237 (71,8 %) мали помірну або виражену мітральну регургітацію (MR). У 298 (90,3 %) осіб виявили феномен SAM передньої стулки мітрального клапана (МК) до міжшлуночкової перетинки (МШП). Детальна характеристика обстежених наведена у таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Демографічні дані	
Вік (роки), середнє значення \pm СВ, (медіана)	49,7 \pm 15,0 (53)
Чоловіки, n (%)	168 (50,9)
Клінічні параметри	
Функціональний клас III або IV за NYHA, n (%)	117 (35,4)
АСА в анамнезі, n (%)	16 (4,8)
Пароксизмальна або персистуюча форма ФП, n (%)	39 (11,8)
Аневризма висхідної аорти, n (%)	2 (0,6)
Обструкція ВТ ЛШ, n (%)	1 (0,3)
Передопераційні ехокардіографічні дані	
СГТ на ВТ ЛШ у спокої або при навантаженні (ммHg), середнє значення \pm СВ	93,6 \pm 23,2
Помірна або виражена МР, n (%)	237 (71,8)
Феномен SAM, n (%)	298 (90,3)
ҚДО (мл), середнє значення \pm СВ	93,2 \pm 22,2
Розмір МШП на базальному рівні (см), середнє значення, (діапазон)	2,3 (0,9–4,6)

АСА: алкогольна септальна абляція; **ВТ ЛШ:** вихідний тракт лівого шлуночка; **ВТ ПШ:** вихідний тракт правого шлуночка; **ҚДО:** кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; **МР:** мітральна регургітація; **МШП:** міжшлуночкова перетинка; **СВ:** стандартне відхилення; **ФП:** фібриляція передсердь; **NYHA:** Нью-Йоркська асоціація кардіологів; **SAM:** систолічне підтягування передньої стінки мітрального клапана до МШП.

Госпітальна смертність за період дослідження становила 0,9 %, що суттєво менше, ніж при ізольованій пластичній МК. Такий показник, згідно з рекомендаціями Американської Асоціації кардіологів щодо діагностики та лікування пацієнтів із ГМКП [15], дає змогу Інституту набути статусу експертного центру в лікуванні цієї патології. Частота виникнення ятрогенного дефекту МШП становила 0 %. Повторних хірургічних утручань через рецидив обструкції ВТ ЛШ за період дослідження не було. Повна АВ-блокада – нечасте ускладнення, що зумовлює необхідність встановлення штучного водія ритму серця (ШВРС) у 14 випадках (4,2 %). Типова зміна на ЕКГ – неповна або повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), виявлена у 204 (61,8 %) обстежених. Зазвичай БЛНПГ не асоціюється з несприятливістю перебігу захворювання, але повна БЛНПГ істотно збільшує ризик виникнення повної АВ-блокади після хірургічної корекції, зумовлює потребу в постійній кардіостимуляції. Це потенційно важливо для пацієнтів, яким виконали процедуру АСА, де ризик виникнення БЛНПГ становить майже 60 % [22,23].

Елімінація обструкції на ВТ ЛШ суттєво покращує функціональний клас і толерантність до фізичних навантажень у симптоматичних пацієнтів. Так, після септальної мієктомії з 330 обстежених під час виписування 51 (15,4 %) особа мала I функціональний клас NYHA, 264 (80 %) пацієнти – II, 12 (3,6 %) пацієнтів – III функціональний клас NYHA ($p < 0,001$). Середній СГТ на ВТ ЛШ після хірургічної корекції становив $18,9 \pm 8,5$ mmHg ($p < 0,02$).

Важливо, що симптоматична користь мієктомії безпосередньо пов'язана зі зменшенням обструкції ВТ ЛШ, МР і покращенням систолічного та кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (у понад 90 % пацієнтів), що також може мати позитивний вплив на ішемію міокарда. За результатами нашого дослідження, після оперативного втручання не було пацієнтів із 3 або 4 ступенем МР, 307 (93 %) хворих мали мінімальний ступінь МР, 23 (7 %) пацієнти – помірний ступінь ($p < 0,05$).

Зниження СГТ може зменшити розмір лівого передсердя (ЛП) і наступний ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП). Важливо, що пізня виживаність еквівалентна віковій популяції, ризик відповідних розрядів кардіовертера-дефібрилятора суттєво зменшується після елімінації СГТ.

Обов'язковий і чи не найважливіший етап дослідження – стратифікація ризику РСС при ГМКП у 5-річному періоді. Враховуючи критерії виключення, які унеможливають розрахунок відсотка ризику, з 330 пацієнтів, яких залучили в дослідження, ризик РСС розрахували 309 (93,6 %) особам. З-поміж них 172 (55,7 %) особи віднесені до групи низького ризику, 101 (32,7 %) пацієнт – помірного, 36 (11,6 %) – високого ризику. У групі високого ризику середній відсоток ризику РСС до операції становив 8,43 %, а після корекції – 3,78 % ($p < 0,002$).

Обговорення

Епідеміологія. ГМКП – найпоширеніша кардіоміопатія, що пов'язана з РСС. Поширеність захворювання становить 1 на 500 випадків [16], а в результаті одного з досліджень поширеність встановлена на рівні 1 на 200 [17]. ГМКП – одна з найчастіших причин виникнення РСС у молодих спортсменів і підлітків [18,19]. В Україні статистика РСС і серед загальної популяції, і серед осіб молодого віку та спортсменів досі не встановлена. Якщо враховувати поширеність (1:500 випадків) захворювання, орієнтовна розрахункова кількість пацієнтів з обструктивною та необструктивною формою ГМКП становить майже 75 тисяч осіб.

Клінічні форми ГМКП. ГМКП – генетично детерміноване захворювання, часто його можуть викликати не тільки моногенні, але й ди- та олігогенні мутації. Тому в пацієнтів із ГМКП часто спостерігають мінливий фенотип, головним проявом якого є гіпертрофія стінок лівого шлуночка, гіпертрофія кардіоміоцитів та їхнє хаотичне розташування (disarray), а також інтерстиціальний фіброз і патологія МК (подовження його ступок, наявність аномальних хордальних прикріплень, вросання папілярних м'язів).

Гіпертрофія стінок серця – основа клінічної діагностики, що, як правило, виявляється під час трансторакальної ехокардіографії (ТТЕ). Гіпертрофія часто асиметрична та охоплює передусім задню стінку ЛШ і МШП (завтовшки $\geq 1,5$ см), трохи нижче аортального клапана (АК), але може поширюватися і на вільну стінку ЛШ. Ця гіпертрофія може створювати обструкцію ВТ ЛШ, що характерно для обструктивної форми ГМКП. Верхівка серця та середня третина порожнини ЛШ іноді також є місцем ураження, в такому випадку діагностують апікальну та мезовентрикулярну форми ГМКП відповідно.

Правий шлуночок рідко буває гіпертрофованим із відповідною обструкцією вихідного тракту правого шлуночка.

Незважаючи на наявність гіпертрофії стінок серця, пацієнти з ГМКП часто безсимптомні або мають мінімальну симптоматику. Найчастіші симптоми виникають унаслідок 4 основних патофізіологічних станів: діастолічної дисфункції ЛШ, обструкції ВТ ЛШ, ішемії гіпертрофованого міокарда, аритмії різних видів [18].

Діастолічна дисфункція. Діастолічний тиск у ЛШ підвищений [23], що спричиняє підвищення тиску в лівому передсерді, легневих венах і легневих капілярах [24]. Діастолічний тиск ЛШ істотно підвищується під час навантаження, викликаючи задишку, непереносність фізичних вправ, ортопное, периферичні набряки та серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду ЛШ.

Обструкція ВТ ЛШ. Майже у третини пацієнтів із ГКМП виявляють обструкцію ВТ ЛШ у спокої, що посилюється під час фізичного навантаження. В іншій третині виникає обструкція під час навантаження, а в інших діагностують гіпертрофію ЛШ без обструкції ВТ ЛШ. Пацієнти з важкою обструкцією зазвичай мають підвищений діастолічний тиск у ЛШ і задишку під час навантаження чи навіть у спокої; в деяких розвивається серцева недостатність, синкопе під час або одразу після навантаження, що можуть бути спричинені вираженою обструкцією ВТ ЛШ зі шлуночковими аритміями чи без них [25–27].

Обструкція ВТ ЛШ при ГКМП виникає через гіпертрофію МШП у зоні ВТ ЛШ, часто до створення обструкції долучаються подовжені стулки МК, іноді обструкцію створює тільки патологія МК при незначній гіпертрофії МШП або навіть у разі нормальної товщини МШП [18].

Інші морфологічні особливості, які зумовлюють обструкцію ВТ ЛШ, – аномалії папілярних м'язів (гіпертрофія, передня і внутрішня дислокація, безпосереднє прикріплення до стулки МК) [15].

За визначенням, обструкція ВТ ЛШ – підйом тиску під час доплерографії у вихідному тракті ЛШ із градієнтом ≥ 30 мм рт. ст., що виник миттєво у спокої або впродовж фізіологічної провокації (проба Вальсальви або фізичне навантаження). Систолічний градієнт тиску ≥ 50 мм рт. ст. зазвичай вважають порогом, після якого обструкція ВТ ЛШ стає гемодинамічно значущою [15].

Біль у грудях. Пацієнти із ГКМП часто відчувають ішемічний біль у грудях, який може мати або не мати типових ознак стенокардії. Цей симптом виникає через дисбаланс між постачанням і потребою міокарда в кисні. Гіпоперфузія міокарда виникає через зменшення кровотоку за наявності інтрамуральних ходів коронарних артерій з їхньою систолічною компресією і підвищеною потребою гіпертрофованого міокарда в кисні [38].

Аритмії. Серцебиття, пресинкопе та синкопе часто спричинені нестійкою шлуночковою тахікардією, що рецидивує, та є одними з основних клінічних проявів ГКМП. Надшлуночкова та шлуночкова ектопічна екстрасистолія – поширені явища, а нестійку шлуночкову тахікардію виявляють у 20–30 % пацієнтів [28,29]. Нестійка шлуночкова тахікардія – основний фактор ризику, оскільки такі епізоди можуть призвести до фібриляції шлуночків, що є причиною РСС [28,30,31]. Синкопе також можуть бути спричинені вираженою обструкцією ВТ ЛШ. Основні механізми шлуночкових аритмій при ГКМП не відомі. Потенційні механізми включають ремоделювання шлуночків, яке пов'язане з гіпертрофією серця, інтерстиціальним фіброзом, ішемією міокарда та патологією кардіоміоцитів [30–33].

Фібриляція передсердь виникає у майже чверті пацієнтів з обструктивною ГКМП і має щорічну частоту 2–3 %. Пацієнти погано переносять цю аритмію, бо поєднання втрати передсердного внеску в наповнення

шлуночків і підвищена частота серцевих скорочень призводять до підвищення діастолічного тиску ЛШ і симптомів серцевої недостатності. Це також є основним фактором ризику тромбоемболічного інсульту [34–37]. Розмір і функції ЛП, обструкція ВТ ЛШ – основні фактори ризику ФП при ГКМП. Потенційні механізми ФП передбачають збільшення передсердь через діастолічну дисфункцію, фіброз передсердь, експресію мутагенного білка та зміну експресії генів [35].

Встановлення діагнозу. У дорослих ГКМП діагностують у разі збільшення товщини стінки ЛШ ≥ 15 мм одного або більше сегментів міокарда ЛШ за результатами будь-якої візуалізаційної методики (ТТЕ, магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ) серця), яку не можна пояснити тільки збільшеним навантаженням тиском [21]. Гіпертрофія, що виникає під час надмірних фізичних навантажень або з інших вторинних причин (гіпертонія, аортальний стеноз, фізіологічна гіпертрофія стінок серця у спортсменів), – як правило, концентрична і менша за 15 мм. Точка зрізу 15 мм, що рекомендована робочою групою Європейського кардіологічного товариства, пропонує більшу діагностичну специфічність для ГКМП [18].

Особливості, характерні для ГКМП: асиметричне поширення гіпертрофії, її вираженість, гіперскоротливість ЛШ із невеликою його порожниною, наявність обструкції ВТ ЛШ, – а також генетичне дослідження можуть допомогти в діагностиці ГКМП за наявності вторинної гіпертрофії [39,42–44]. Можливе виявлення гіпертонії чи клапанного аортального стенозу у пацієнтів з ГКМП, і диференційна діагностика може бути складною, потребувати залучення кількох методів візуалізації. У підлітків і дорослих, які активно займаються спортом, часто виявляють значущу фізіологічну гіпертрофію серця, товщина стінок ЛШ – 13–18 мм [40,41].

Зміни на ЕКГ спостерігають у більшості пацієнтів із ГКМП, зокрема в тих, хто не має або має лише легку обструкцію ВТЛШ. Найпоширеніші аномалії – гіпертрофія ЛШ, зміни сегмента ST і глибокі зубці Q, імовірно, викликані деполаризацією гіпертрофованої МШП. Також можуть бути очевидними результати ЕКГ про збільшення ЛП. Але ці зміни на ЕКГ не є характерними для фізіологічної гіпертрофії серця [42,45].

Гіпертрофія міокарда може також виникати в пацієнтів із так званими фенокопіями, що можуть імітувати ГКМП. До них належать хвороба Фабрі, хвороби накопичення глікогену, лізосомного накопичення, мітохондріальні хвороби тощо. Розпізнати фенокопію можна в пацієнтів із наявністю супутніх некардіальних фенотипів. Генетичне тестування допомагає чітко розрізнити ГКМП і стан фенокопії. Ендоміокардіальна біопсія та специфічне гістологічне дослідження можуть виявити стан фенокопії, а наявність *disarray* кардіоміоцитів свідчить про ГКМП [18].

Передопераційна діагностика і КТ-планування. Серцеву КТ виконують для окреслення контурів міокарда ЛШ, оцінювання розподілу гіпертрофії, наявності крипт і особливостей коронарної анатомії серця. Особливу увагу приділяють анатомії МК і підклапанного апарату. КТ серця дає змогу оцінити зону некрозу міокарда, що викликаний попередньою АСА, а також місце рубцювання та регрес маси ЛШ після процедури.

Дослідження кожного пацієнта на базі ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» виконують на 640-зрізовому КТ сканері (Aquilion One, Toshiba Medical Systems), використовуючи проспективну електрокардіографічну синхронізацію з модуляцією трубки, товщиною зрізу 0,5 мм, при внутрішньовенному болюсному введенні контрастної речовини (Omnipack 350, GI Helske AS, Ireland; Томогекол 350, Фармак, Україна) в об'ємі 70–100 мл зі швидкістю 5–6 мл/с і додатковим болюсним введенням 0,9 % розчину хлориду натрію в об'ємі 50 мл. Обсяг дослідження – від біфуркації трахеї до діафрагмальної поверхні серця. Параметри сканування: 100–120 кВ, 350 мА, швидкість обертання трубки – 0,35 с.

Усі дослідження передаються на робочу станцію (Vitrea Software) для оцінювання групою рентгенологів. Виконують реконструкцію з алгоритмами volume rendering (метод об'ємної візуалізації), maximum intensity projection (проекція максимальної інтенсивності), multiplanar volume reformation (мультипланарна реконструкція), curved multiplanar volume reformation (мультипланарна криволінійна реконструкція).

У кожного пацієнта вимірюють товщину переднього, передньоперетинкового, задньоперетинкового і заднього сегмента ЛШ по короткій осі. Враховуючи, що під час розширеної септальної мієктомії використовують трансартеральний доступ, початкову точку, від якої починається вимірювання товщини названих сегментів, визначають у трикамерній позиції по довгій осі на відстані 8 мм від кільця АК. Надалі вимірювання роблять із кроком 8 мм від початкової точки (базальний рівень ЛШ) до рівня папілярних м'язів (серединний рівень ЛШ) для реконструкції розподілу гіпертрофії на різних рівнях ЛШ. Також вимірюють довжину ЛШ у трикамерній позиції по довгій осі: розраховують відстань від кільця АК до верхівки ЛШ (рис. 1). Передбачувана довжина резекції під час септальної мієктомії визначається як сума кількості послідовно гіпертрофованих сегментів ЛШ, вимірних кожні 8 мм на відстані від АК. Під час хірургічного втручання результати детального аналізу КТ щодо поширеності гіпертрофії використовують як керівництво для зменшення товщини перетинки в кожному сегменті пропорційно його товщині та проведенню мієктомії.

Особливу увагу приділяють наявності крипт на різних рівнях ЛШ, що оцінюють на послідовних зрізах ЛШ по короткій осі для зменшення ризику виникнення інтраопераційного ятрогенного дефекту МШП. Крипти визначаються як одна або кілька вузьких і глибоких, виповнених кров'ю інвагінацій у компактній частині міокарда (глибина поширення в міокард – >30 % його товщини), що безпосередньо контактують із порожниною ЛШ, виявлені на реконструйованих зображеннях ЛШ по короткій осі в кінці діастоли [20].

Під час рутинного функціонального аналізу визначають наявність систолічного підтягування передньої стулки МК (SAM) до МШП, елонгацію стулок МК, розраховують масу міокарда, кінцево-діастолічний, кінцево-сistolічний об'єми ЛШ і відповідні індекси щодо площі поверхні тіла, фракцію викиду (рис. 2). Крім того, вимірюють розміри АК, передньо-задній розмір ЛП наприкінці систоли шлуночків, оцінюють анатомічні особливості МК і підклапанного апарату. В дітей додатково

розраховують кінцево-діастолічний, кінцево-сistolічний об'єми правого шлуночка та відповідні індекси.

Прокідність коронарних артерій оцінюють за системою CAD-RADS – стандартизованим методом для повідомлення результатів коронарної КТ-ангіографії для визначення тактики ведення пацієнта.

Анестезіологічна підготовка і періоперативне ведення пацієнтів. Для поліпшення діастолічної функції ЛШ, зниження СГТ на ВТ ЛШ, зменшення переднавантаження та запобігання життєво небезпечним аритміям пацієнтам з обструктивною ГМКП показане приймання бета-блокаторів. Для цього рекомендоване також зачасне призначення бета-блокаторів на амбулаторному етапі перед оперативним втручанням.

Для премедикації, з метою запобігання виникненню тривожних розладів ввечері напередодні та за 40 хв до оперативного втручання внутрішньом'язово вводять 0,5 % розчин сибазону.

Під час індукції анестезії застосовують міорелаксанти тривалої дії через пролонговану тривалість операції та чималу кількість груп м'язів, що знаходяться в місці операційної рани. Для загальної анестезії використовують постійне внутрішньовенне введення 2 % розчину пропофолу через шприцевий дозатор. За допомогою датчика BIS-моніторингу контролюють глибину наркозу та забезпечують оптимальне дозування анестетика.

Для анальгезії використовують синтетичні наркотичні анальгетики (фентаніл 0,005 % розчин). Як і під час інших кардіохірургічних втручань, рутинно контролюють інвазивний артеріальний тиск.

Враховуючи хірургічні маніпуляції безпосередньо на відкритому серці, обов'язковим є постійний моніторинг електрокардіограми, кривої інвазивного артеріального тиску та центрального венозного тиску, який здійснюється шляхом катетеризації центральної вени.

Хірургічну корекцію виконують в умовах повної гепаринізації (300 МО/кг), штучного кровообігу та помірної гіпотермії (33 °С). Припинення серцевої діяльності здійснюють за допомогою антеградної фармакохолодової кристалоїдної кардіоплегії (Sol. Custodioli). Для нейтралізації гепарину, який вводили на період штучного кровообігу, вводять розчин протаміну сульфату у співвідношенні 1:1 із наступним контролем коагулограми.

За наявності вихідної блокади правої ніжки пучка Гіса та пошкодження лівої ніжки пучка Гіса під час корекції після відновлення електричної активності серця може виникати тимчасова або постійна АВ-блокада, що зумовлює необхідність тимчасової зовнішньої кардіостимуляції.

Упродовж раннього післяопераційного періоду (3 доби) насичення бета-блокаторами шляхом постійної інфузії продовжується до переведення пацієнта на таблетовані форми препаратів (до часу екстубації).

Переведення пацієнта зі штучної вентиляції легень на самостійне дихання (через тривалість операції та масивні інфузії анестетиків і міорелаксантів) здійснюється у відділенні інтенсивної терапії з постійним моніторингом дихальних параметрів і кислотно-основних показників крові.

Трансезофагеальна ехокардіографія (ТЕЕ). Після індукції загальної анестезії перед ініціацією штучного кровообігу виконують інтраопераційну ТЕЕ для ви-

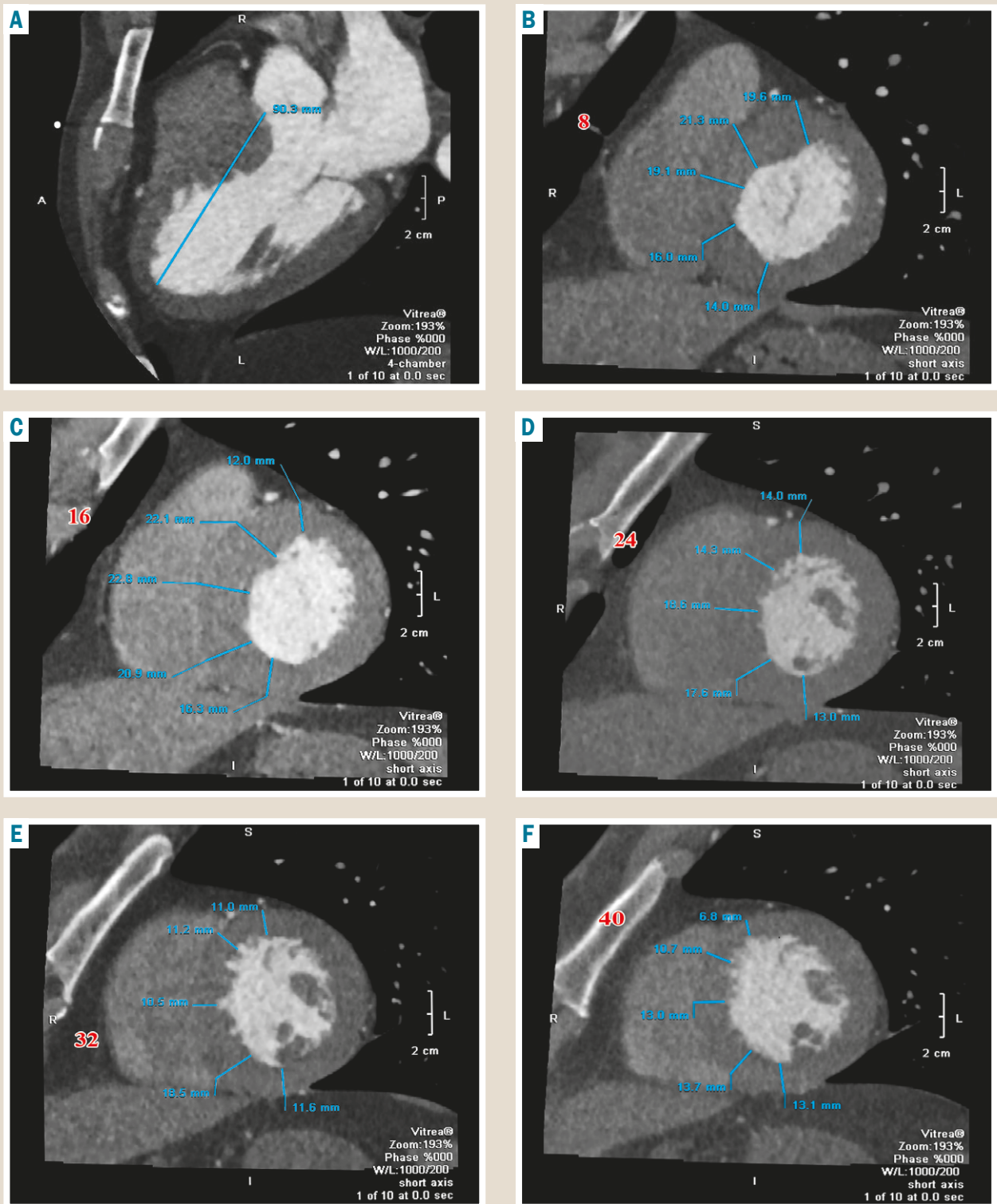


Рис. 1. Мультипланарна КТ-реконструкція (передопераційне планування), де вимірюють відстань від кільця АК до верхівки ЛШ у трикамерній позиції (А) та товщину ЛШ і МШП на відстані кожні 8 мм від кільця АК по короткій осі під час кінця діастоли в передньому, перетинковому та нижньому сегментах від базального до середнього рівня ЛШ (В–F).

значення довжини мієктомії, а також для оцінювання морфології МК і наявності асоційованих первинних аномалій МК. ТEE дає змогу прицільніше оцінити стан МК та підкляпаного апарату, що відіграє критично важливу роль у його реконструкції. Оцінювання стану МК рутинно

виконують по довгій осі на середньо-стравохідному рівні трансстравохідного УЗ-датчика на 0° , 60° , 90° і 120° для візуалізації кожного сегмента стулок МК, а також по короткій осі на глибокому трансгастральному рівні датчика для візуалізації папілярних м'язів і їхніх аномалій.

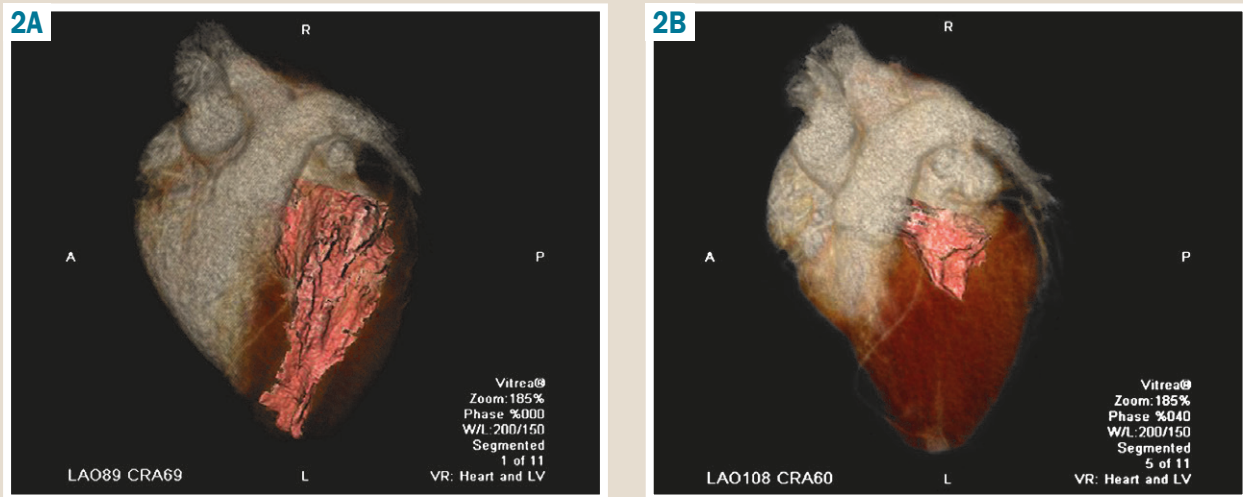


Рис. 2. Об'ємна візуалізація порожнини ЛШ у пацієнта з обструктивною формою ГКМП в діастолу (А) і в систолу (В). Виявлена систолічна облітерація порожнини ЛШ на мезовентрикулярному рівні.

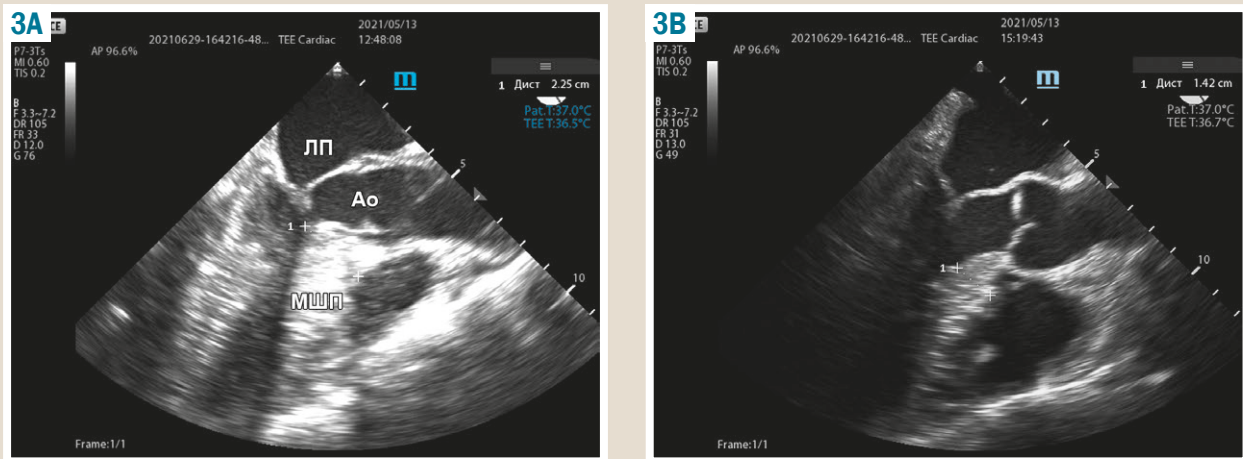


Рис. 3. TEE пацієнта з обструктивною ГКМП до корекції (товщина МШП 29 мм) (А) та після септальної мієтомії (товщина МШП 14 мм) (В).
Ао: аорта; **ЛП:** ліве передсердя; **ЛШ:** лівий шлуночок; **МШП:** міжшлуночкова перетинка.

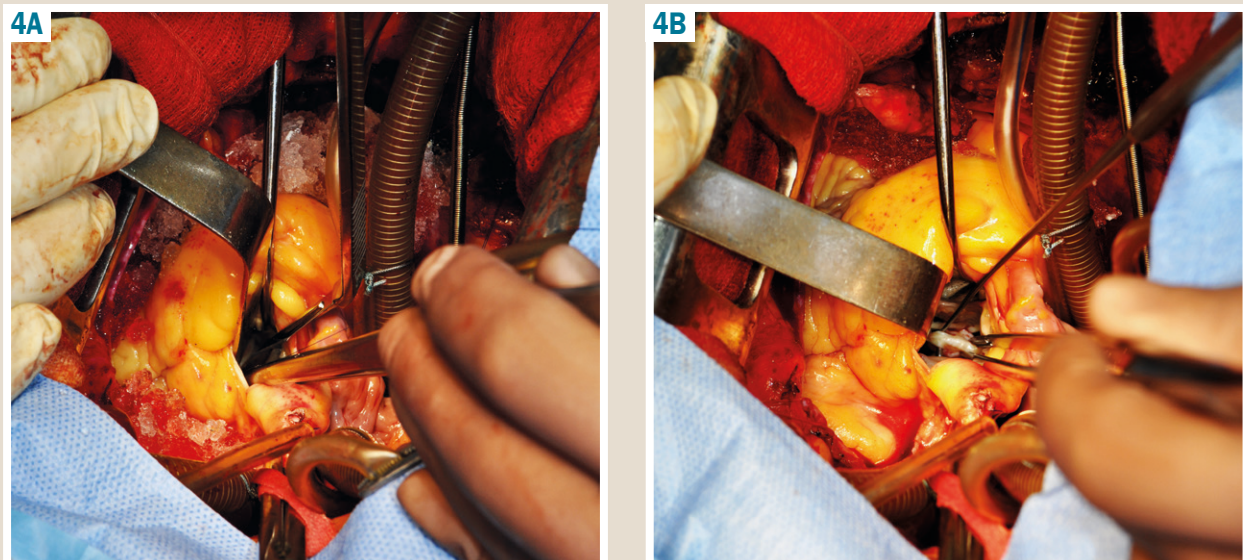


Рис. 4. Септальна мієтомія передньо-середньо-перетинкової ділянки МШП (А). Резекція аномальних хордальних прикріплень, що з'єднують передню стулку МК і папілярні м'язи ЛШ – другий етап хірургічної корекції (В).

ТЕЕ повторюють в операційній одразу після зупинки апарату штучного кровообігу для ідентифікації залишкового СГТ на ВТ ЛШ, регургітації на аортальному і мітральному клапанах, а також для виявлення можливих хірургічних ускладнень, як-от ятрогенна перфорація МШП або коронарна фістула (рис. 3).

ТЕЕ також використовують як один із методів контролю ефективності профілактики повітряної емболії для ідентифікації залишкового повітря в камерах серця після відновлення електричної активності.

Хірургічна корекція. Основними показаннями до хірургічного лікування ГМКП є наявність СГТ на ВТ ЛШ ≥ 50 мм рт. ст. у спокої та (або) під час дозованого фізичного навантаження (або протягом проби Вальсальви) та симптоми серцевої недостатності, рефрактерні до медикаментозної терапії. Однак нині ці показання розширені, включають симптоматичних пацієнтів із невисоким СГТ на ВТ ЛШ у стані спокою [15].

Хірургічна корекція ГМКП передбачає послідовність кількох обов'язкових етапів, розроблених італійським кардіохірургом, професором Paolo Ferrazzi (Монца, Італія) і доповнених професором К. В. Руденком (Київ, Україна): розширена септальна мієктомія, резекція аномальних хордальних утворень МК, мобілізація папілярних м'язів, за необхідності – плікація передньої стулки МК зі зменшенням її площі.

Септальну мієктомію (синонім – розширена мієктомія) виконують в умовах штучного кровообігу методом центральної канюляції (аорта, верхня та нижня порожнисті вени). Доступом через косу аортотомію мієктомія починається з двох поздовжніх розрізів у базальній частині МШП, на 2–3 мм нижче за середину правої коронарної стулки АК, поступово продовжуючи резекцію дистальніше, до основи папілярних м'язів (екваторіальна зона), створюючи трапецієподібний м'язовий тяж, що є ширшим у напрямку верхівки, ніж на субаортальному рівні (рис. 4А).

Пацієнтам з обструкцією ВТ ЛШ, у яких діагностована і середньошлуночкова обструкція через гіпертрофовані папілярні м'язи або м'язові пучки, виконують додаткову незначну резекцію біля основи папілярних м'язів. Після видалення серцевого м'яза (мієктомія) виконують втручання на підклапанному апараті МК. Фіброзні та м'язові структури, що з'єднують папілярні м'язи з МШП або вільною стінкою ЛШ, виявляють майже в усіх пацієнтів з обструктивною ГМКП, вони обмежують рухливість папілярних м'язів. Такі структури, що ідентифікуються лише під час операції або (зрідка) на ТЕЕ, виявлені та систематично розсічені у кожного пацієнта для покращення рухливості папілярних м'язів (мобілізація папілярних м'язів). Аномальні хордальні структури (патологічні вторинні хорди) або фіброзні тяжі між передньою стулкою МК і папілярними м'язами виявляють у більшості пацієнтів із ГМКП. Ці структури рутинно підлягали резекції, що збільшувало площу коаптації стулок МК і запобігало феномену SAM у післяопераційному періоді (рис. 4В). У випадках діастазу між місцями кріплення первинних хорд до краю стулки МК понад 5 мм ця зона потребувала плікації. Аномальне прикріплення папілярних м'язів безпосередньо до передньої стулки МК нечасто діагностують у хворих на ГМКП, і в наших пацієнтів їх резектували тільки в разі кріплення до тіла стулки.

Висновки

1. Питання діагностики та підходів до лікування ГМКП залишаються відкритими.
2. Септальна мієктомія, доповнена резекцією аномальних хордальних прикріплень, мобілізацією папілярних м'язів і плікацією передньої стулки МК, дає змогу скоригувати всі фенотипові прояви цієї патології.
3. Септальна мієктомія – безпечна й ефективна процедура, остаточний метод лікування ГМКП, що мінімізує ризик рецидиву захворювання.
4. Рутинне КТ-планування та інтраопераційна ТЕЕ дають змогу уникнути важких ятрогенних ускладнень і максимально точно виконати резекцію МШП, повністю елімінуючи обструкцію ВТ ЛШ.
5. Пожиттєва медикаментозна терапія – критично важливий компонент ведення таких пацієнтів незалежно від результатів хірургічного втручання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 28.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 07.06.2021

Відомості про авторів:

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

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

Невмержицька Л. О., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6232-4225](https://orcid.org/0000-0002-6232-4225)

Кожанов М. В., лікар-анестезіолог, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

Трегубова М. О., лікар-радіолог, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9758-0018](https://orcid.org/0000-0002-9758-0018)

Данченко П. А., старший лаборант, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2111-7510](https://orcid.org/0000-0002-2111-7510)

Information about authors:

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of Therapeutic and Coordinating Work, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Nevmerzhytska L. O., MD, PhD, Junior Researcher, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Kozhanov M. V., MD, Anesthesiologist, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Tregubova M. O., MD, Radiologist, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Danchenko P. A., Senior Laboratory Assistant, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

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

Невмержицкая Л. А., магистр, младший научный сотрудник, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.
 Кожанов М. В., врач-анестезиолог, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.
 Трегубова М. А., врач-рентгенолог, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.
 Данченко П. А., старший лаборант, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Veselka J., Anavekar N. S., Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Lancet*. 2017. Vol. 389. Issue 10075. P. 1253-1267. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31321-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31321-6)
- [2] Maron B. J., Maron M. S. Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*. 2013. Vol. 381. Issue 9862. P. 242-255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60397-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60397-3)
- [3] Alcalai R., Seidman J. G., Seidman C. E. Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy: From Bench to the Clinics. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008. Vol. 19. Issue 1. P. 104-110. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00965.x>
- [4] Seidman C. E., Seidman J. G. Identifying Sarcomere Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Personal History. *Circulation Research*. 2011. Vol. 108. Issue 6. P. 743-750. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223834>
- [5] Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective / M. J. Ackerman et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 39. Issue 12. P. 2042-2048. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01900-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01900-9)
- [6] Mutations in the Gene for Cardiac Myosin-Binding Protein C and Late-Onset Familial Hypertrophic Cardiomyopathy / H. Niimura et al. *The New England Journal of Medicine*. 1998. Vol. 338. Issue 18. P. 1248-1257. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381802>
- [7] Prevalence and Severity of "Benign" Mutations in the β -Myosin Heavy Chain, Cardiac Troponin T, and α -Tropomyosin Genes in Hypertrophic Cardiomyopathy / S. L. Van Driest et al. *Circulation*. 2002. Vol. 106. Issue 24. P. 3085-3090. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000042675.59901.14>
- [8] Landstrom A. P., Ackerman M. J. Mutation Type Is Not Clinically Useful in Predicting Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2010. Vol. 122. Issue 23. P. 2441-2450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954446>
- [9] Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy / P. Richard et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107. Issue 17. P. 2227-2232. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>
- [10] Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype Revisited After 50 Years With Cardiovascular Magnetic Resonance / M. S. Maron et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. Vol. 54. Issue 3. P. 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.006>
- [11] Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy / C. Rickers et al. *Circulation*. 2005. Vol. 112. Issue 6. P. 855-861. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507723>
- [12] Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography / J. C. Moon, N. G. Fisher, W. J. McKenna, D. J. Pennell. *Heart*. 2004. Vol. 90. Issue 6. P. 645-649. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969>
- [13] Comparison of Surgical Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation With Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy / U. S. Valeti et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 49. Issue 3. P. 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.055>
- [14] How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a Name? Dilemmas in Nomenclature Characterizing Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Hypertrophy / B. J. Maron et al. *Circulation. Cardiovascular Genetics*. 2009. Vol. 2. Issue 1. P. 81-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.788703>
- [15] 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / S. R. Ommen et al. *Circulation*. 2020. Vol. 142. Issue 25. P. e558-e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
- [16] Assessment of Permanent Dual-Chamber Pacing as a Treatment for Drug-Refractory Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. A Randomized, Double-Blind, Crossover Study (M-PATHY) / B. J. Maron et al. *Circulation*. 1999. Vol. 99. Issue 22. P. 2927-2933. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2927>
- [17] New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy / C. Semsarian, J. Ingles, M. S. Maron, B. J. Maron. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Vol. 65. Issue 12. P. 1249-1254. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
- [18] Marian A. J., Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*. 2017. Vol. 121. Issue 7. P. 749-770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
- [19] Maron B. J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 379. Issue 7. P. 655-668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575>
- [20] Prevalence and Clinical Profile of Myocardial Crypts in Hypertrophic Cardiomyopathy / M. S. Maron et al. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2012. Vol. 5. Issue 4. P. 441-447. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.972760>
- [21] 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) / Authors/Task Force members P. M. Elliott et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. Issue 39. P. 2733-2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- [22] Extent of Myocardial Infarction and Reverse Remodeling Assessed by Cardiac Magnetic Resonance in Patients With and Without Right Bundle Branch Block Following Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy / G. P. McCann et al. *The American Journal of Cardiology*. 2007. Vol. 99. Issue 4. P. 563-567. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.08.067>
- [23] Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines / S. Sen-Chowdhry, D. Jacoby, J. C. Moon, W. J. McKenna. *Nature Reviews Cardiology*. 2016. Vol. 13. Issue 11. P. 651-675. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.140>
- [24] Prognostic Implications of the Doppler Restrictive Filling Pattern in Hypertrophic Cardiomyopathy / E. Biagini et al. *The American Journal of Cardiology*. 2009. Vol. 104. Issue 12. P. 1727-1731. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.057>
- [25] Braunwald E., Aygen M. M. Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction to blood flow. Clinical, hemodynamic and angiographic studies in fourteen patients. *The American Journal of Medicine*. 1963. Vol. 35. Issue 1. P. 7-19. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(63\)90159-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(63)90159-1)
- [26] Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Out of the Shadows: Known from the Beginning but Largely Ignored ... Until Now / B. J. Maron, E. J. Rowin, M. S. Maron, E. Braunwald. *The American Journal of Medicine*. 2017. Vol. 130. Issue 2. P. 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.09.015>
- [27] Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy / M. S. Maron et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. Vol. 67. Issue 12. P. 1399-1409. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.023>
- [28] Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients / L. Monserrat et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 42. Issue 5. P. 873-879. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00827-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00827-1)
- [29] Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy / A. S. Adabag et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005. Vol. 45. Issue 5. P. 697-704. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.043>
- [30] Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients / P. M. Elliott et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000. Vol. 36. Issue 7. P. 2212-2218. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01003-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01003-2)
- [31] Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers / I. Christiaens et al. *EP Europace*. 2010. Vol. 12. Issue 3. P. 313-321. <https://doi.org/10.1093/europace/eup431>
- [32] A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) / C. O'Mahony et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. Issue 30. P. 2010-2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu439>
- [33] Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants / C. A. Nienaber et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990. Vol. 15. Issue 5. P. 948-955. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90222-b](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90222-b)
- [34] Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy / I. Olivetto et al. *Circulation*. 2001. Vol. 104. Issue 21. P. 2517-2524. <https://doi.org/10.1161/hc4601.097997>

- [35] Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation / P. Debonnaire et al. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017. Vol. 10. Issue 2. P. e004052. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004052>
- [36] Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review / O. P. Guttman et al. *Heart*. 2014. Vol. 100. Issue 6. P. 465-472. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>
- [37] Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy / M. J. Eriksson et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 39. Issue 4. P. 638-645. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01778-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01778-8)
- [38] Intramural («small vessels») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, J. K. Wolfson, S. E. Epstein, W. C. Roberts. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986. Vol. 8. Issue 3. P. 545-557. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80181-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80181-4)
- [39] Differentiating hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: An electrocardiographic and echocardiographic approach / G. Grazioli et al. *Journal of Electrocardiology*. 2016. Vol. 49. Issue 4. P. 539-544. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.03.005>
- [40] Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980-2006 / B. J. Maron et al. *Circulation*. 2009. Vol. 119. Issue 8. P. 1085-1092. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
- [41] Sudden Death in Young Competitive Athletes. Clinical, Demographic, and Pathological Profiles / B. J. Maron et al. *JAMA*. 1996. Vol. 276. Issue 3. P. 199-204. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540030033028>
- [42] Differentiating Left Ventricular Hypertrophy in Athletes from That in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy / S. Caselli et al. *The American Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 114. Issue 9. P. 1383-1389. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.070>
- [43] Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Butz et al. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011. Vol. 27. Issue 1. P. 91-100. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9665-5>
- [44] Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance / S. E. Petersen et al. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2005. Vol. 7. Issue 3. P. 551-558. <https://doi.org/10.1081/jcmr-200060631>
- [45] Comparison of Electrocardiographic Criteria for the Detection of Cardiac Abnormalities in Elite Black and White Athletes / N. Sheikh et al. *Circulation*. 2014. Vol. 129. Issue 16. P. 1637-1649. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006179>
- [9] Richard, P., Charron, P., Carrier, L., Ledeuil, C., Cheav, T., Pichereau, C., Benaiche, A., Isnard, R., Dubourg, O., Burban, M., Gueffet, J. P., Millaire, A., Desnos, M., Schwartz, K., Hainque, B., Kornajda, M., & EUROGENE Heart Failure Project. (2003). Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy. *Circulation*, 107(17), 2227-2232. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54>
- [10] Maron, M. S., Maron, B. J., Harrigan, C., Buros, J., Gibson, C. M., Olivetto, I., Biller, L., Lesser, J. R., Udelson, J. E., Manning, W. J., & Appelbaum, E. (2009). Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype Revisited After 50 Years With Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(3), 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.006>
- [11] Rickers, C., Wilke, N. M., Jerosch-Herold, M., Casey, S. A., Panse, P., Panse, N., Weil, J., Zenovich, A. G., & Maron, B. J. (2005). Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, 112(6), 855-861. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507723>
- [12] Moon, J. C., Fisher, N. G., McKenna, W. J., & Pennell, D. J. (2004). Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart*, 90(6), 645-649. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969>
- [13] Valeti, U. S., Nishimura, R. A., Holmes, D. R., Araoz, P. A., Glockner, J. F., Breen, J. F., Ommen, S. R., Gersh, B. J., Tajik, A. J., Rihal, C. S., Schaff, H. V., & Maron, B. J. (2007). Comparison of Surgical Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation With Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(3), 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.055>
- [14] Maron, B. J., Seidman, C. E., Ackerman, M. J., Towbin, J. A., Maron, M. S., Ommen, S. R., Nishimura, R. A., & Gersh, B. J. (2009). How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a Name? Dilemmas in Nomenclature Characterizing Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 2(1), 81-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.788703>
- [15] Ommen, S. R., Mital, S., Burke, M. A., Day, S. M., Deswal, A., Elliott, P., Evanovich, L. L., Hung, J., Joglar, J. A., Kantor, P., Kimmelstiel, C., Kittleson, M., Link, M. S., Maron, M. S., Martinez, M. W., Miyake, C. Y., Schaff, H. V., Semsarian, C., & Sorajja, P. (2020). 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 142(25), e558-e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
- [16] Maron, B. J., Nishimura, R. A., McKenna, W. J., Rakowski, H., Josephson, M. E., & Kieval, R. S. (1999). Assessment of Permanent Dual-Chamber Pacing as a Treatment for Drug-Refractory Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. A Randomized, Double-Blind, Crossover Study (M-PATHY). *Circulation*, 99(22), 2927-2933. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2927>
- [17] Semsarian, C., Ingles, J., Maron, M. S., & Maron, B. J. (2015). New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(12), 1249-1254. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
- [18] Marian, A. J., & Braunwald, E. (2017). Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*, 121(7), 749-770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
- [19] Maron, B. J. (2018). Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 379(7), 655-668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575>
- [20] Maron, M. S., Rowin, E. J., Lin, D., Appelbaum, E., Chan, R. H., Gibson, C. M., Lesser, J. R., Lindberg, J., Haas, T. S., Udelson, J. E., Manning, W. J., & Maron, B. J. (2012). Prevalence and Clinical Profile of Myocardial Crypts in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 5(4), 441-447. <https://doi.org/10.1161/CIR-CIMAGING.112.972760>
- [21] Authors/Task Force members, Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borgers, M. A., Borggreffe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A. A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W. J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Pieper, P. G., Pieske, B., Rapezzi, C., Rutten, F. H., Tillmanns, C., ... Watkins, H. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 35(39), 2733-2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- [22] McCann, G. P., Van Dockum, W. G., Beek, A. M., Nijveldt, R., Ten Cate, F. J., Ten Berg, J. M., & Van Rossum, A. C. (2007). Extent of Myocardial Infarction and Reverse Remodeling Assessed by Cardiac

- Magnetic Resonance in Patients With and Without Right Bundle Branch Block Following Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 99(4), 563-567. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.08.067>
- [23] Sen-Chowdhry, S., Jacoby, D., Moon, J. C., & McKenna, W. J. (2016). Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nature Reviews Cardiology*, 13(11), 651-675. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.140>
- [24] Biagini, E., Spirito, P., Rocchi, G., Ferlito, M., Rosmini, S., Lai, F., Lorenzini, M., Terzi, F., Bacchi-Reggiani, L., Boriani, G., Branzi, A., Boni, L., & Rapezzi, C. (2009). Prognostic Implications of the Doppler Restrictive Filling Pattern in Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 104(12), 1727-1731. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.057>
- [25] Braunwald, E., & Aygen, M. M. (1963). Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction to blood flow. Clinical, hemodynamic and angiographic studies in fourteen patients. *The American Journal of Medicine*, 35(1), 7-19. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(63\)90159-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(63)90159-1)
- [26] Maron, B. J., Rowin, E. J., Maron, M. S., & Braunwald, E. (2017). Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Out of the Shadows: Known from the Beginning but Largely Ignored ... Until Now. *The American Journal of Medicine*, 130(2), 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.09.015>
- [27] Maron, M. S., Rowin, E. J., Olivetto, I., Casey, S. A., Arretini, A., Tomberli, B., Garberich, R. F., Link, M. S., Chan, R., Lesser, J. R., & Maron, B. J. (2016). Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(12), 1399-1409. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.023>
- [28] Monserrat, L., Elliott, P. M., Gimeno, J. R., Sharma, S., Penas-Lado, M., & McKenna, W. J. (2003). Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(5), 873-879. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00827-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00827-1)
- [29] Adabag, A. S., Casey, S. A., Kuskowski, M. A., Zenovich, A. G., & Maron, B. J. (2005). Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(5), 697-704. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.043>
- [30] Elliott, P. M., Poloniecki, J., Dickie, S., Sharma, S., Monserrat, L., Varnava, A., Mahon, N. G., & McKenna, W. J. (2000). Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(7), 2212-2218. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01003-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01003-2)
- [31] Christiaans, I., van Engelen, K., van Langen, I. M., Birnie, E., Bonzel, G. J., Elliott, P. M., & Wilde, A. A. (2010). Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *EP Europace*, 12(3), 313-321. <https://doi.org/10.1093/europace/eup431>
- [32] O'Mahony, C., Jichi, F., Pavlou, M., Monserrat, L., Anastasakis, A., Rapezzi, C., Biagini, E., Gimeno, J. R., Limongelli, G., McKenna, W. J., Omar, R. Z., Elliott, P. M., & Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. (2014). A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European Heart Journal*, 35(30), 2010-2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu439>
- [33] Nienaber, C. A., Hiller, S., Spielmann, R. P., Geiger, M., & Kuck, K. H. (1990). Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(5), 948-955. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90222-b](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90222-b)
- [34] Olivetto, I., Cecchi, F., Casey, S. A., Dolara, A., Traverse, J. H., & Maron, B. J. (2001). Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, 104(21), 2517-2524. <https://doi.org/10.1161/hc4601.097997>
- [35] Debonnaire, P., Joyce, E., Hiemstra, Y., Mertens, B. J., Atsma, D. E., Schalij, M. J., Bax, J. J., Delgado, V., & Marsan, N. A. (2017). Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(2), Article e004052. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004052>
- [36] Guttman, O. P., Rahman, M. S., O'Mahony, C., Anastasakis, A., & Elliott, P. M. (2014). Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*, 100(6), 465-472. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304276>
- [37] Eriksson, M. J., Sonnenberg, B., Woo, A., Rakowski, P., Parker, T. G., Wigle, E. D., & Rakowski, H. (2002). Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(4), 638-645. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01778-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01778-8)
- [38] Maron, B. J., Wolfson, J. K., Epstein, S. E., & Roberts, W. C. (1986). Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 8(3), 545-557. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80181-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80181-4)
- [39] Grazioli, G., Usin, D., Trucco, E., Sanz, M., Monserrat, S., Vidal, B., Gutierrez, J., Canal, R., Brugada, J., Mont, L., & Sitges, M. (2016). Differentiating hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: An electrocardiographic and echocardiographic approach. *Journal of Electrocardiology*, 49(4), 539-544. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.03.005>
- [40] Maron, B. J., Doerer, J. J., Haas, T. S., Tierney, D. M., & Mueller, F. O. (2009). Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 119(8), 1085-1092. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
- [41] Maron, B. J., Shirani, J., Poliac, L. C., Mathenge, R., Roberts, W. C., & Mueller, F. O. (1996). Sudden Death in Young Competitive Athletes. Clinical, Demographic, and Pathological Profiles. *JAMA*, 276(3), 199-204. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540030033028>
- [42] Caselli, S., Maron, M. S., Urbano-Moral, J. A., Pandian, N. G., Maron, B. J., & Pelliccia, A. (2014). Differentiating Left Ventricular Hypertrophy in Athletes from That in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 114(9), 1383-1389. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.070>
- [43] Butz, T., van Buuren, F., Mellwig, K. P., Langer, C., Plehn, G., Meissner, A., Trappe, H. J., Horstkotte, D., & Faber, L. (2011). Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 27(1), 91-100. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9665-5>
- [44] Petersen, S. E., Selvanayagam, J. B., Francis, J. M., Myerson, S. G., Wiesmann, F., Robson, M. D., Ostman-Smith, I., Casadei, B., Watkins, H., & Neubauer, S. (2005). Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 7(3), 551-558. <https://doi.org/10.1081/jcmr-200060631>
- [45] Sheikh, N., Papadakis, M., Ghani, S., Zaidi, A., Gati, S., Adami, P. E., Carré, F., Schnell, F., Wilson, M., Avila, P., McKenna, W., & Sharma, S. (2014). Comparison of Electrocardiographic Criteria for the Detection of Cardiac Abnormalities in Elite Black and White Athletes. *Circulation*, 129(16), 1637-1649. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006179>

Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена α -аддуцина

С. А. Єрмоленко *^{A,F}, В. Ф. Орловський ^{A,D,E,F}, О. В. Орловський ^{B,D},
А. В. Жаркова ^{B,D,E}, І. О. Моїсеєнко ^{B,D}, А. В. Колногуз^B

Сумський державний 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 – вивчення впливу тiazидних діуретиків на рівень артеріального тиску (АТ) залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) української популяції для прогнозування їхньої індивідуальної ефективності.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 232 осіб: 120 пацієнтів із верифікованою АГ II стадії та 112 практично здорових осіб. Для генотипування за Gly460Trp-поліморфним локусом гена ADD1 застосовували полімеразну ланцюгову реакцію з аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Хворі отримували стандартну терапію: інгібітор АПФ раміпріл 5 мг, антагоніст кальцевих каналів амлодипін 5 мг, статин аторвастатин 20 мг, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг. Пацієнтів поділили на дві групи, зіставні за генотипуванням: I група (60 осіб) додатково отримувала індапамід ретард 1,5 мг; II група (60 осіб) – гідрохлортiazид 25 мг. Динаміку зниження АТ оцінювали кожні 4 тижні протягом 2 місяців.

Результати. 3-поміж 120 хворих на АГ гомозиготами за G алелем (GG) була 91 (75,8 %) особа, гетерозиготами (GT) – 26 (21,7 %), гомозиготами за T-алелем (TT) – 3 (2,5 %) особи; частота G-алеля у хворих на АГ становила 0,87, а T-алеля – 0,13. 98 практично здорових осіб (87,5 %) були гомозиготами за G-алелем, 13 (11,6 %) – гетерозиготами, 1 (0,9 %) особа – гомозиготою за T-алелем. Частота носіїв G- і T-алелів становила 0,93 і 0,07 відповідно. Апельний розподіл вказує на переважання носіїв G-алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 серед української популяції залежно від наявності АГ. Серед хворих носіїв T-алеля вдвічі більше, ніж серед здорових осіб. У хворих-носіїв T-алеля гіпотензивна ефективність індапаміду майже втричі вища, ніж у хворих-носіїв G-алеля. Гіпотензивний ефект гідрохлортiazиду у хворих-носіїв GT і TT генотипів удвічі вищий, ніж у хворих-носіїв GG генотипу, тобто залежав від наявності T-алеля G460T поліморфізму гена ADD1 у генотипі.

Висновки. Апельний розподіл вказує на переважання носіїв G алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 в українській популяції незалежно від наявності АГ. Серед хворих на АГ накопичення T-алеля G460T поліморфного маркера гена α -аддуцина вдвічі більше порівняно зі здоровими особами. У хворих-носіїв T-алеля визначили вдвічі вищу гіпотензивну ефективність індапаміду порівняно з гідрохлортiazидом.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, Gly460Trp поліморфізм генів, генотипування, антигіпертензивна терапія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 503-508

*E-mail:

sa.ermolenko@med.sumdu.edu.ua

The efficacy of diuretics in complex treatment of patients with hypertension according to the Gly460Trp polymorphism of the α -adducin gene

S. A. Yermolenko, V. F. Orlovskiy, O. V. Orlovskiy, A. V. Zharkova, I. O. Moiseienko, A. V. Kolnohuz

The aim of the study was to investigate the effect of thiazide diuretics on blood pressure (BP) depending on Gly460Trp ADD1 gene polymorphism in arterial hypertension (AH) patients of the Ukrainian population in order to predict their individual treatment efficacy.

Material and methods. The study included 232 persons: 120 patients with verified stage II AH and 112 healthy individuals. Restriction fragment length polymerase chain reaction (PCR-RFLP) was used to detect genotype (the Gly460Trp-polymorphic locus of the ADD1 gene). The patients received standard therapy, which included ACE inhibitor – ramipril 5 mg, calcium channel antagonist – amlodipine 5 mg, statin – atorvastatin 20 mg, acetylsalicylic acid 75 mg. The patients were randomized into two groups: group I (60 persons) additionally taking treatment with 1.5 mg of indapamide retard and group II (60 persons) – with 25 mg of hydrochlorothiazide. The dynamic reduction of blood pressure has been assessed every 4 weeks for 2 months.

Results. Among 120 patients with AH, 91 persons (75.8 %) were homozygous for the G allele (GG), 26 persons (21.7 %) – heterozygous (GT) and 3 persons (2.5 %) – homozygous for the T allele (TT), while the G allele frequency in patients with hypertension was 0.87, and the T allele – 0.13. 98 healthy individuals (87.5 %) were homozygous for the G allele, 13 individuals (11.6 %) were heterozygous, and 1 person (0.9 %) was homozygous for the T allele. The carrier frequency of the G and T alleles was 0.93 and 0.07, respectively. Allelic distribution indicated the predominance of the G allele carriers by Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene among the Ukrainian population, regardless of whether AH symptoms were present. It is noteworthy that the number of the T allele carriers was 2 times large among symptomatic patients than that among healthy individuals. In patients with the T allele, the hypotensive efficacy of indapamide was almost 3 times higher than that in patients with the G allele. The antihypertensive effect of hydrochlorothiazide in patients with the GT and TT genotypes was 2 times greater than that in the GG genotype carriers depending on the presence of the T allele G460T polymorphism of ADD1 gene in the genotype.

Key words:

hypertension, genetic polymorphism, genotyping, therapy.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 503-508

Conclusions. Allelic distribution indicates the predominance of the G allele carriers by Gly460Trp ADD1 gene polymorphism among the Ukrainian population, regardless of whether AH symptoms are present. Among patients with AH, the accumulation of the T allele G460T polymorphic marker of the α -adducin gene is 2 times more than that in healthy individuals. Patients carrying the T allele demonstrate 2 times higher hypotensive efficacy of indapamide compared with hydrochlorothiazide.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, Gly460Trp полиморфизм генов, генотипирование, антигипертензивная терапия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 503-508

Эффективность использования диуретиков в комплексном лечении больных артериальной гипертензией в зависимости от Gly460Trp полиморфизма гена α -аддуцина

С. А. Ермоленко, В. Ф. Орловский, А. В. Орловский, А. В. Жаркова, И. О. Моисеенко, А. В. Колногуз

Цель работы – изучение влияния тиазидных диуретиков на уровень артериального давления (АД) в зависимости от Gly460Trp полиморфизма гена ADD1 у больных артериальной гипертензией (АГ) украинской популяции для прогнозирования их индивидуальной эффективности.

Материалы и методы. В исследование включили 232 человека: 120 пациентов с верифицированной АГ II стадии и 112 практически здоровых лиц. Для генотипирования по Gly460Trp-полиморфному локусу гена ADD1 применяли полимеразную цепную реакцию с анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Больные получали стандартную терапию: ингибитор АПФ рамиприл 5 мг, антагонист кальциевых каналов амлодипин 5 мг, статин аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг. Пациенты разделены на две группы, равноценные по генотипированию: I группа (60 человек) дополнительно получала индапамид ретард 1,5 мг, II группа (60 человек) – гидрохлортиазид 25 мг. Динамику снижения АД оценивали каждые 4 недели в течение 2 месяцев.

Результаты. Среди 120 больных АГ гомозиготами по G аллели (GG) был 91 (75,8 %) человек, гетерозиготами (GT) – 26 (21,7 %), гомозиготами по T-аллели (TT) – 3 (2,5 %); частота G-аллеля у больных АГ составила 0,87, а T-аллеля – 0,13. 98 практически здоровых лиц (87,5 %) были гомозиготами по G-аллели, 13 (11,6 %) – гетерозиготами, 1 (0,9 %) – гомозиготой по T-аллели. Частота носителей G- и T-аллелей составила 0,93 и 0,07 соответственно. Аллельное распределение указывает на преобладание носителей G-аллеля по Gly460Trp полиморфизму гена ADD1 среди украинской популяции независимо от наличия АГ. Среди больных-носителей T-аллеля в 2 раза больше, чем среди здоровых. У больных-носителей T-аллеля гипотензивная эффективность индапамида почти в 3 раза выше, чем у больных-носителей G-аллеля. Гипотензивное действие гидрохлортиазида у больных-носителей GT и TT генотипа было в 2 раза больше, чем у больных-носителей GG генотипа, и зависело от наличия T-аллеля G460T полиморфизма гена ADD1 в генотипе.

Выводы. Аллельное распределение указывает на преобладание носителей G-аллеля по Gly460Trp полиморфизму гена ADD1 в украинской популяции независимо от наличия АГ. Среди больных АГ накопление T-аллеля G460T полиморфного маркера гена α -аддуцина в 2 раза больше по сравнению со здоровыми. У больных-носителей T-аллеля отмечена в 2 раза высшая гипотензивная эффективность индапамида по сравнению с гидрохлортиазидом.

Актуальність вивчення артеріальної гіпертензії (АГ) визначається високим рівнем смертності та інвалідації в світі без тенденції до зниження [1]. За даними українських учених, 51 % міського населення України мають встановлену АГ, із них лікуються тільки 32 %, а належного контролю артеріального тиску (АТ) досягають лише 16 % [2].

У терапії АГ діуретики входять до складу 5 основних класів антигіпертензивних препаратів [1]. Нині в Україні у складі комбінованої антигіпертензивної терапії найчастіше використовують тиазидні діуретики – гідрохлортиазид або індапамід [3].

Тиазидні діуретики – сечогінні препарати середньої сили, механізм їхньої дії полягає у зменшенні екскреції кальцію, підвищенні концентрації натрію в дистальному відділі нефрону, підвищуючи виділення калію, а також мають помірний натрійуретичний і діуретичний ефекти з тривалою дією [4–8]. Класичний представник цієї групи – гідрохлортиазид, який, блокуючи карбоангідразу, знижує реабсорбцію іонів натрію на рівні кортикального сегмента петлі Генле, не впливаючи на ділянку, що проходить у мозковому шарі нирки [9].

Індапамід – сульфонамідний діуретик, фармакологічно споріднений із тиазидними діуретиками, механізм дії якого полягає у блокуванні реабсорбції натрію в кортикальному сегменті нирок, що підвищує його екскрецію та діурез. Індапамід забезпечує зниження скоротливої

здатності гладких м'язів судин шляхом змін трансмембранного обміну іонів (передусім кальцію), стимуляцію синтезу простагландину PGE2 та простагліну PGI2, котрі забезпечують вазодилатацію та поліпшення реологічних властивостей крові [9,10].

Емпіричне призначення діуретиків потребує до 3 місяців на визначення індивідуальної чутливості та клінічної ефективності препаратів. Використання даних щодо фармакогенетики діуретиків дає змогу індивідуалізувати їх призначення без втрати часу. Останнім часом вивчають участь генів, які регулюють роботу певних ниркових механізмів і структур, зокрема досліджують Gly460Trp поліморфізм гена α -аддуцина (ADD1) [11–14]. Ген α -аддуцина входить у першу десятку часто досліджуваних поліморфізмів щодо ризику розвитку АГ у різних популяціях [15,16,20]. Виявлено суттєвіше зниження АТ у результаті тривалого приймання тиазидних діуретиків в осіб із поліморфізмом Gly460Trp гена ADD1 [17,18], що дало змогу вивчити ефективність нового гіпотензивного препарату (ростафуроксину) [19].

Мета роботи

Вивчити вплив тиазидних діуретиків на рівень АТ залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 у хворих на АГ української популяції для прогнозування їхньої індивідуальної ефективності.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 232 особи української популяції (125 чоловіків і 107 жінок; середній вік $[\pm SD]$ – $55,68 \pm 10,86$ року). Основна група – 120 пацієнтів (52 чоловіки та 68 жінок; середній вік $[\pm SD]$ – $53,48 \pm 11,67$ року) з верифікованим діагнозом АГ II стадії згідно з уніфікованим клінічним протоколом щодо артеріальної гіпертензії (наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384, Державний експертний центр МОЗ України, Асоціація кардіологів України. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова, перегляд 2016 р.) [2] та Європейської асоціації кардіологів (2018) [1], які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичних відділеннях Сумської центральної районної клінічної лікарні та КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР протягом 2018–2019 р. Усі хворі надали письмову згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних.

Критерії виключення з групи дослідження: наявність симптоматичної АГ, вагітність і період лактації, діагностовані гострі інфекційні захворювання, загострення хронічних інфекційних хвороб, наявність новоутворень, психічних розладів і захворювань нервової системи, системних захворювань сполучної тканини, гострих порушень мозкового кровообігу в анамнезі (до 3 місяців); відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Група порівняння – 112 практично здорових осіб (73 чоловіки і 39 жінок; середній вік $[\pm SD]$ – $57,89 \pm 10,05$ року).

Визначення Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) за методикою виробника. ДНК виділяли із 50 мкл цільної венозної крові за стандартним протоколом виробника, використовуючи набір для виділення ДНК NeoPrep100DNA_Blood (Neogene). На етапі ампліфікації використовували реакційну суміш такого складу: 5 мкл FastDigest Green Buffer (10X) (Thermo Scientific™, USA), 0,5 мкл dNTP Mix (містить 10 mM кожного дезоксирибонуклеотиду) (Thermo Scientific™, USA), 0,75 U DreamTaq DNA Polymerase (5 U/мкл) (Thermo Scientific™, USA), 0,1 мкл кожного праймера, деіонізована вода до загального об'єму 25 мкл. Після цього додавали 2 мкл розчину ДНК. Ампліфікацію виконали за допомогою Thermocycler GeneAmp PCR System 2700 (Thermo Fisher Scientific, USA).

На етапі рестрикції реакційна суміш складалася з 0,8 мкл CutSmart Buffer (New England BioLabs), 0,2 мкл Sau96I (New England BioLabs), деіонізованої води до загального об'єму 2 мкл. Зразки інкубували в термостаті за температури 37 °C протягом 20 год.

Генотипування здійснили за допомогою горизонтального електрофорезу (10V/cm) у 2,5 % агарозному гелі з додаванням етидію броміду (10 мг/мл). Дискримінацію генотипів виконали, використовуючи транслюмінатор («Биоком», РФ). Протокол дослідження укладений відповідно до положень Гельсінської декларації, погоджений комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1 від 08.04.2017 р.).

Усі хворі отримували стандартну терапію: інгібітор АПФ раміприл 5–10 мг, антагоніст кальцієвих каналів амлодипін 5 мг, статин аторвастатин 20 мг, ацетилсалі-

цилова кислота 75 мг. Пацієнтів поділили на дві групи: I група (60 осіб) отримувала індапамід ретард у добовій дозі 1,5 мг, II (60 осіб) – гідрохлортіазид у добовій дозі 25 мг. Динаміку зниження АТ оцінювали кожні 4 тижні, період спостереження – 8 тижнів.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали, використовуючи методи біостатистики, що реалізовані в пакеті програм IBM SPSS Statistics 21. Під час дослідження використовували статистичні методи для непараметричних показників, оскільки кількісні показники не відповідали нормальному розподілу; дані наведено як медіани з інтерквартильним розмахом (25 і 75 процентиля). Для порівняння двох незалежних груп за одним кількісним показником використовували метод Манна–Вітні (p). Зв'язок вважали статистично значущим при $p < 0,05$. Частотний розподіл алелів, генотипів та інші категоріальні змінні порівнювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона.

Результати

З-поміж 120 хворих на АГ гомозиготами за G алелем (GG) була 91 (75,8 %) особа, гетерозиготами (GT) – 26 (21,7 %), гомозиготами за T алелем (TT) – 3 (2,5 %); частота G-алеля у хворих на АГ становила 0,87, T-алеля – 0,13. У групі порівняння 98 (87,5 %) осіб були гомозиготами за G-алелем, 13 осіб (11,6 %) – гетерозиготами, 1 (0,9 %) особа – гомозиготами за T-алелем. Частота носіїв G і T алелів – 0,93 та 0,07 відповідно (табл. 1).

Отже, алельний розподіл вказує на переважання носіїв G алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 серед обстежених пацієнтів незалежно від наявності АГ. Визначили, що з-поміж хворих носіїв T-алеля вдвічі більше, ніж серед здорових ($p = 0,03$). За показником рівноваги Харді–Вайнберга розподіл алелів за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 серед хворих на АГ і здорових в обстеженій популяції не відрізняється (0,494 vs 0,452 відповідно).

Для порівняння ефективності лікування тіазидними діуретиками залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 хворих поділили на 2 групи. У I групі – 60 осіб: 45 із генотипом GG, 13 із генотипом GT, двоє із генотипом TT. У II групі також 60 осіб: 46 із генотипом GG, 13 із генотипом GT, одна особа з генотипом TT. Такі дані свідчать про аналогічний розподіл генотипів поліморфізму, який вивчали, у групах дослідження.

За даними, що наведені в таблиці 2, гіпотензивний ефект ідапаміду у хворих-носіїв GT і TT генотипу у 2,9 раза вищий, ніж у хворих-носіїв GG генотипу (рівень середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) у носіїв GG генотипу знизився на 13 мм рт. ст., а в носіїв GT та TT генотипу – на 37,7 мм рт. ст.). Подібну закономірність спостерігали за даними середньодобового діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у хворих-носіїв GT і TT генотипу – у 2,6 раза більший, ніж у хворих-носіїв GG генотипу ($\Delta 13,8$ мм рт. ст. vs $\Delta 36,6$ мм рт. ст. відповідно), $p = 0,001$. Результати аналізу показали: у хворих-носіїв T-алеля гіпотензивна ефективність індапаміду майже втричі вища, ніж у хворих-носіїв G-алеля.

За даними таблиці 3, гіпотензивний ефект гідрохлортіазиду (II група) у хворих на АГ носіїв GT і TT

Таблиця 1. Частота генотипів і розподіл алелів за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 у здорових і хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	GG генотип		GT+TT генотип		G алель		T алель		PHWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Хворі на АГ (n = 120)	91	75,8	29	24,2	224	87,5	32	12,5	0,494
Група порівняння (n = 112)	98	87,5	14	12,5	209	93,3	15	6,7	0,452
p	0,070		0,030		0,002		0,033		

n: кількість пацієнтів; p: порівняно зі здоровими, PHWE, p: значення рівноваги Харді-Вайнберга, що стосується алельного розподілу.

Таблиця 2. Показники артеріального тиску залежно від G460T поліморфізму гена ADD1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які отримували індапамід (група I)

Генотипи	CAT до лікування (мм рт. ст.)	CAT після лікування (мм рт. ст.)	p	ДАТ до лікування (мм рт. ст.)	ДАТ після лікування (мм рт. ст.)	p
GG, n = 45	164,2 (162,2–166,8) Δ13,0	147,4 (142,0–151,0)	<0,001	103,8 (101,6–105,3) Δ13,8	90,0 (86,9–93,9)	<0,001
GT + TT, n = 15	174,5 (166,6–176,4) Δ37,7	136,8 (124,5–138,3)	0,001	105,0 (102,3–106,8) Δ36,6	68,4 (65,0–76,8)	0,001

n: кількість пацієнтів; p: різниця між показниками у групах дослідження до та після лікування (p < 0,05); Δ: величина зміни показника у групі дослідження до та після лікування.

Таблиця 3. Показники артеріального тиску залежно від G460T поліморфізму гена ADD1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які отримували гідрохлортиазид (група II)

Генотипи	CAT до лікування (мм рт. ст.)	CAT після лікування (мм рт. ст.)	p	ДАТ до лікування (мм рт. ст.)	ДАТ після лікування (мм рт. ст.)	p
GG, n = 46	164,3 (162,3–168,8) Δ14,3	150,0 (145,0–152,6)	<0,001	104,6 (103,1–106,4) Δ17,3	87,3 (82,8–90,0)	<0,001
GT + TT, n = 14	170,7 (170,3–172,6) Δ30,70	140,0 (38,8–142,7)	0,001	103,45 (102,4–105,0) Δ25,05	78,4 (78,1–79,6)	0,001

n: кількість пацієнтів; p: різниця між показниками у групах дослідження до та після лікування (p < 0,05); Δ: величина зміни показника у групі дослідження до та після лікування.

генотипу був удвічі більшим, ніж у хворих-носіїв GG генотипу (рівень середньодобового САТ у носіїв GG генотипу знизився на 14,3 мм рт. ст., а в носіїв GT- та TT-генотипу – на 30,7 мм рт. ст.); рівні середньодобового ДАТ знизилися в 1,4 раза та становили Δ25 мм рт. ст. vs 17,3 мм рт. ст. відповідно, p = 0,001. Отже, гіпотензивна дія гідрохлортиазиду також залежала від наявності Т-алеля G460T поліморфізму гена ADD1 у генотипі хворих, але його гіпотензивна ефективність поступається ефективності індапаміду.

Обговорення

За відомостями фахової літератури, в пацієнтів з АГ різних етнічних груп зниження АТ на тлі лікування тiazидними діуретиками пов'язане з загальним функціональним поліморфізмом Gly460Trp гена α-аддуцина [17,18,20], що поклато початок розроблення нового класу антигіпертензивних препаратів [19]. Але в окремих дослідженнях не визначили асоціацію Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 із розвитком АГ у пацієнтів з есенціальною АГ, зокрема в жителів Індії [21], Кореї [22], Японії [23], Сполучених Штатів Америки [24].

У дослідженні, яке виконали, встановлено: в пацієнтів з АГ після лікування тiazидними та тiazидоподібними діуретиками відбулося зниження рівня середньодобового АТ. У носіїв GT- і TT-генотипів зниження АТ було у 2,2 раза вираженішим порівняно з носіями GG-генотипу. Визначили вірогідну залежність гіпотензивної терапії індапамідом від наявності у генотипі хворих Т-алеля поліморфного генотипу гена α-аддуцина. Так, зниження рівня середньодобового САТ у пацієнтів з АГ, носіїв Т-алеля, I групи було майже в 1,5 раза вираженішим

порівняно з показниками відповідних хворих II групи, а зниження рівня середньодобового ДАТ виявилось майже вдвічі ефективнішим. Крім того, 85 % пацієнтів I групи досягли цільових рівнів САТ і ДАТ.

Отже, можна стверджувати, що наявність у генотипі хворих на АГ Т-алеля G460T поліморфізму гена ADD1 – показання для пріоритетного використання тiazидоподібних діуретиків, як-от індапаміду. Визначення Gly460Trp поліморфізму гена α-аддуцина у хворих на АГ із виявленням поліморфного Т-алеля дає можливість із самого початку лікування прогнозувати оптимальну терапевтичну ефективність без втрати часу на клінічний підбір антигіпертензивного препарату, а також є першим кроком до персоналізованого підходу в лікуванні АГ. На нашу думку, це зумовлює доцільність включення поліморфізму, який вивчили, в «фармакогенетичний паспорт» хворого на АГ, адже нині визначення генотипу – доступне лабораторне дослідження, що виконується тільки один раз.

Висновки

1. Серед української популяції алельний розподіл вказує на переважання носіїв G-алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена α-аддуцина (ADD1) незалежно від наявності артеріальної гіпертензії.
2. Хворі на артеріальну гіпертензію мають вірогідно більше накопичення Т-алеля G460T поліморфного маркера гена α-аддуцина порівняно з групою порівняння.
3. Терапія індапамідом сприяє зниженню середньодобового АТ у всіх хворих і досягненню цільових значень АТ через 8 тижнів лікування в носіїв Т-алеля гена α-аддуцина порівняно з носійством G-алеля.

4. Серед обстежених пацієнтів з АГ II стадії виявили 30 % носіїв Т-аллеля, в яких встановили майже вдвічі вищу гіпотензивну ефективність індапаміду порівняно з гідрохлортиазидом (зниження рівня середньодобового САТ у I групі на 37,7 мм рт. ст., ДАТ – на 36,6 мм рт. ст., у II групі – зниження на 30,7 мм рт. ст. і 25,05 мм рт. ст. відповідно).

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні роботи з визначення генотипу хворих на АГ для прогнозування індивідуальної ефективності гіпотензивних препаратів і створення «фармакогенетичного паспорта» цих пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2021

Відомості про авторів:

Єрмоленко С. А., аспірант каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0295-9613](https://orcid.org/0000-0003-0295-9613)

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5951-5047](https://orcid.org/0000-0002-5951-5047)

Орловський О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7679-2858](https://orcid.org/0000-0001-7679-2858)

Жаркова А. В., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1679-359X](https://orcid.org/0000-0002-1679-359X)

Моисеєнко І. О., канд. мед. наук, старший викладач каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1851-4598](https://orcid.org/0000-0003-1851-4598)

Колногуз А. В., студент V курсу, Медичний інститут, Сумський державний університет, Україна.

Information about the authors:

Yermolenko S. A., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Orlovskiy V. F., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine with a course of Dermatovenereology, Sumy State University, Ukraine.

Orlovskiy O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Zharkova A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine with a course of Dermatovenereology, Sumy State University, Ukraine.

Moiseienko I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Kolnohuz A. V., 5th-year student of the Medical Institute, Sumy State University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Єрмоленко С. А., аспірант каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

Орловський О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

Жаркова А. В., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

Моисеєнко І. О., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. внутренней медицины, Сумский государственный университет, Украина.

Колногуз А. В., студент V курса, Медицинский институт, Сумский государственный университет, Украина.

Список літератури

- [1] (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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. *European Heart Journal*. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [2] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12#Text>
- [3] Жарінова В. Ю., Шаповаленко І. С., Войнаровська Г. П. Прогностичне значення основних факторів кардіоваскулярного ризику у людей з ішемічною хворобою серця віком понад 60 років. *Сімейна медицина*. 2018. № 4. С. 70-73. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2018.161073>
- [4] Матюха Л. Ф. Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження. *Український медичний часопис*. 2016. № 2. С. 33-36.
- [5] Орлова Я. А., Курлыкина Н. В., Середина Е. М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в терапии артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 11. С. 84-94. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.2653>
- [6] Контролируемая монотерапия диуретиками у больных артериальной гипертензией: эффективность и метаболическая безопасность / А. А. Семенкин, и др. *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 9. С. 59-64. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688959-64>
- [7] Cameron A. C., Lang N. N., Touyz R. M. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs*. 2016. Vol. 76. Issue 16. P. 1529-1550. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0642-8>
- [8] A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: A UK perspective / R. J. McNally et al. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 85. Issue 12. P. 2707-2713. <https://doi.org/10.1111/bcp.14109>
- [9] Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis / G. C. Roush et al. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018. Vol. 20. Issue 10. P. 1507-1515. <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
- [10] Asil S., Atalar E. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan tüm diüretikler aynı değildir. *Türk Kardiyoloji Demeği Arşivi*. 2017. Vol. 45. Issue 1. P. 94-101. <https://doi.org/10.5543/tkda.2016.93137>
- [11] Dubovyk Ye. I., Harbuzova V. Yu., Ataman A. V. (2016). G-1639A but Not C1173T VKORC1 Gene Polymorphism Is Related to Ischemic Stroke and Its Various Risk Factors in Ukrainian Population. *BioMed Research International*. Vol. 2016. P. 1298198. <https://doi.org/10.1155/2016/1298198>
- [12] Personalized Therapy of Hypertension: the Past and the Future / P. Manunta et al. *Current Hypertension Reports*. 2016. Vol. 18. Issue 3. P. 24. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0632-y>
- [13] Дроботя Н. В., Арутюнян Л. В., Пирожено А. А. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии. *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. № 5. С. 26-30.
- [14] Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh et al. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016. Vol. 38. Issue 3. P. 268-277. <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1116543>
- [15] Wei L. K., Au A., Teh L. K., Lye H. S. Recent Advances in the Genetics of Hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology* / ed. M. S. Islam. Springer, Cham, 2016. Vol. 956. P. 561-581. https://doi.org/10.1007/5584_2016_75
- [16] Cooper-DeHoff R. M., Johnson J. A. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. Vol. 12. Issue 2. P. 110-122. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.176>
- [17] Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights / G. H. Oliveira-Paula, S. C. Pereira, J. E. Tanus-Santos, R. Lacchini. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2019. Vol. 12. P. 341-359. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- [18] Alpha Adducin (ADD1) Gene Polymorphism and New Onset of Diabetes Under the Influence of Selective Antihypertensive Therapy in Essential Hypertension / S. Gupta et al. *Current Hypertension Reviews*. 2019. Vol. 15. Issue 2. P. 123-134. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180731111453>

- [19] Adducin- and Ouabain-Related Gene Variants Predict the Antihypertensive Activity of Rostafuroxin, Part 2: Clinical Studies / C. Lanzani et al. *Science Translational Medicine*. 2010. Vol. 2. Issue 59. P. 59ra87. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001814>
- [20] Zhang J. R., Hu W. N., Li C. Y. A Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiology Research and Practice*. 2019. Vol. 2019. P. 7135604. <https://doi.org/10.1155/2019/7135604>
- [21] Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: A meta-analysis on hypertension risk / P. Ramu et al. *Indian Journal of Human Genetics*. 2010. Vol. 16. Issue 1. P. 8-15. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.64938>
- [22] Alpha-Adducin Gly460Trp Polymorphism and Essential Hypertension in Korea / M. H. Shin et al. *Journal of Korean Medical Science*. 2004. Vol. 19. Issue 6. P. 812-814. <https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.6.812>
- [23] No Association Between α -Adducin 460 Polymorphism and Essential Hypertension in a Japanese Population / K. Ishikawa et al. *American Journal of Hypertension*. 1998. Vol. 11. Issue 4. P. 502-506. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00486-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00486-X)
- [24] Larson N., Hutchinson R., Boerwinkle E. Lack of Association of 3 Functional Gene Variants With Hypertension in African Americans. *Hypertension*. 2000. Vol. 35. Issue 6. P. 1297-1300. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.6.1297>
- References**
- [1] 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., Ruijlo, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [2] Ministry of Health of Ukraine. (2012, May 24). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii [On Approval and implementation of the technical medical documents on standardizing the management of arterial hypertension (No. 384)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
- [3] Zharinova, V. Yu., Shapovalenko, I. S., & Voynarovskaya, G. P. (2018). Prognostychnye znachennia osnovnykh faktoriv kardiovaskuliarnoho ryzyku u liudei z ishemichnoi khvoroboiu sertsia vikom ponad 60 rokiu [Prognostic significance of the main cardiovascular risk factors in people with ischemic heart disease over 60 years of age]. *Simeina medytsyna*, (4), 70-73. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2018.161073> [in Ukrainian].
- [4] Matyukha, L. F. (2016). Zastosuvannia diuretykiv u patsientiv iz arterialnoiu hipertenziieiu: perspektivy y obmezhennia [The use of diuretics in patients with arterial hypertension: perspectives and limitations]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (2), 33-36. [in Ukrainian].
- [5] Orlova, Ya. A., Kurlykina, N. V., & Seredenina, E. M. (2019). Tiazidnye i tiazidopodobnye diuretyki v terapii arterial'noi gipertenzii [Thiazide and Thiazide-Like Diuretics in Therapy of Arterial Hypertension]. *Kardiologiya*, 59(11), 84-94. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.2653> [in Russian].
- [6] Semenkin, A. A., Zhivilova, L. A., Nechaeva, G. I., Chindareva, O. I., Loginova, E. N., & Pritykina T. V. (2016). Kontroliruemaya monoterapiya diuretikami u bol'nykh arterial'noi gipertoniei: effektivnost' i metabolicheskaya bezopasnost' [Controlled diuretic monotherapy in hypertensive patients: Efficiency and metabolic safety]. *Terapevticheskii arkhiv*, 88(9), 59-64. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688959-64> [in Russian].
- [7] Cameron, A. C., Lang, N. N., & Touyz, R. M. (2016). Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs*, 76(16), 1529-1550. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0642-8>
- [8] McNally, R. J., Morselli, F., Farukh, B., Chowienzyk, P. J., & Faconti, L. (2019). A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: A UK perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(12), 2707-2713. <https://doi.org/10.1111/bcp.14109>
- [9] Roush, G. C., Abdelfattah, R., Song, S., Ernst, M. E., Sica, D. A., & Kostis, J. B. (2018). Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*, 20(10), 1507-1515. <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
- [10] Asil, S., & Atalar, E. (2017). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan tüm diüretikler aynı değildir. *Türk Kardiyoloji Demeği Arşivi*, 45(1), 94-101. <https://doi.org/10.5543/tkda.2016.93137>
- [11] Dubovyk, Ye. I., Harbuzova, V. Yu., & Ataman, A. V. (2016). G-1639A but Not C1173T VKORC1 Gene Polymorphism Is Related to Ischemic Stroke and Its Various Risk Factors in Ukrainian Population. *BioMed Research International*. 2016, Article 1298198. <https://doi.org/10.1155/2016/1298198>
- [12] Manunta, P., Ferrandi, M., Cusi, D., Ferrari, P., Staessen, J., & Bianchi, G. (2016). Personalized Therapy of Hypertension: the Past and the Future. *Current Hypertension Reports*, 18(3), Article 24. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0632-y>
- [13] Drobotya, N. V., Arutyunyan, L. V., & Pirozhenko, A. A. (2017). Rol' opredeleniya geneticheskogo polimorfizma v patogeneze arterial'noi gipertenzii s tsel'yu individualizatsii medikamentoznoi terapii [The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy]. *Consilium Medicum*, 19(5), 26-30. [in Russian].
- [14] Singh, M., Singh, A. K., Pandey, P., Chandra, S., Singh, K. A., & Gambhir, I. S. (2016). Molecular genetics of essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 38(3), 268-277. <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1116543>
- [15] Wei, L. K., Au, A., Teh, L. K., & Lye, H. S. (2016). Recent Advances in the Genetics of Hypertension. In M. S. Islam (Ed.). *Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 956, pp. 561-581). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2016_75
- [16] Cooper-DeHoff, R. M., & Johnson, J. A. (2016). Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nature Reviews Nephrology*, 12(2), 110-122. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.176>
- [17] Oliveira-Paula, G. H., Pereira, S. C., Tanus-Santos, J. E., & Lacchini, R. (2019). Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 341-359. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- [18] Gupta, S., Jhawar, V., Agarwal, B. K., Roy, P., & Saini, V. (2019). Alpha Adducin (ADD1) Gene Polymorphism and New Onset of Diabetes Under the Influence of Selective Antihypertensive Therapy in Essential Hypertension. *Current Hypertension Reviews*, 15(2), 123-134. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180731111453>
- [19] Lanzani, C., Citterio, L., Glorioso, N., Manunta, P., Tripodi, G., Salvi, E., Carpin, S. D., Ferrandi, M., Messaggio, E., Staessen, J. A., Cusi, D., Macciardi, F., Argiolas, G., Valentini, G., Ferrari, P., & Bianchi, G. (2010). Adducin- and Ouabain-Related Gene Variants Predict the Antihypertensive Activity of Rostafuroxin, Part 2: Clinical Studies. *Science Translational Medicine*, 2(59), Article 59ra87. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001814>
- [20] Zhang, J. R., Hu, W. N., & Li, C. Y. (2019). A Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiology Research and Practice*, 2019, Article 7135604. <https://doi.org/10.1155/2019/7135604>
- [21] Ramu, P., Umamaheswaran, G., Shewade, D. G., Swaminathan, R. P., Balachander, J., & Adithan, C. (2010). Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: A meta-analysis on hypertension risk. *Indian Journal of Human Genetics*, 16(1), 8-15. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.64938>
- [22] Shin, M. H., Chung, E. K., Kim, H. N., Park, K. S., Nam, H. S., Kweon, S. S., & Choi, J. S. (2004). Alpha-Adducin Gly460Trp Polymorphism and Essential Hypertension in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 19(6), 812-814. <https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.6.812>
- [23] Ishikawa, K., Katsuya, T., Sato, N., Nakata, Y., Takami, S., Takiuchi, S., Fu, Y., Higaki, J., & Ogihara, T. (1998). No Association Between α -Adducin 460 Polymorphism and Essential Hypertension in a Japanese Population. *American Journal of Hypertension*, 11(4), 502-506. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00486-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00486-X)
- [24] Larson, N., Hutchinson, R., & Boerwinkle, E. (2000). Lack of Association of 3 Functional Gene Variants With Hypertension in African Americans. *Hypertension*, 35(6), 1297-1300. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.6.1297>

Толерантність до фізичного навантаження при артеріальній гіпертензії в дітей шкільного віку залежно від маси тіла

Ю. В. Марушко^{id} A,E,F, Н. Г. Костинська^{id} *B,C,D, Т. В. Гищак^{id} B,E

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 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

Артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння – важливі проблеми в дітей шкільного віку. У клінічній практиці ці захворювання часто поєднуються та погіршують якість життя, тому вивчення показників толерантності до фізичного навантаження має важливе науково-практичне значення.

Мета роботи – визначити стан толерантності до фізичного навантаження в дітей шкільного віку, які хворі на стабільну АГ, залежно від маси тіла.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 95 дітей віком від 9 до 18 років, яких поділили на чотири групи: перша – 18 пацієнтів із нормальними артеріальним тиском (АТ) і масою тіла; друга – 39 хворих на стабільну АГ із нормальною масою тіла; третя – 20 дітей із нормальним АТ та ожирінням; четверта – 18 осіб зі стабільною АГ та ожирінням. Толерантність до фізичного навантаження вивчали під час велоергометрії за протоколом PWC 170, оцінювали показник максимального поглинання кисню міокардом – $V_{O_{2peak}}$ («золотий стандарт» визначення толерантності).

Результати. У результаті дослідження встановили, що в дітей із поєднанням первинної АГ та ожиріння клінічна картина стану характеризується вірогідно частішою наявністю скарг на запаморочення, біль у ділянці серця, головний біль і втрату свідомості. Сумарний показник бальної оцінки скарг у групі поєднаної патології первинної АГ та ожиріння становив $5,8 \pm 1,9$ бала; це вірогідно більше ($p < 0,01$), ніж у дітей із первинною АГ або ожирінням. При первинній АГ та ожирінні визначили зниження показника $V_{O_{2peak}}$, найбільш виражене в разі поєднання цих станів (до $26,4 \pm 6,7$ мл/хв/кг у хлопців і до $22,7 \pm 3,6$ мл/хв/кг у дівчат), що вказує на істотне зниження толерантності до фізичного навантаження.

Висновки. Поєднання первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) та ожиріння в підлітків суттєво погіршує їхній клінічний стан і вірогідно знижує толерантність до фізичного навантаження порівняно з ПАГ або ожирінням.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, ожиріння, велоергометрія, толерантність до фізичного навантаження, $V_{O_{2peak}}$, діти шкільного віку.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 509-515

*E-mail: nkostinskaya8@gmail.com

Exercise tolerance in school-age children with hypertension based on body weight

Yu. V. Marushko, N. H. Kostynska, T. V. Hyschak

Hypertension and obesity are important problems among adolescents. In clinical practice, these diseases are often combined and worsen the quality of life, so the study on indicators of tolerance to exercise is of great scientific and practical importance.

The aim. To determine the state of tolerance to physical activity among school-age children with stable hypertension depending on body weight.

Materials and methods. The study involved 95 children aged from 9 to 18 years who were divided into four groups: the first – 18 patients with normal blood pressure and body weight; the second – 39 with stable hypertension and normal body weight; the third – 20 with normal blood pressure and obesity; the fourth – 18 children with stable hypertension and obesity. Exercise tolerance was examined during cycling ergometry according to the PWC 170 protocol; the maximum myocardial oxygen uptake index – $V_{O_{2peak}}$ (the “gold standard” for determining tolerance) was evaluated.

Results. According to the study results, among children with a combination of primary hypertension and obesity, the clinical picture of the condition is characterized by significantly more frequent complaints of dizziness, heart pain, headache and loss of consciousness. The total score of complaints was 5.8 ± 1.9 points in the combined pathology of primary hypertension and obesity group, which is significantly higher ($P < 0.01$) than that among children with primary hypertension or obesity. In primary hypertension and obesity, there is a decrease in $V_{O_{2peak}}$, which is most pronounced in the combination of these conditions (up to 26.4 ± 6.7 ml/min/kg among boys and up to 22.7 ± 3.6 ml/min/kg among girls) indicating a significant decrease in exercise tolerance.

Conclusions. It has been proven that the combined pathology of primary arterial hypertension and obesity among adolescents greatly worsens the clinical condition of children and significantly reduces exercise tolerance more pronounced than in primary arterial hypertension or obesity.

Key words:

arterial hypertension, obesity, bicycle ergometry, tolerance to physical activity, $V_{O_{2peak}}$, school-age children.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 509-515

Толерантность к физической нагрузке при артериальной гипертензии у детей школьного возраста в зависимости от массы тела

Ю. В. Марушко, Н. Г. Костинская, Т. В. Гищак

Артериальная гипертензия и ожирение являются важными проблемами у детей школьного возраста. В клинической практике эти заболевания часто сочетаются и ухудшают качество жизни, поэтому изучение показателей толерантности к физической нагрузке имеет важное научно-практическое значение.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, ожирение, велоэргометрия, толерантность к физической нагрузке, $V_{O_{2peak}}$ дети школьного возраста.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 509-515

Цель работы – определить состояние толерантности к физической нагрузке у детей школьного возраста, больных стабильной АГ, в зависимости от массы тела.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 95 детей в возрасте от 9 до 18 лет, которых поделили на 4 группы: первая – 18 пациентов с нормальными артериальным давлением и массой тела; вторая – 39 больных стабильной АГ с нормальной массой тела; третья – 20 детей с нормальным артериальным давлением (АД) и ожирением; четвертая – 18 детей со стабильной АГ и ожирением. Толерантность к физической нагрузке изучали в ходе велоэргометрии по протоколу PWC 170, оценивали показатель максимального поглощения кислорода миокардом – $V_{O_{2peak}}$ («золотой стандарт» определения толерантности).

Результаты. В результате исследования установлено, что у детей с сочетанием первичной АГ и ожирения клиническая картина состояния характеризуется достоверно более частым наличием жалоб на головокружение, боль в области сердца, головную боль и потерю сознания. Суммарный показатель балльной оценки жалоб в группе сочетанной патологии первичной АГ и ожирения составил $5,8 \pm 1,9$ балла, что достоверно больше ($p < 0,01$), чем у детей с первичной АГ или ожирением. При первичной АГ и ожирении отмечено снижение показателя $V_{O_{2peak}}$, которое наиболее выражено при сочетании этих состояний (до $26,4 \pm 6,7$ мл/мин/кг у мальчиков и до $22,7 \pm 3,6$ мл/мин/кг у девочек), что указывает на значительное снижение толерантности к физической нагрузке.

Выводы. Сочетание первичной артериальной гипертензии (ПАГ) и ожирения у подростков значительно ухудшает клиническое состояние детей и достоверно снижает толерантность к физической нагрузке, чем при ПАГ или ожирении.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань в Україні та світі, важлива медико-соціальна проблема в дітей шкільного віку. Так, у США підвищення артеріального тиску (АТ) виявляють у 14 % школярів. В Україні, за даними різних авторів, поширеність цього захворювання становить від 1 % до 14 %, серед школярів – 12–18 %, а серед хлопців-підлітків – 25,1 % [1–4].

Ожиріння та надмірна маса тіла (МТ) – також важлива медико-соціальна проблема. Невпинне зростання поширеності цих патологій ставить багато запитань перед науковцями та лікарями всього світу. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), поширеність ожиріння збільшилася з 4 % (1975 р.) до 18 % (2016 р.) [5]. Майже 500 млн дорослих і 124 млн дітей у світі хворіють на ожиріння. У різних країнах поширеність надмірної МТ та ожиріння становить 7–45 % [6–9]. Рівень реєстрації ожиріння в Україні недостатній – 1,3 %, тому автори порушують питання щодо гіподіагностики цього захворювання лікарями-практиками [10,11].

Відомо, що поєднання АГ й ожиріння погіршує перебіг кожного із захворювань, суттєво впливає на якість життя [12,13]. Коморбідність АГ та ожиріння підвищує ймовірність низки патологічних станів та ускладнень: цукровий діабет 2 типу, апное уві сні, кардіоваскулярні ризики [14–16]. Нині статистичних даних щодо поширеності поєднання АГ й ожиріння в дітей майже немає.

АГ діагностують частіше у людей з ожирінням, ніж у людей з нормальною МТ [17,18]. Відомо, що зменшення ваги тіла знижує показники АТ у дорослих і дітей [19,20]. Доведена роль АГ у матері під час вагітності у формуванні поєданого перебігу АГ та ожиріння у дітей 10–18-річного віку [21]. У разі підвищення індексу маси тіла (ІМТ) при АГ збільшується глибина й частота порушень функції ендотелію (у пробах ендотеліюзалежної та ендотеліюнезалежної вазодилатації), які тісно корелюють із порушеннями ліпідного спектра крові, вуглеводного обміну [22].

Один із критеріїв якості життя, що істотно погіршується при поєданому перебігу АГ та ожиріння, – толерантність до фізичного навантаження. Для цього широко використовують велоергометрію (ВЕМ) за різними методиками. У фаховій літературі є відомості щодо визначення толерантності до фізичного навантаження в дітей з АГ або ожирінням, однак робіт, що присвячені

поєднаній патології (АГ та ожиріння), обмаль, а методику визначення $V_{O_{2peak}}$ (за сучасними уявленнями, “золотого стандарту” оцінювання толерантності до фізичного навантаження) за допомогою ВЕМ не використовували. Такі дані вкрай необхідні для розроблення методів корекції зміненої толерантності та можуть бути додатковим критерієм ефективності лікувальних заходів.

Отже, враховуючи, що АГ часто перебігає в поєднанні з ожирінням, актуальним є визначення толерантності до фізичного навантаження в таких хворих із використанням сучасних методик.

Мета роботи

Дослідити стан толерантності до фізичного навантаження в дітей шкільного віку, які хворі на стабільну АГ, залежно від МТ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 95 дітей віком від 9 до 18 років (44 хлопці та 51 дівчина).

Дітей поділили на 4 групи: перша включала 18 пацієнтів із нормальним артеріальним тиском (АТ) і нормальною МТ (контрольна група); друга – 39 хворих на стабільну АГ із нормальною МТ; третя – 20 осіб із нормальним АТ та ожирінням; четверта – 18 осіб зі стабільною АГ та ожирінням.

Критерії залучення у групи дослідження – вік 9–18 років, первинні ожиріння, артеріальна гіпертензія та поєднання цих захворювань, відсутність гострих респіраторних захворювань і приймання кардіотрофічних препаратів протягом останнього місяця, згода на обстеження.

Критерії виключення з дослідження – надмірна МТ, вторинні форми ожиріння, ендокринні захворювання (гіпотиреоз, гіпокортицизм, псевдогіпотиреоз, дефіцит гормону росту), генетичні синдроми (Прадера–Віллі, Когана, Карпентера тощо), вроджені вади розвитку, захворювання нирок і наднирників, органічні захворювання головного мозку, ДЦП, вторинні АГ, а також серцева недостатність, аритмії, запальні захворювання тканин серця, аневризми аорти, дихальна недостатність, психічні розлади пацієнта, які унеможливають співпрацю з ним.

Стабільну АГ діагностували за сучасними рекомендаціями – настановою Європейського товариства з гіпертонії щодо лікування високого кров'яного тиску в дітей і підлітків [23].

Діагноз стабільної АГ встановлювали при значеннях офісного АТ, що становлять більше або дорівнюють 95 перцентилю для певного зросту та статі (триразове вимірювання), та індексі часу гіпертензії понад 50 % за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ).

Отже, в дослідження залучили дітей із первинною стабільною артеріальною гіпертензією (далі – АГ).

Для оцінювання скарг розробили анкету, яку заповнювали діти та їхні батьки перед здійсненням інших діагностичних процедур. Анкета включала пункти про наявність скарг на запаморочення, біль у ділянці серця, головний біль і втрату свідомості. Пункти про частоту виникнення давали змогу оцінити кожну скаргу від 0 (відсутність) до 4 (максимально) балів: 1 – рідше ніж кілька разів на місяць, 2 – кілька разів на місяць, 3 – кілька разів на тиждень, 4 – кожного дня. Для статистичного аналізу використовували сумарний показник (Σ), який включав бальну оцінку всіх скарг.

Поділ дітей за МТ виконали за допомогою ІМТ і нормативів перцентилів ІМТ Центру контролю і профілактики захворювань (CDC) для діагностування надмірної МТ або ожиріння в дітей і підлітків. Нормальною вважали МТ, якщо ІМТ ≥ 10 перцентилі та < 85 . Ожиріння діагностували, якщо ІМТ ≥ 95 перцентилі [24].

Для оцінювання толерантності до фізичного навантаження всім дітям виконали пробу з дозованим фізичним навантаженням (велоергометричний комплекс Кардіолаб Вело з застосуванням велоергометра Kettel). Напередодні здійснення проби діти перебували у звичному для них режимі фізичної активності та не отримували препарати, що можуть впливати на толерантність до фізичного навантаження.

Під час ВЕМ використовували протокол сходиноквого дозування навантаження. Безперервно виконували запис ЕКГ у стандартних відведеннях, щохвилини вимірювали АТ. Критерії дострокового припинення тесту – будь-які скарги пацієнта, досягнення ЧСС 170 ударів за хвилину, систолічний АТ понад 250 мм рт. ст. Головна змінна дослідження – відносне споживання кисню міокардом при досягненні частоти пульсу 170 ударів за хвилину ($V_{O_{2peak}}$). Цей показник є «золотим стандартом» оцінювання аеробної ємності та серцевої функції [25,26]. Результат менше ніж 38,4 мл/хв/кг для хлопців і 31,0 мл/хв/кг для дівчат оцінювали як «незадовільно» і «дуже незадовільно», вище за ці показники – «задовільно», «добре», «відмінно» [27].

Опрацювання результатів виконали за допомогою програми MedStat. Перевірку розподілу показників на нормальність здійснили за допомогою критерію Шапіро–Вілка, з'ясували, що закон розподілу для всіх груп не відрізнявся від нормального. Результати дослідження наведені як середнє значення (\bar{x}) та середньоквадратичне відхилення (SD). Для порівняння середніх значень у чотирьох незалежних групах використали однофакторний дисперсійний аналіз, постеріорні порівняння виконали за критерієм Шеффе [18]. Для якісних ознак розраховували частоту (%) та її 95 % вірогідний інтервал (95 % ВІ). Для порівняння

якісних ознак у чотирьох групах використали критерій χ^2 -квадрат, постеріорні порівняння виконали, застосувавши поправку Бонферроні [28]. Критичний рівень значущості (p) для перевірки статистичних гіпотез під час порівняння груп – $p < 0,05$.

Дослідження здійснили відповідно до міжнародних принципів виконання клінічних досліджень GCP, GLP, протокол затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 127 від 2 грудня 2019 р.). На здійснення дослідження отримали інформовану згоду батьків/опікунів дітей (текст затверджено на тому самому засіданні комісії з питань біоетичної експертизи).

Результати

Переважає більшість дітей із поєднаною патологією АГ та ожирінням мала скарги на запаморочення – 15 (83,3 %) випадків. Біль у ділянці серця визначили у 12 (66,7 %) дітей, на головний біль частіше ніж раз на тиждень скаржилися 7 (38,9 %) осіб. Втрата свідомості на тлі фізичного навантаження за останній рік зафіксована в 9 (50 %) хворих.

При нормальному АТ та ожирінні скарги на запаморочення були у 12 (60 %) дітей, на біль у ділянці серця – у 8 (40 %), на головний біль частіше ніж раз на тиждень – у 6 (30 %) пацієнтів. Втрата свідомості за останній рік зареєстрована у 3 (15 %) осіб.

Серед дітей з АГ і нормальною МТ запаморочення виникало у 20 (51,3 %), біль у ділянці серця – у 13 (33,3 %), головний біль частіше ніж раз на тиждень – 10 (25,6 %) хворих. Втрата свідомості за останній рік була у 2 (5,1 %) пацієнтів.

3-поміж дітей із нормальними АТ і МТ запаморочення виникало в 1 (5,6 %) випадку, біль у ділянці серця – у 3 (16,7 %), головний біль – у 4 (22,2 %), втрата свідомості не зафіксована.

Під час аналізу сумарної бальної оцінки скарг найвищий показник був у групі поєднаної патології АГ та ожиріння та становив $5,8 \pm 1,9$ бала; у групі дітей з АГ та нормальною МТ – $2,9 \pm 1,4$ бала; в пацієнтів із нормальним АТ та ожирінням – $3,4 \pm 1,4$ бала, у групі контролю цей показник становив $0,44 \pm 0,60$ бала.

У результаті статистичного аналізу (однофакторний дисперсійний аналіз, постеріорні порівняння виконані за критерієм Шеффе) сумарної бальної оцінки скарг (рис. 1) виявили відмінність між групою дітей з АГ і нормальною МТ (2 група) та групою з АГ та ожирінням (4 група) ($p < 0,01$), а також між групою осіб із нормальним АТ та ожирінням (3 група) та групою з АГ та ожирінням (4 група) ($p < 0,01$).

Сумарна бальна оцінка скарг у першій групі статистично вірогідно нижча, ніж у 2, 3 і 4 групах ($p < 0,01$).

Показники ІМТ та АТ обстежених наведені в таблиці 1. Для порівняння груп дослідження використали однофакторний дисперсійний аналіз, постеріорні порівняння виконали за критерієм Шеффе.

Отже, результати відповідають критеріям залучення в наше дослідження пацієнтів з АТ та ожирінням. У разі розвитку АГ ІЧГ САТ становив у середньому 73–79 %, що підтверджувало діагноз стабільної АГ. За наявності ожиріння ІМТ у середньому становив 27,5–27,9 кг/м².

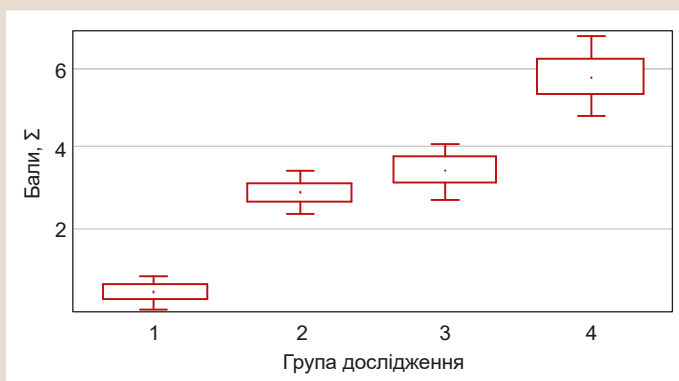


Рис. 1. Сумарна бальна оцінка скаргу у пацієнтів (запаморочення, біль у ділянці серця, головний біль і втрата свідомості), бали.

1: група дітей із нормальними АГ і МТ; 2: група з АГ і нормальною МТ; 3: група з ожирінням і нормальним АГ; 4: група з ожирінням та АГ; наведено стандартну похибку і 95 % ВІ частоти.

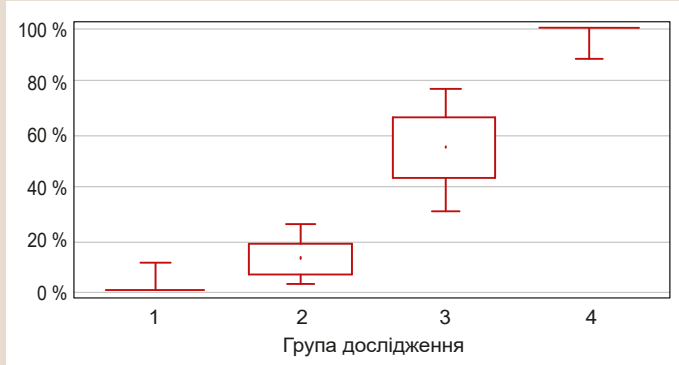


Рис. 2. Частота результату, що нижчий за «задовільний», для дітей за V_{O2peak} .

1: група з нормальною МТ і нормальним АГ; 2: група з АГ і нормальною МТ; 3: група з ожирінням і нормальним АГ; 4: група з ожирінням та АГ; наведено стандартну похибку і 95 % ВІ частоти.

Таблиця 1. Середні показники ІМТ, офісного АТ та індексу часу гіпертензії, $\bar{X} \pm SD$

Показник, одиниці вимірювання	Нормальна МТ		Ожиріння	
	Нормальний АТ	АГ	Нормальний АТ	АГ
ІМТ, кг/м ²	20,0 ± 2,0 ^{3,4} (n = 18)	21,8 ± 1,6 ^{3,4} (n = 39)	27,9 ± 2,2 (n = 20)	27,5 ± 2,1 (n = 18)
Систолічний АТ офісний, мм рт. ст.	113,4 ± 4,6 ^{2,4}	130,0 ± 6,3	112,0 ± 5,7 ^{2,4}	134,0 ± 5,7
ІЧГ САТ, %	12,6 ± 4,1 ^{2,4}	79,9 ± 11,0	14,5 ± 4,1 ^{2,4}	73,7 ± 14,5

ІЧГ САТ: індекс часу гіпертензії систолічного АТ; ¹: відмінність від групи нормальної МТ і нормального АТ статистично значуща, p < 0,01; ²: відмінність від групи нормальної МТ та АГ статистично вірогідна, p < 0,05; ³: відмінність від групи ожиріння та нормального АТ статистично значуща, p < 0,01; ⁴: відмінність від групи ожиріння та АГ статистично вірогідна, p < 0,01.

Таблиця 2. Середній показник V_{O2peak} залежно від МТ та АТ, $\pm SD$, мл/хв/кг

Стать	Нормальна МТ		Ожиріння	
	Нормальний АТ	АГ	Нормальний АТ	АГ
Хлопці	69,5 ± 10,9 ^{2,3,4} (n = 8)	58,4 ± 10,4 ^{1,3,4} (n = 17)	43,9 ± 9,8 ^{1,2,4} (n = 10)	26,4 ± 6,7 ^{1,2,3} (n = 9)
Дівчата	52,6 ± 9,0 ^{2,3,4} (n = 10)	41,3 ± 10,6 ^{1,4} (n = 22)	33,0 ± 9,3 ¹ (n = 10)	22,7 ± 3,6 ^{1,2} (n = 9)

Для порівняння використано однофакторний дисперсійний аналіз, постеріорні порівняння виконали за критерієм Шеффе; ¹: відмінність від групи нормальної МТ та нормального АТ статистично значуща, p < 0,05; ²: відмінність від групи нормальної МТ та АГ статистично вірогідна, p < 0,05; ³: відмінність від групи ожиріння та нормального АТ статистично значуща, p < 0,05; ⁴: відмінність від групи ожиріння та АГ статистично вірогідна, p < 0,05; кількість дітей у групах достатня для вирішення поставлених завдань на рівні значущості p < 0,001.

У всіх обстежених за допомогою велоергометрії обчислювали середній показник пікового споживання кисню – V_{O2peak} .

За даними, що наведені в таблиці 2, АГ та ожиріння суттєво впливають на показники толерантності до фізичного навантаження. Для кожного з цих захворювань характерні вірогідно менші значення V_{O2peak} порівняно з контрольною групою. Але в дітей із поєднанням цих захворювань V_{O2peak} найнижчі – 26,4 ± 6,7 мл/хв/кг у хлопців (p < 0,05) і 22,7 ± 3,6 мл/хв/кг – у дівчат (p < 0,05).

Визначили однакові тенденції щодо зменшення показника V_{O2peak} у хлопців і дівчат. Але середні значення V_{O2peak} у дівчат дещо нижчі, ніж у хлопців. Ця різниця не є статистично значущою у групах пацієнтів.

Проаналізували частоту «незадовільного» та «дуже незадовільного» стану толерантності до фізичного навантаження у дітей залежно від МТ та АТ. Використовували сумарний показник незадовільної толерантності («незадовільний» + «дуже незадовільний»). Дані наведені на рис. 2.

Отже, визначивши стан толерантності до фізичного навантаження, встановили зростання (p < 0,05) частоти результату, що нижчий за «задовільний», у групі ожиріння та нормального АТ до 55 % порівняно з групою з нормальною МТ і нормальним АТ (0 %) та групою нормальної МТ та АГ (12,8 %). У разі коморбідності АГ та ожиріння в усіх пацієнтів зафіксували «незадовільний» і «дуже незадовільний» стан толерантності до фізичного навантаження.

Обговорення

Результати дослідження показали, що наявність стабільної АГ, ожиріння й, особливо, їхнього поєднання негативно впливає на пікове споживання кисню міокардом. Загалом це свідчить про знижену толерантність до фізичного навантаження.

В окремих дослідженнях описано стан толерантності до фізичного навантаження в дорослих і дітей при «ізолюваних» АГ та ожирінні. Так, Р. Н. Кільдебєкова і співавт. вивчали толерантність до фізичного навантаження в 92 дорослих пацієнтів – група зі стабільною АГ із нормальною МТ і група зі стабільною АГ і надмірною МТ. Толерантність до фізичного навантаження визначали за допомогою ВЕМ. Вивчали суб'єктивні відчуття пацієнтів (самопочуття, активність, настрої), АТ і динаміку толерантності до фізичного навантаження під впливом розробленої авторами програми фізичної реабілітації. Показник V_{O2peak} не вивчали [29].

Коротких С. М. і співавт. визначали толерантність до фізичного навантаження у 120 дітей віком 14–17 років з ожирінням і нормальною МТ. Толерантність до фізичного навантаження визначали за допомогою тредміл-тесту. Головні змінні дослідження – систолічний АТ і частота серцевих скорочень на тлі навантаження. Автори встановили зниження толерантності до фізичного навантаження в дітей з ожирінням. Однак пацієнтам не виконували ВЕМ, показник V_{O2peak} не вивчали [30].

У попередньому дослідженні [31] виявили, що при первинній АГ у дітей 10–17 років відбувається зниження функціональних резервів міокарда, визначили

підвищене та неекономне витрачання цих резервів під час фізичного навантаження. Результати отримали завдяки визначенню індексу ефективності роботи серця та відносного максимального споживання кисню, але в дослідженні не залучали дітей з ожирінням, показник $V_{O_{2peak}}$ не вивчали.

Drinkard B. et al. [32] довели: за наявності ожиріння толерантність до фізичного навантаження нижча, ніж у людей того самого віку з нормальною МТ. У дослідженні взяли участь 141 дитина віком 12–17 років з ІМТ ≥ 95 перцентилу та 48 дітей із нормальною МТ. Для визначення стану толерантності до фізичного навантаження всім обстеженим виконали ВЕМ. Крім інших показників, вивчали $V_{O_{2peak}}$. У пацієнтів з ожирінням цей показник становив $35,3 \pm 6,4$ мл/хв/кг, у дітей із нормальною МТ – $46,8 \pm 7,9$ мл/хв/кг ($p < 0,001$). Однак діти з АГ не були стратифіковані в окремі групи, хоча автори зазначили, що такі пацієнти брали участь у дослідженні.

Результати нашого дослідження показали, що при коморбідності АГ та ожиріння стан толерантності до фізичного навантаження знижується вірогідно сильніше, ніж за наявності одного із цих захворювань. Це узгоджується з результатами дослідження Я. В. Гірша і співавт. [33]. У їхньому дослідженні взяли участь 118 пацієнтів 11–17 років із первинно виявленою АГ, яких поділили на 5 груп (1 – діти з АГ, 2 – діти з АГ та ожирінням 1 ст., 3 – діти з АГ та ожирінням 2 ст., 4 – діти з АГ та метаболічним синдромом, 5 – контрольна). Визначаючи толерантність до фізичного навантаження, порівнювали результати тредміл-тесту та велоергометрії для оптимізації діагностичних можливостей. З'ясували, що пацієнти з поєднанням АГ та ожиріння навантаження на тредміл-тесті переносять краще, а результати, на думку авторів, є більш інформативними. Однак показник $V_{O_{2peak}}$ у дослідженні не визначали.

Отже, наші дослідження показали, що в дітей з АГ та ожирінням відбувається погіршення толерантності до фізичного навантаження. Найбільше виражені ці зміни при поєднаній патології – АГ та ожиріння. Результати свідчать про необхідність розроблення нових та удосконалення чинних програм поліпшення толерантності до фізичного навантаження в дітей зі стабільною АГ, враховуючи МТ.

Висновки

1. У дітей із поєднанням первинної АГ та ожиріння вірогідно частіше реєстрували скарги на запаморочення, біль у ділянці серця, головний біль і втрату свідомості. Сумарний показник бальної оцінки скарг у групі поєднаної патології первинної АГ та ожиріння становив $5,8 \pm 1,9$ бала; це вірогідно більше ($p < 0,01$), ніж у дітей із первинною АГ або ожирінням.

2. При первинній АГ та ожирінні відбувається зниження показника $V_{O_{2peak}}$, найбільш виражене в разі поєднання цих станів (до $26,4 \pm 6,7$ мл/хв/кг у хлопців і до $22,7 \pm 3,6$ мл/хв/кг у дівчат), що вказує на істотне зниження толерантності до фізичного навантаження.

Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні наявних і розробленні нових методів покращення толерантності до фізичного навантаження в дітей шкільного віку, які хворі на артеріальну гіпертензію та ожиріння.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2021

Відомості про авторів:

Марушко Ю. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8066-9369](https://orcid.org/0000-0001-8066-9369)

Костинська Н. Г., PhD-аспірант каф. педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1922-3381](https://orcid.org/0000-0002-1922-3381)

Гишак Т. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7920-7914](https://orcid.org/0000-0002-7920-7914)

Information about authors:

Marushko Yu. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kostynska N. H., MD, PhD-student of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine.

Hyshchak T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Марушко Ю. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии последилового образования, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Костинская Н. Г., PhD-аспирант каф. педиатрии последилового образования, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Гишак Т. В., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии последилового образования, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України / В. Г. Майданик та ін. *Міжнародний журнал педиатрії, акушерства та гинекології*. 2013. Т. 3. № 1. С. 33-39. URL : <http://ijpog.org/downloads/4/5.pdf>
- [2] Недельська Є. В. Клініко-математична модель для прогнозування ефективності проведення фізичної реабілітації у підлітків з артеріальною гіпертензією. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 3. С. 22-26. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.3.71.2016.76260>
- [3] Коренев Н. М., Бессонова И. Н. Состояние почечного кровотока и эндотелиальная функция почек у подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией. *Перинатология и педиатрия*. 2014. № 2. С. 80-84.
- [4] Марушко Ю. В., Гишак Т. В. Корекція астенонервотичних проявів у дітей з первинною артеріальною гіпертензією на фоні прийому препарату Ноофен. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 3. С. 33-39.
- [5] Obesidad: ¿Factor de riesgo o enfermedad? / C. Aguilera et al. *Revista medica de Chile*. 2019. Vol. 147. Issue 4. P. 470-474. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000400470>
- [6] Forno E., Celedón J. C. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 17. Issue 2. P. 123-130. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000339>
- [7] American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines Formedical Care of Patients with Obesity / W. T. Garvey et al. *Endocrine Practice*. 2016. Vol. 22. Suppl. 3. P. 1-203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
- [8] New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age / A. Saari et al. *Annals of Medicine*. 2011. Vol. 43. Issue 3. P. 235-248. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.515603>

- [9] Chooi Y. C., Din C., Magkos F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*. Vol. 92. P. 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- [10] Мисюра К. В. К вопросу о различиях в массе тела городского населения, посещающего поликлинические учреждения. *Научный результат. Серия: медицина и фармацевтика*. 2015. Т. 1. № 1. С. 75-80.
- [11] Зелінська Н. Б., Руденко Н. Г., Крушинська З. Г. Хвороби ендокринної системи в дітей України у 2017 році: показники поширеності й захворюваності та їх динаміка. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2018. № 2. С. 5-15. <http://doi.org/10.30978/DE2018-2-5>
- [12] Клініко-інструментальні та морфологічні паралелі при поєднанні хронічного гастродуоденіту й первинної артеріальної гіпертензії в дітей / Ю. В. Марушко та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2020. Т. 22. № 3. С. 350-355. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204918>
- [13] Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension / Yu. Marushko et al. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2020. Vol. 22. Issue 4. P. 291-296. <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2020.100433>
- [14] Нетяженко В. З., Баженова Н. М. Вплив ожиріння на стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Сімейна медицина*. 2020. № 4. С. 56-62.
- [15] Ризик виникнення хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію / В. С. Джуряк та ін. *Сімейна медицина*. 2017. № 2. С. 51-54.
- [16] Ковальова О. Н., Сітіна І. В. Особливості параметрів добового моніторингу артеріального тиску у хворих із коморбідністю ожиріння та гіпертонічної хвороби. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 5. С. 21-25.
- [17] Гишак Т. В., Марушко Ю. В. Фази адаптації у дітей із первинною артеріальною гіпертензією. *Sovremennaya pediatriya*. 2016. Т. 7. № 79. С. 88-93. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.79.88>
- [18] Марушко Ю. В., Гишак Т. В. Аналіз і перспективи нових клінічних рекомендацій ААР (2017) скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків. *Sovremennaya pediatriya*. 2018. Т. 4. № 92. С. 27-39. <https://doi.org/10.15574/SP.2018.92.27>
- [19] Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J. T. Flynn et al. *Pediatrics*. 2017. Vol. 140. Issue 3. P. e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
- [20] Швець Н. В. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з остеоартрозом, у пацієнтів з ожирінням, оптимізація лікувальної тактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2016. 23 с.
- [21] Кожокар С. В., Мэтрэгуна Н. Г., Бикир-Тхоряк Л. И. Перинатальное программирование артериальной гипертензии и ожирения у детей. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2019. Т. 4. № 100. С. 24-32. <https://doi.org/10.15574/SP.2019.100.24>
- [22] Коренев М. М., Богмат Л. Ф., Носова О. М. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в підлітків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2014. № 2. С. 79-80.
- [23] 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / E. Lurbe et al. *Journal of Hypertension*. 2016. Vol. 34. Issue 10. P. 1887-1920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
- [24] Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / D. M. Styne et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 102. Issue 3. P. 709-757. <https://doi.org/10.1210/nc.2016-2573>
- [25] Massin M. M. The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014. Vol. 107. Issue 5. P. 319-327. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.04.004>
- [26] Maximal oxygen consumption and oxygen uptake efficiency in adolescent males / S. Sheridan et al. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2021. Vol. 19. Issue 2. P. 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2020.11.001>
- [27] Тавровська Т. В. Велозометрія. Санкт-Петербург, 2007. 134 с.
- [28] Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) / В. Г. Гур'янов та ін. Київ: Вістка, 2018. 208 с.
- [29] Кильдебекова Р. Н., Дмитриев А. В., Низамов А. К. Отдаленные эффекты влияния физических упражнений на сердечно-сосудистую систему больных артериальной гипертензией. *Медицина*. 2016. № 3. С. 90-96.
- [30] Коротких С. М., Волынкина Е. А., Шумская О. Д. Некоторые аспекты пищевого поведения и физической работоспособности у подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 9. № 2. С. 105-107. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-105-107>
- [31] Марушко Ю. В., Гишак Т. В. Особливості функціональних резервів серцево-судинної системи за результатами велоергометрії у дітей з первинною артеріальною гіпертензією і дефіцитом магнію та корекція виявлених порушень. *Sovremennaya pediatriya*. 2017. Т. 1. № 81. С. 92-98. <https://doi.org/10.15574/sp.2017.81.92>
- [32] Oxygen-Uptake Efficiency Slope as a Determinant of Fitness in Overweight Adolescents / B. Drinkard et al. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007. Vol. 39. Issue 10. P. 1811-1816. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31812e52b3>
- [33] Роль и место велоэргометрии и тредмил-теста в оценке функционального состояния пациентов-подростков с артериальной гипертензией и различной массой тела / Я. В. Гириш, В. В. Мещеряков, Т. М. Сомова, О. А. Велиева. *Медицина и образование в Сибири*. 2014. № 5. С. 28.

References

- [1] Maydannik, V. G., Haytovych, N. V., Pavlyshyn, G. A., Ivanko, A. G., Nechytaylo, Yu. N., & Ocheretko, V. V. (2013). Poshyrenist nadlyshkovoї masy tila ta pidvyshchenno артеріального тиску серед школярів різних регіонів України [Prevalence of overweight and high blood pressure among schoolchildren in different regions of Ukraine]. *Mezhdunarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*, 3(1), 33-39. <http://ijpog.org/downloads/4/5.pdf> [in Ukrainian].
- [2] Nedelska, Ye. V. (2016). Kliniko-matematychna model dlia prohnozuvannya efektyvnosti provedennia fizychnoi reabilitatsii u pidlitkiv z артеріальною гіпертензією [Clinical and Mathematical Model for Predicting the Effectiveness of Physical Rehabilitation in Adolescents with Hypertension]. *Zdorov'e rebenka*, (3), 22-26. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.3.71.2016.76260> [in Ukrainian].
- [3] Korenev, N. M., & Bessonova, I. N. (2014). Sostoyanie pochechnogo krovotoka i endotelial'naya funktsiya pochek u podrostkov s артеріальною гіпертензією і гіперурікемією [Status of renal blood flow and renal endothelial function in adolescents with hypertension and hyperuricemia]. *Perinatologiya i pediatriya*, (2), 80-84. [in Ukrainian].
- [4] Marushko, Yu. V., & Hyschak, T. V. (2016). Korektsiia astenonevrotichnykh proiaviv u ditei z pervynnoiu артеріальною гіпертензією на фоні прийому препарату Noofen [Correction of asthenoneurotic manifestations in children with primary hypertension on the background of noophen administration]. *Zdorov'e rebenka*, (3), 33-39. [in Ukrainian].
- [5] Aguilera, C., Labbé, T., Busquets, J., Venegas, P., Neira, C., & Valenzuela, Á. (2019). Obesidad: ¿Factor de riesgo o enfermedad? *Revista medica de Chile*, 147(4), 470-474. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000400470>
- [6] Forno, E., & Celedón, J. C. (2017). The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 17(2), 123-130. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000339>
- [7] Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurlley, D. L., Jastreboff, A. M., Nadolski, K., Pessah-Pollack, R., Plodkowski, R., & Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines Formedical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice*, 22(Suppl. 3), 1-203. https://doi.org/10.4158/EP161365_GL
- [8] Saari, A., Sankilampi, U., Hannila, M. L., Kiviniemi, V., Kesseli, K., & Dunkel, L. (2011). New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Annals of Medicine*, 43(3), 235-248. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.515603>
- [9] Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- [10] Misyura, K. V. (2015). K voprosu o razlichyakh v masse tela gorodskogo naseleniya, poseshchayushchego poliklinicheskie uchrezhdeniya [Various body mass in the urban population visiting polyclinics]. *Nauchnyi rezul'tat. Seriya: meditsina i farmatsiya*, 1(1), 75-80. [in Russian].
- [11] Zelinska, N. B., Rudenko, N. H., & Krushinska, Z. G. (2018). Khvoroby endokrynnoi systemy u ditei Ukrainy u 2017 rotsi: pokaznyky poshyrenosti y zakhvoriuvanosti ta yikh dinamika [Diseases of endocrine system in children of Ukraine in 2017: indicators of prevalence and incidence and their dynamics]. *Ukrainskyi zhurnal dityachoi endokrynologii*, (2), 5-15. <http://doi.org/10.30978/DE2018-2-5> [in Ukrainian].
- [12] Marushko, Yu. V., Zlobynets, A. S., Hychka, S. H., Hyschak, T. V., Khomych, O. V., & Hrynevych, I. V. (2020). Kliniko-instrumentalni ta morfolohichni paraleli pry poiednanni khronichnoho hastrroduodenuitu y pervynnoi артеріальною гіпертензією у дітей [Clinical, instrumental and morphological parallels in combination of chronic gastroduodenitis and primary hypertension in children]. *Zaporozhye medical journal*, 22(3), 350-355. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204918> [in Ukrainian].
- [13] Marushko, Yu., Hyschak, T., Marushko, T., Onufriev, O., Zlobynets, A., & Khomych, O. (2020). Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension. *Family Medicine & Primary Care Review*, 22(4), 291-296. <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2020.100433>

- [14] Netyazhenko, V. Z., & Bazhenova, N. M. (2020). Vplyv ozhyrinnia na stan trombocytarno-plazmovoho hemostazu u khvorykh na hipertoničnu khvorobu u poiednanni z nealkoholnoiu zhyrovouiu khvorobou pechiniy [The effect of obesity on the state of platelet-plasma hemostasis in patients with essential hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease]. *Simeina medytsyna*, (4), 56-62. [in Ukrainian].
- [15] Dzhuriak, V. S., Bondarchuk, I. V., Sydoruk, L. P., Semianiv, M. M., Repchuk, Yu. V., Kryklyvets, L. H., & Filiundra, I. H. (2017). Ryzhky vynyknennia khronichnoi khvoroby nyrok ta tsukrovoho diabetu u khvorykh na arterialnu hipertenziiu [The risk of chronic kidney disease and diabetes mellitus in patients with arterial hypertension]. *Simeinaya meditsina*, (2), 51-54. [in Ukrainian].
- [16] Kovaliova, O. N., & Sytina, I. V. (2013). Osoblyvosti parametriv dobovoho monitoruvannia arterialnogo tysku u khvorykh iz komorbidityu ozhyrinnia ta hipertoničnoi khvoroby [Features of the parameters of daily blood pressure monitoring in patients with comorbidities of obesity and hypertension]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, (5), 21-25. [in Ukrainian].
- [17] Hyschak, T. V., & Marushko, Iu. V. (2016). Fazy adaptatsii u ditei iz pervynnoiu arterialnoiu hipertenzieiu [Adaptation phase in children with primary hypertension]. *Sovremennaya pediatriya*, 7(79), 88-93. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.79.88> [in Ukrainian].
- [18] Marushko, Yu. V., & Hyschak, T. V. (2018). Analiz i perspektivy novykh klinichnykh rekomendatsii AAR (2017) skrynnyhu i kontroliu vysokoho arterialnogo tysku u ditei ta pidlitkiv. [Analysis and prospects of new clinical guidelines AAP(2017) for screening and control of high blood pressure in children and adolescents]. *Sovremennaya pediatriya*, 4(92), 27-39. <https://doi.org/10.15574/SP.2018.92.27> [in Ukrainian].
- [19] Flynn, J. T., Kaelber, D. C., Baker-Smith, C. M., Blowey, D., Carroll, A. E., Daniels, S. R., de Ferranti, S. D., Dionne, J. M., Falkner, B., Flinn, S. K., Gidding, S. S., Goodwin, C., Leu, M. G., Powers, M. E., Rea, C., Samuels, J., Simasek, M., Thaker, V. V., Urbina, E. M., & SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. (2017). Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 140(3), Article e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
- [20] Shvets, N. V. (2016). *Osoblyvosti perebihu arterialnoi hipertenzii, poiednanoi z osteoartrozom, u patsientiv z ozhyrinniam, optymizatsiia likuvainoi taktyky.* (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Characteristics of the combined course of arterial hypertension and osteoarthritis in obese patients, optimization of treatment tactics]. (Extended abstract of candidate's thesis). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [21] Cojocar, S. V., Metregune, N. G., & Bikir-Tkhoryak, L. I. (2019). Perinatal'noe programmirovaniie arterial'noi gipertenzii i ozhyreniia u detei [Perinatal Programming of Hypertension and Obesity in Children]. *Modern pediatrics. Ukraine*, 4(100), 24-32. <https://doi.org/10.15574/SP.2019.100.24> [in Russian].
- [22] Koreniev, M. M., Bohmat, L. F., & Nosova, O. M. (2014). Arterialna hipertenziiia ta ozhyrinnia v pidlitkiv [Hypertension and obesity in adolescents]. *Ukrainskyi zhurnal dytichoi endokrynolohii*, (2), 79-80. [in Ukrainian].
- [23] Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., Invitti, C., Litwin, M., Mancia, G., Pall, D., Rascher, W., Redon, J., Schaefer, F., Seeman, T., Sinha, M., Stabouli, S., Webb, N. J., Wühl, E., & Zanchetti, A. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*, 34(10), 1887-1920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
- [24] Styne, D. M., Arslanian, S. A., Connor, E. L., Farooqi, I. S., Murad, M. H., Silverstein, J. H., & Yanovski, J. A. (2017). Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(3), 709-757. <https://doi.org/10.1210/nc.2016-2573>
- [25] Massin, M. M. (2014). The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 107(5), 319-327. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.04.004>
- [26] Sheridan, S., McCarren, A., Gray, C., Murphy, R. P., Harrison, M., Wong, S., & Moyna, N. M. (2021). Maximal oxygen consumption and oxygen uptake efficiency in adolescent males. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 19(2), 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2020.11.001>
- [27] Tavrov'ska, T. V. (2007). *Veloergometriya. [Cycle ergometry]*. Sankt-Peterburg. [in Russian].
- [28] Hurianov, V. H., Liakh, Yu. Ye., Parii, V. D., Korotkyi, O. V., Chalyi, O. V., Chalyi, K. O., & Tsekhmister, Ya. V. (2018). *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezultativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR (R-statistics) [Handbook of Biostatistics. Analysis of the medical research results using EZR (R – statistics) software]*. Vistka. [in Ukrainian].
- [29] Kildebekova, R. N., Dmitriev, A. V., & Nizamov, A. K. (2016). Otdalennye efekty vliyaniia fizicheskikh uprazhnenii na serdechno-sosudistuyu sistemu bol'nykh arterial'noi gipertenzieiu [The long-term results of physical training programme for patients with arterial hypertension (physiological and psychological aspects)]. *Meditsina*, (3), 90-96. [in Russian].
- [30] Korotkov, S. M., Volynkina, K. A., & Shumska, O. D. (2020). Nekotorye aspekty pishchevogo povedeniia i fizicheskoi rabotosposobnosti u podrostkov s izbytochnoi massoi tela i ozhyreniem [Some aspects of eating behavior and physical performance in overweight adolescents]. *Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie*, 9(2), 105-107. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-2-105-107> [in Russian].
- [31] Marushko, Yu. V., & Hyschak, T. V. (2017). Osoblyvosti funktsionalnykh rezerviv sertsevo-sudynnoi systemy za rezul'tatamy veloergometrii u ditei z pervynnoiu arterialnoiu hipertenzieiu i defitsytom mahniu ta korektsiia vyjavlenykh porushen [Features of cardiovascular systems functional reserves according to a bicycle stress test in children with primary hypertension and magnesium deficiency and correction of revealed violations]. *Sovremennaya pediatriya*, 1(81), 92-98. <https://doi.org/10.15574/sp.2017.81.92> [in Ukrainian].
- [32] Drinkard, B., Roberts, M. D., Ranzenhofer, L. M., Han, J. C., Yanoff, L. B., Merke, D. P., Savastano, D. M., Brady, S., & Yanovski, J. A. (2007). Oxygen-Uptake Efficiency Slope as a Determinant of Fitness in Overweight Adolescents. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(10), 1811-1816. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31812e52b3>
- [33] Meshcheryakov, V. V., Girsh, Y. V., Somova, T. M., & Velieva, O. A. (2014). Rol' i mesto veloergometrii i tredmil-testa v otsenke funktsional'nogo sostoyaniia patsientov-podrostkov s arterial'noi gipertenzieiu i razlichnoi massoi tela [Role and place of cycle ergometry and treadmill test in assessment of functional state at teenage patients with arterial hypertension and various body weight]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*, (5), Article 28. [in Russian].

Порівняльна ефективність застосування модифікатора лейкотриєнів та інгаляційних кортикостероїдів у комплексному лікуванні стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень із нейтрофільним типом запалення

Ю. І. Фещенко^{ID A,C,E,F}, Л. О. Яшина^{ID A,C,E,F}, В. І. Ігнат'єва^{ID A,B,C,D},
М. О. Полянська^{ID *C,D,E}, С. Г. Опімах^{ID C,D,E}, І. В. Зволь^{ID B}, С. М. Москаленко^{ID B},
Г. Л. Гуменюк^{ID C}, Н. А. Власова^{ID B}, Л. А. Галай^B

ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського 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:
бронхіальна
астма, хронічне
обструктивне
захворювання
легень, лікування.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 516-523

*E-mail:
polianska@ifp.kiev.ua

Мета роботи – оцінити ефективність і переносність модифікатора лейкотриєнів та інгаляційного глюкокортикостероїда в комплексній терапії з тривалої дії β₂-агоністом формотеролом у стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму (БА), що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) із нейтрофільним типом запалення.

Матеріали та методи. Після письмової згоди 30 хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із вмістом нейтрофілів у крові >4000 мкл, рандомізовані у співвідношенні (1:1): I група отримувала базисну терапію – комбінований препарат будесонід/формотерол 160/4,5 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу; II група – монтелукаст по 1 таблетці (10 мг) 1 раз на добу та інгаляції формотеролу 12 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу. Тривалість терапії – 12 тижнів. Під час обстеження всім пацієнтам застосували загальноклінічні методи, використали опитувальники з контролю БА, ХОЗЛ, виконали дослідження толерантності до фізичного навантаження (тест із 6-хвилинною ходьбою), функції зовнішнього дихання, здійснили оцінювання якості життя до та після завершення курсу лікування.

Результати. У пацієнтів, які отримували комбінацію будесонід/формотерол, покращилися клінічні симптоми: вірогідно ($p < 0,05$) збільшився загальний бал тесту контролю астми (ACT), зменшилися середній бал опитувальника щодо контролю астми (ACQ), задишка (за шкалою mMRC), симптоми ХОЗЛ. Вірогідно ($p < 0,05$) поліпшилися показники функції зовнішнього дихання, визначили істотне зменшення бронхообструкції на рівні великих, середніх і дрібних бронхів. Вірогідно поліпшилася переносність фізичних навантажень. Статистично вірогідну динаміку показників, що вивчали, у хворих II групи не зафіксували. Пацієнти обох груп визначили тенденцію до покращення якості життя. У хворих I групи спостерігали зменшення обмеження діяльності та загального бала опитувальника якості життя госпіталю Святого Георгія (SGRQ).

Висновки. Комбінація інгаляційного кортикостероїда та формотеролу виявилась ефективнішою, ніж модифікатор лейкотриєнів і формотерол у стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення.

Key words:
bronchial asthma,
chronic obstructive
lung disease,
treatment.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (4), 516-523

Comparative efficacy of leukotriene modifier and inhaled corticosteroids in the complex treatment of steroid-naive patients with bronchial asthma combined with chronic obstructive pulmonary disease with neutrophilic type of inflammation

Yu. I. Feshchenko, L. O. Yashyna, V. I. Ihnatyeva, M. O. Polianska, S. H. Opimakh, I. V. Zvol, S. M. Moskalenko, H. L. Humeniuk, N. A. Vlasova, L. A. Halai

The aim: to compare the efficacy and tolerability of the leukotriene modifier and inhaled corticosteroids in combination with long-acting β₂-agonist formoterol in steroid-naive patients with asthma combined with COPD with neutrophilic inflammation.

Materials and methods. After obtaining the written consent, 30 patients with asthma combined with COPD and a number of blood neutrophils >4000/μl were randomized (1:1): group I – received a fixed combination of budesonide/formoterol 160/4.5 μg/1 inhalation twice daily as a basic therapy; group II – montelukast 1 tab. (10 mg) once daily and inhalation of formoterol 12 mcg/dose twice daily. The duration of therapy was 12 weeks. General clinical methods, asthma control questionnaires, COPD questionnaire, physical tolerance evaluation (6-minute walk test), pulmonary function tests, quality of life assessment were performed to all the patients before and after the treatment course studied.

Results. The combination of budesonide/formoterol improved clinical symptoms – significantly ($P < 0.05$) increased the total ACT score, decreased the average ACQ score, shortness of breath (mMRC scale), COPD symptoms. PFT indices were improved significantly ($P < 0.05$), bronchoobstruction at the level of large, medium and small bronchi was significantly reduced. Physical tolerance was significantly improved. There were no statistically significant dynamics of the studied indices in patient group II. The patients of both groups showed a tendency to improve their quality of life. In patients of I group, there was a significant decrease in activity limitations and the total SGRQ score.

Conclusions. The combination of inhaled corticosteroid/formoterol has proven to be more effective than the leukotriene modifier or formoterol in steroid-naive patients with asthma combined with COPD and neutrophilic inflammation.

Сравнительная эффективность применения модификатора лейкотриенов и ингаляционных кортикостероидов в комплексном лечении стероид-наивных больных бронхиальной астмой, сочетанной с хроническим обструктивным заболеванием лёгких с нейтрофильным типом воспаления

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, В. И. Игнатъева, М. А. Полянская, С. Г. Опимах, И. В. Зволь, С. М. Москаленко, Г. Л. Гуменюк, Н. А. Власова, Л. А. Галай

Цель работы – оценить эффективность и переносимость модификатора лейкотриенов и ингаляционного глюкокортикостероида в комплексной терапии с длительного действия β₂-агонистом формотеролом у стероид-наивных больных бронхиальной астмой (БА), сочетанной с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с нейтрофильным типом воспаления.

Материалы и методы. После получения письменного согласия 30 больных БА, сочетанной с ХОЗЛ с содержанием нейтрофилов в крови >4000/мкл, рандомизированы в соотношении (1:1): I группа в качестве базисной терапии получала комбинированный препарат будесонид/формотерол 160/4,5 мкг/доза по 1 вдоху дважды в сутки, II группа – монтелукаст по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки и ингаляции формотерола 12 мкг/доза по 1 вдоху 2 раза в сутки. Длительность терапии составила 12 недель. В ходе обследования у всех больных применяли общеклинические методы, использовали опросники по контролю БА, ХОЗЛ, проведены исследования толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), функции внешнего дыхания, оценивали качество жизни до и по окончании курса лечения.

Результаты. При применении комбинации будесонид/формотерол улучшились клинические симптомы: достоверно ($p < 0,05$) увеличился общий балл астма-контроль теста (ACT), уменьшились средний балл опросника по контролю астмы (ACQ), одышка (по шкале mMRC), симптомы ХОЗЛ. Достоверно ($p < 0,05$) улучшились показатели функции внешнего дыхания, отмечено значительное уменьшение бронхообструкции на уровне крупных, средних и мелких бронхов. Достоверно улучшилась толерантность к физической нагрузке. Статистически достоверная динамика исследуемых показателей у больных II группы не отмечена. Пациенты обеих групп отмечали тенденцию к улучшению качества жизни. У больных I группы наблюдали достоверное уменьшение ограничения деятельности и общего балла опросника качества жизни Святого Георгия (SGRQ).

Выводы. Комбинация ингаляционного кортикостероида и формотерола оказалась более эффективной, чем модификатор лейкотриенов и формотерол у стероид-наивных больных БА, сочетанной с ХОЗЛ с нейтрофильным типом воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание лёгких, лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 516-523

Бронхіальна астма (БА), поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), характеризується обмеженням повітряного потоку, що персистує, з кількома ознаками, зазвичай характерними для астми, і кількома ознаками, притаманними для ХОЗЛ. Астма-ХОЗЛ перехрест має кілька різних механізмів запалення, що лежать в основі його патогенезу [1–5].

Особливої уваги потребують стероїд-наївні (ніколи не отримували лікування глюкокортикостероїдами) хворі на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення.

Нейтрофільний тип запалення [5–8,16] асоціюється з частими респіраторними інфекціями в анамнезі, тяжчим перебігом захворювання, гіршими показниками легеневої функції, більшою легеневою гіперінфляцією та потовщенням стінок бронхів. Крім клінічних ознак БА та ХОЗЛ, у цих хворих визначають фіксовану бронхообструкцію (після проби з бронхолітиком співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 с (FEV₁) до форсованої життєвої ємності легень (FVC) – FEV₁/FVC <70 %). Тому такі хворі потребують ретельного дообстеження та призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

Згідно з вітчизняними рекомендаціями та керівництвом GINA [9,10], лікування хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ, рекомендується починати як при БА, використовуючи сходинковий підхід. Лікування починається з призначення низьких доз інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) як базисної (контролювальної) терапії. На другій сходинці рекомендовано застосовувати низькі дози ІКС у комбінації з тривалої дії бронходилататором бета2-агонистом формотеролом (ІКС/формотерол) або модифікаторів лейкотриєнів як препаратів вибору.

Враховуючи, що нейтрофільне запалення пов'язане з тяжчим перебігом захворювання, фіксованою бронхообструкцією, для лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення, застосували 2 режими базисної терапії, які рекомендовані на другій сходинці. Порівнювали ефективність обох режимів лікування – ІКС/формотерол і модифікаторів лейкотриєнів у поєднанні з формотеролом.

Мета роботи

Оцінити ефективність і переносність модифікатора лейкотриєнів та інгаляційного глюкокортикостероїда в комплексній терапії з тривалої дії β₂-агонистом формотеролом у стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень із нейтрофільним типом запалення.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь хворі, які перебували під амбулаторним спостереженням в ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України». Перед початком дослідження пацієнтам запропонували взяти в ньому участь, розповіли про цілі, завдання, процедури дослідження, ознайомили з альтернативними можливостями лікування захворювання, видали форму інформованої згоди на участь у дослідженні. Процедуру підписання форми інформованої згоди здійснили відповідно до правил і вимог Належної клінічної практики (GCP).

Критерії залучення в дослідження:

- чоловіки або жінки віком понад 18 років;
- наявність бронхіальної астми згідно з критеріями, що визначені в наказі МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» («Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма»); і ХОЗЛ відповідно до критеріїв, що визначені в наказі МОЗ України № 555 від 08.10.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» [11, 12];
- пацієнти ніколи не отримували глюкокортикостероїди для лікування БА та ХОЗЛ;
- відсутність загострень у хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ;
- відсутність змін у базисній терапії протягом останніх трьох місяців;
- концентрація нейтрофілів у крові $>4000/\text{мкл}$;
- можливість і бажання пацієнта брати участь у дослідженнях, наявність письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях за підписом хворого.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність у хворого інших тяжких захворювань (туберкульоз, онкологічні захворювання, СНІД, декомпенсована печінкова, ниркова недостатність тощо), що суттєво впливають на його стан, клінічні та лабораторні показники, лікування;
- наявність протипоказань до застосування інгальційних кортикостероїдів, β_2 -агоністів, модифікатора лейкотриєнів;
- якщо виникло серйозне або неочікуване побічне явище;
- відмова пацієнтів від додаткових методів обстеження, а також відмова від участі в наукових клінічних дослідженнях.

У дослідженні взяли участь 30 хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофілічним типом запалення (вміст нейтрофілів у крові $>4000/\text{мкл}$). Хворих рандомізували у співвідношенні (1:1): I група (15 хворих) як базисну терапію отримували комбінований препарат – фіксовану комбінацію будесонід/формотерол 160/4,5 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу; хворі II групи одержували в комплексному лікуванні монтелукаст по 1 таблетці (10 мг) 1 раз на добу та інгальції формотеролу 12 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу. Тривалість терапії – 12 тижнів.

Усім пацієнтам до та після завершення курсу лікування застосували загальноклінічні методи дослідження, використали опитувальники з контролю БА (ACT – астма-контроль тест, ACQ – опитувальник із контролю БА), CAT (тест оцінювання ХОЗЛ), здійснили дослідження фізичної толерантності (тест з 6-хвилинною ходьбою), дослідження функції зовнішнього дихання (спірометрія, бодіплетизмографія, дослідження сили дихальних м'язів і нейрореспіраторного драйву, імпульсна осцилометрія (IOC)), оцінювання якості життя (опитувальник госпіталю Святого Георгія (SGRQ)). Після курсу терапії лікар і пацієнт оцінювали ефективність лікування, переносність препарату та наявність побічних ефектів.

Накопичення даних та математичне опрацювання виконали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Статистичну обробку здійснили за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel із наступною перевіркою вірогідності результату за допомогою критерію Стьюдента.

Лікування вважали ефективним, якщо воно мало позитивну оцінку і лікаря, й пацієнта, а також визначали покращення контролю захворювання та позитивну динаміку клінічних симптомів, функціональних показників за обраними методами досліджень, якості життя.

Результати

Пацієнти обох груп статистично вірогідно не відрізнялися за віком і статтю, вагою, віком, коли почалося захворювання, показниками функції зовнішнього дихання та статусом куріння: в обох групах переважали жінки 86,7 % і 73,3 % відповідно; середній вік – $59,9 \pm 3,5$ та $58,9 \pm 3,1$ року; в пацієнтів захворювання почалась у дорослому віці – в $47,8 \pm 4,0$ та $44,1 \pm 1,5$ року в I та II групах відповідно. Більшість хворих в обох групах 66,7 % і 60,0 % мали часті респіраторні захворювання в дитинстві та продовжували періодично хворіти на респіраторні інфекції в дорослому віці.

Обстежені мали в середньому одне загострення астми протягом останнього року. Антибіотики під час лікування загострень отримували 66,7 % і 60,0 % пацієнтів I та II груп відповідно.

Майже однакова кількість хворих обох груп мала обтяжений алергологічний або atopічний анамнез: непереносність НПСВ визначили у 20,0 % хворих I групи та 21,3 % II групи, зв'язок симптомів із впливом алергенів 10 (66,7 %) пацієнтів I групи та 12 (80,0 %) II групи.

На зв'язок симптомів із фізичним навантаженням вказували 14 (93,3 %) пацієнтів I групи та 13 (86,7 %) II групи. Зв'язок симптомів із респіраторними інфекціями визначали всі 15 пацієнтів I групи та 14 (93,3 %) II групи. Психологічний стрес впливав на виникнення загострень в 11 (73,3 %) пацієнтів I групи і 9 (60,0 %) II групи.

У 11 (73,3 %) хворих I групи та 6 (40,0 %) II групи наявні супутні захворювання, діагностовані до залучення пацієнтів у дослідження. За характером супутньої патології пацієнти I і II груп не відрізнялися. Найчастіші супутні патології – алергічний риніт, ожиріння, захворювання серцево-судинної системи.

За типом запалення хворі I та II груп зіставні. Вміст нейтрофілів у крові пацієнтів I групи становив $5242 \pm 452/\text{мкл}$, у II – $5824 \pm 561/\text{мкл}$.

На початку дослідження в усіх хворих визначали неповний контроль астми: ACT – $15,6 \pm 0,9$ та $16,0 \pm 0,7$ бала; середній бал ACQ – $2,5 \pm 0,2$ і $2,2 \pm 0,2$ бала відповідно. Симптоми ХОЗЛ також турбували хворих: задишка за шкалою mMRC понад 2 бали – $2,3 \pm 0,3$ і $2,3 \pm 0,2$ бала в I та II групах, CAT – $18,8 \pm 1,7$ та $17,6 \pm 1,1$ бала відповідно.

Недостатній рівень контролю захворювання у хворих призводив до погіршення якості життя за всіма шкалами опитувальника госпіталю Святого Георгія.

Таблиця 1. Динаміка показників контролю БА та ХОЗЛ під впливом лікування (М ± m)

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 15)		II група (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ACT, бали	15,6 ± 0,9	19,0 ± 0,7*	16,0 ± 0,7	16,7 ± 0,7
ACQ, бали	2,5 ± 0,2	1,8 ± 0,2*	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,2
mMRC, бали	2,3 ± 0,3	1,8 ± 0,2*	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,1
CAT тест, бали	18,8 ± 1,7	15,3 ± 1,4*	17,6 ± 1,1	16,0 ± 1,2

*: статистично вірогідна відмінність показника до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники легеневого об'єму, ємності, бронхіальної прохідності у хворих I та II груп до та після лікування (М ± m)

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 15)		II група (n = 15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
R tot, %	167,5 ± 11,7	157,5 ± 6,4	175,0 ± 23,3	154,3 ± 18,7
IC, %	112,2 ± 7,1	119,0 ± 7,6	92,3 ± 7,2	101,8 ± 7,8
ERV, %	38,1 ± 9,0	44,9 ± 7,9	73,3 ± 14,3	75,3 ± 18,8
RV, %	147,9 ± 10,8	146,1 ± 10,7	140,6 ± 18,4	135,2 ± 14,6
ITGV, %	111,6 ± 6,5	110,4 ± 6,2	112,4 ± 9,2	108,5 ± 7,3
TLC, %	107,9 ± 6,2	110,0 ± 6,0	98,8 ± 4,5	100,8 ± 4,3
VC MAX, %	89,8 ± 4,7	94,8 ± 4,7	83,7 ± 5,9	89,7 ± 5,3
FVC, %	88,0 ± 4,2	97,7 ± 5,2*	83,9 ± 6,3	87,5 ± 6,8
FEV1, %	66,7 ± 2,8	75,4 ± 3,4*	63,6 ± 4,7	68,4 ± 4,6
FEV1/FVC max, %	64,4 ± 1,6	65,8 ± 1,4	62,6 ± 2,4	66,3 ± 2,6
PEF, %	72,0 ± 3,6	80,4 ± 3,5*	68,3 ± 6,2	74,4 ± 6,5*
MEF 75, %	43,2 ± 3,7	52,5 ± 3,5*	48,3 ± 5,5	54,4 ± 5,8
MEF 50, %	27,9 ± 2,6	33,8 ± 2,3*	27,5 ± 3,1	32,5 ± 4,1
MEF 25, %	27,3 ± 2,8	34,4 ± 3,0*	25,9 ± 3,0	30,7 ± 3,8

*: статистично вірогідна відмінність показника до та після лікування ($p < 0,05$).

В обстежених осіб показники функції зовнішнього дихання відповідали діагнозу і БА, і ХОЗЛ: у пацієнтів визначали зворотність бронхообструкції у пробі з 400 мг сальбутамолу (приріст FEV_1 – понад 200 мл і 12,0 %), більш характерна для астми, а співвідношення $FEV_1/FVC < 0,7$ – типова риса ХОЗЛ.

На тлі помірних обструктивних порушень (FEV_1 у I групі становив $66,7 \pm 2,8$ %, а в II – $63,6 \pm 4,7$ % від нормативних) визначали помірні та суттєві порушення на рівні середніх і дрібних бронхів: MEF_{50} та MEF_{25} становили відповідно $27,9 \pm 2,6$ % та $27,3 \pm 2,8$ % у хворих I групи, $27,5 \pm 3,1$ % та $25,9 \pm 3,0$ % у пацієнтів II групи. На локалізацію обструкції здебільшого в дистальних відділах бронхіального дерева вказували також показники ІОС: встановили незначне збільшення резистентності на частоті 5 Гц (R at 5 Hz) і підвищення загального опору дихальної системи (імпеданс Z при 5 Гц становив у I групі $111,5 \pm 6,7$ %, у II – $116,1 \pm 17,3$ %).

У хворих обох груп виявили збільшені в понад 1,5 раза загальний бронхіальний опір і залишковий об'єм легень, а це вказувало на наявність гіперінфляції легень.

Визначали зменшення сили дихальної мускулатури під час вдиху P_{1max} у I групі до $37,4 \pm 4,0$ %, у II – до $34,0 \pm 5,2$ %, під час видиху P_{Emax} у I групі до $39,2 \pm 7,5$ %, у II – до $44,2 \pm 5,8$ %. Ці зміни супроводжувались збільшенням нейрореспіраторного драйву $P_{0,1max}$ у I групі до $151,2 \pm 14,9$ %, у II – до $162,4 \pm 21,7$ %.

Унаслідок бронхообструктивних порушень, про що свідчили показники функції зовнішнього дихання та виражені клінічні симптоми БА та ХОЗЛ, відбувалося зниження переносності фізичного навантаження. За результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, на початку

дослідження пройдена дистанція становила в I групі $305,7 \pm 22,0$ м, у II – $295,3 \pm 23,8$ м.

Обидва режими лікування, що застосовували в пацієнтів, позитивно впливали на динаміку клінічних показників, але в I групі, де лікування здійснювали комбінованим препаратом будесонід/формотерол 160/4,5 мг по 1 вдиху двічі на добу протягом трьох місяців, спостерігали вираженішу позитивну динаміку. Так, вірогідно ($p < 0,05$) покращився контроль астми, зменшилася задишка (табл. 1).

Базисне застосування дрібнодисперсного аерозолу ІКС як контролюваної терапії сприяло поліпшенню бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів (табл. 2).

Застосування дрібнодисперсного аерозолу (завдяки його здатності проникати в дистальні відділи бронхіального дерева) призвело до збільшення бронхіальної прохідності на всіх рівнях, включаючи прохідність на рівні дрібних бронхів. У II групі достовірно збільшилася тільки пікова швидкість видиху (PEF), а інші показники – в межах відтворюваності.

Режими лікування, що досліджували, не впливали на силу дихальних м'язів і нейро-респіраторний драйв – після 3 місяців курсу лікування показники не змінилися.

Аналіз результатів імпульсної осцилометрії також не показав вірогідні зміни показників у процесі лікування в обох групах.

Поліпшення клінічних симптомів захворювання та зменшення бронхообструкції, про яке свідчили показники функції зовнішнього дихання, сприяло збільшенню толерантності до фізичних навантажень. Так, у I групі дистанція, яку пацієнти проходили за 6 хвилин, статистично збільшилася на 19 метрів – із $305,7 \pm 22,0$ м

Таблиця 3. Оцінка ефективності та переносності комплексного лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення ($M \pm m$)

Показник ефективності	I група (n = 15)				II група (n = 15)			
	Оцінка пацієнтом		Оцінка лікарем		Оцінка пацієнтом		Оцінка лікарем	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Суттєве поліпшення	6	40,0	6	40,0	1	6,7	1	6,7*
Незначне поліпшення	8	53,3	8	53,3	10	66,7	10	66,7
Суттєве + незначне поліпшення	14	93,3	14	93,3	11	73,4	11	73,4
Без змін	1	6,7	1	6,7	4	26,6	4	26,6
Погіршення	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Загалом	15	100	15	100	15	100	15	100

*: статистично вірогідна відмінність показника між групами спостереження ($p < 0,05$).

до $324,7 \pm 23,1$ м, $p < 0,05$; у II групі така дистанція залишилась майже на вихідному рівні – $295,3 \pm 23,8$ м і $300,1 \pm 23,5$ м відповідно. У хворих I групи після лікування визначили статистично вірогідне зменшення задишки за шкалою Борга: перед тестом – із $2,4 \pm 0,2$ бала до $2,0 \pm 0,2$ бала, $p < 0,05$; після тесту – з $3,5 \pm 0,2$ бала до $3,0 \pm 0,2$ бала, $p < 0,05$.

Зменшення клінічних симптомів, поліпшення дихання сприяли покращенню якості життя хворих у I групі: вірогідно ($p < 0,05$) зменшилася кількість симптомів – з $60,0 \pm 6,0$ до $42,5 \pm 5,9$, обмеження діяльності – з $26,9 \pm 2,3$ до $22,3 \pm 2,6$ бала. Вірогідно та з мінімальною клінічно важливою різницею зменшився загальний показник – із $31,4 \pm 2,2$ до $25,0 \pm 2,4$ бала. У II групі не визначили статистично вірогідну різницю наведених доменів.

По завершенню курсу лікування оцінили ефективність і переносність обох режимів лікування. Враховували результати оцінювання ефективності й переносності лікування і лікарем, і пацієнтом (табл. 3).

У I групі хворих, які в базисній контролювальній терапії отримували комбінований препарат у складі будесоніду 160 мкг/доза та формотеролу 4,5 мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу протягом 3 місяців, клініко-функціональну ефективність лікування зафіксували в 14 (93,3 %) пацієнтів, а в II групі – в 11 (73,3 %) хворих.

У двох групах ані пацієнт, ані лікар не визначили погіршення стану після лікування.

У I групі в 93,3 % хворих спостерігали поліпшення (40,0 % – суттєве, 53,3 % – незначне). Об'єктивна оцінка лікаря, заснована на динаміці клінічних і функціональних показників, збігалася з оцінкою пацієнтів. Лікування без змін визначили тільки в 1 хворого.

У II групі поліпшення спостерігали в 73,4 % хворих (6,7 % – суттєве, 66,7 % – незначне), 4 (26,7 %) хворих цієї групи не відчували змін, вважали свій стан стабільним. За оцінкою лікаря в тих самих 4 пацієнтів об'єктивних клініко-функціональних змін після завершення лікування не було, не виявили клінічно і статистично значущої динаміки клініко-функціональних показників, обраних за дизайном дослідження.

Пацієнти I і II груп добре переносили режими терапії, в жодного із них не виникли небажані явища протягом курсу лікування.

Обговорення

В останні десятиріччя досягнуто прогресу в розумінні гетерогенності бронхіальної астми, ХОЗЛ, їхнього пе-

рехреста, клінічних маніфестацій і патофізіологічних механізмів, що зумовлюють той чи інший фено- або ендотип захворювань [15].

Нині діагностика та ведення еозинофільного ендотипу не викликають труднощів, цій проблемі присвячена увага багатьох вітчизняних й іноземних авторів. Щодо неоеозинофільного типу запалення при БА, що поєднана з ХОЗЛ, то праця на цю тему менше, переважна більшість дослідників шукає відповіді на питання щодо лікування тяжкого перебігу поєднання цих захворювань із застосуванням найновітніших технологій, які включають інгібітори цитокинових рецепторів, блокатори TNF- α , анти IL-6, анти IL-17, блокатори IL-1 β , інгібітори кінази, інгібітори 5-ліпоксигеназа-активуєчого протеїну тощо [13]. Пошуку варіантів персоналізованого лікування легкого та помірного перебігу сполучення цих бронхообструктивних захворювань із неоеозинофільним типом запалення майже не приділяється увага міжнародної медичної спільноти.

Терапія астма-ХОЗЛ перехресту легкого або помірного перебігу базується на інгаляційній терапії з застосуванням сходиноквого підходу, заснованого на контролі симптомів та анамнезі загострень [14].

У разі нечастих, невиражених симптомів хворі на астму та ХОЗЛ можуть отримувати однакове лікування – за потреби застосовувати бронхолітики короткої дії. Але при збільшенні тяжкості захворювань, а за рекомендаціями останніх років уже на ранніх стадіях, терапевтичні тактики різняться [14]: при астмі основними стають інгаляційні кортикостероїди (які при ХОЗЛ рекомендовані в разі збільшення вмісту еозинофілів у крові, при анамнезі загострень, коли хворі не відповідають або погано відповідають на призначення бронходилататрів); при ХОЗЛ – тривалій дії бронхолітики, які в монотерапії при астмі не застосовують (протипоказані).

Згідно з нашою розробкою, пропонуємо починати лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення, з другої сходинок лікування астми – застосування препарату вибору. При астмі на другій сходинок рекомендовано застосування низьких доз ІКС у комбінації з формотеролом (ІКС/формотерол) або модифікаторів лейкотриєнів як препаратів вибору [9,10]. При ХОЗЛ за наявності симптомів, відсутності або одному помірному загостренню за останні 12 місяців лікування рекомендовано починати з бронхолітика тривалої дії – бета2-агоніста або холінолітика [17]. Отже, наша концепція застосування монтелукасту (лікування легкої БА) та формотеролу

(лікування ХОЗЛ, група В) не суперечить міжнародним і вітчизняним настановам. Препарат порівняння – фіксована комбінація ІКС і тривалої дії бета2-агоніста (будесонід/формотерол).

Незважаючи на неозинофільний характер запалення в обстежених, спостерігали добре виражену позитивну динаміку більшості показників: клінічних (вірогідне, $p < 0,05$ покращення контролю астми та ХОЗЛ), функціональних (покращення дихальних резервів, прохідності на рівні дрібних бронхів), поліпшення переносності фізичного навантаження, якості життя хворих із поєднаною патологією.

Висновки

Аналіз результатів двох режимів лікування стероїд-наївних хворих на БА, що поєднана з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення, із застосуванням модифікатора лейкотриєнів та ІКС, показав: призначення комбінованого препарату будесонід/формотерол (160/4,5) мкг/доза по 1 вдиху двічі на добу протягом 3 місяців сприяло вираженому:

1) зменшенню клінічних симптомів:

– збільшенню сумарного бала за тестом із контролю над астмою (ACT) із $15,6 \pm 1,3$ до $19,0 \pm 0,7$ бала, $p < 0,05$; зменшенню сумарного бала за опитувальником із контролю симптомів астми (ACQ) з $2,5 \pm 0,2$ бала до $1,8 \pm 0,2$ бала, $p < 0,05$;

– зменшенню сумарного бала за ХОЗЛ-тестом із $18,8 \pm 1,7$ бала до $15,3 \pm 1,4$ бала, $p < 0,05$; шкалою задишки mMRC із $2,5 \pm 0,2$ до $1,8 \pm 0,2$ бала, $p < 0,05$, що свідчило про стабілізацію клінічних симптомів захворювання.

2) покращенню показників функції зовнішнього дихання: збільшенню FVC із $88,0 \pm 4,2$ % до $97,7 \pm 5,2$ %, $p < 0,05$; FEV1 із $66,7 \pm 2,8$ % до $75,4 \pm 3,4$ %, $p < 0,05$; PEF із $72,0 \pm 3,6$ % до $80,4 \pm 3,5$ %, $p < 0,05$; MEF75 % із $43,2 \pm 3,7$ % до $52,5 \pm 3,5$ %, $p < 0,05$; MEF50 % із $27,9 \pm 2,6$ % до $33,8 \pm 2,3$ %, $p < 0,05$; MEF25 % із $27,3 \pm 2,8$ % до $34,4 \pm 3,0$ %, $p < 0,05$; це свідчило про істотне зменшення бронхообструкції на рівні великих, середніх і дрібних бронхів.

3) покращенню переносності фізичного навантаження – збільшенню кількості пройдених метрів 6MWT на 19,0 м (із $305,7 \pm 22,0$ м до $324,7 \pm 23,1$ м, $p < 0,05$).

4) поліпшення якості життя хворих – зменшення загального бала за опитувальником якості життя госпіталю Святого Георгія (SGRQ) з $31,4 \pm 2,2$ до $25,0 \pm 2,4$ бала, $p < 0,05$, оцінки симптомів з $60,0 \pm 6,0$ бала до $42,5 \pm 5,9$ бала, $p < 0,05$, обмеження діяльності з $26,9 \pm 2,3$ до $22,3 \pm 2,6$ бала, $p < 0,05$.

Застосування комбінованого препарату будесонід/формотерол виявилось ефективнішим порівняно з комбінацією монтелукаст + формотерол, що дало змогу досягти клініко-функціональної ефективності у 93,3 % хворих (на 20,0 % перевищує ефективність лікування монтелукастом із формотеролом).

Результати дають підставу рекомендувати комбінований препарат будесонід/формотерол (160/4,5 мкг/доза) по 1 вдиху двічі на добу як базисну терапію для

лікування стероїд-наївних хворих на БА, поєднану з ХОЗЛ із нейтрофільним типом запалення.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні пошуків та апробації нових патофізіологічно зумовлених методів лікування бронхіальної астми, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень, враховуючи їхні ендотипи.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України» «Розробити технологію лікування нейтрофільної бронхіальної астми поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням їх ендотипів», № держреєстрації 0118U007363.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2021

Відомості про авторів:

Фещенко Ю. І., професор, академік НАМН України, директор інституту ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8650-0289](https://orcid.org/0000-0002-8650-0289)

Яшина Л. О., д-р мед. н., професор, зав. відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4264-1207](https://orcid.org/0000-0002-4264-1207)

Ігнат'єва В. І., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0604-4349](https://orcid.org/0000-0003-0604-4349)

Полянська М. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0305-7988](https://orcid.org/0000-0003-0305-7988)

Опімах С. Г., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4631-2048](https://orcid.org/0000-0002-4631-2048)

Зволь І. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8533-2618](https://orcid.org/0000-0001-8533-2618)

Москаленко С. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5017-0230](https://orcid.org/0000-0002-5017-0230)

Гуменюк Г. Л., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8160-7856](https://orcid.org/0000-0001-8160-7856)

Власова Н. А., зав. відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-7590-4704](https://orcid.org/0000-0002-7590-4704)

Галай Л. А., лікар-пульмонолог відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Feshchenko Yu. I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of NAMS of Ukraine, Director of SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Yashyna L. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Ihnatieva V. I., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Polianska M. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Opimakh S. H., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Zvol I. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Moskalenko S. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Humeniuk H. L. MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Diagnostic, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Vlasova N. A., MD, Head of the Department of Differential Diagnostic of Tuberculosis and Non-specific Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Halai L. A., MD, Pulmonologist of the Department of Differential Diagnostic of Tuberculosis and Non-specific Lung Diseases, SI "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Фещенко Ю. И., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.
Яшина Л. А., д-р мед. н., профессор, зав. отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.
Игнатъева В. И., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.
Полянская М. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.
Опимак С. Г., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.
Зволь И. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.

Москаленко С. М., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.
Гуменюк Г. Л., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.
Власова Н. А., зав. отделением дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.

Галай Л. А., врач-пульмонолог отделения дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний лёгких, ГУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», г. Київ.

Список літератури

- [1] Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis / M. Hosseini et al. *Respiratory Research*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 229. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4>
- [2] Yanagisawa S., Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergy International*. 2018. Vol. 67. Issue 2. P. 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.002>
- [3] Halpin D. What Is Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap? *Clinics in Chest Medicine*. 2020. Vol. 41. Issue 3. P. 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.006>
- [4] Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation / Y. Tochino, K. Asai, T. Shuto, K. Hirata. *Journal of General and Family Medicine*. 2017. Vol. 18. Issue 1. P. 5-11. <https://doi.org/10.1002/jgf2.2>
- [5] Gibson P. G., Foster P. S. Neutrophilic asthma: welcome back! *The European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 54. Issue 5. P. 1901846. <https://doi.org/10.1183/13993003.01846-2019>
- [6] Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition / X. Yang et al. *BioMed Research International*. Vol. 2018. P. 9230234. <https://doi.org/10.1155/2018/923023>
- [7] Ray A., Kolls J. K. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends in Immunology*. 2017. Vol. 38. Issue 12. P. 942-954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
- [8] Thomson N. C. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2016. Vol. 10. Issue 3. P. 211-234. <https://doi.org/10.1177/1753465816632638>
- [9] Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2020). *Global Initiative for Asthma*. 2020. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wrms.pdf
- [10] Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма / Ю. І. Фещенко та ін. Київ: Національна академія медичних наук України, 2020. 128 с.
- [11] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі: наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [12] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>
- [13] Non-eosinophilic asthma: current perspectives / I. Esteban-Gorgojo et al. *Journal of Asthma and Allergy*. 2018. Vol. 11. P. 267-281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
- [14] Maselli D. J., Hanania N. A. Management of asthma COPD overlap. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2019. Vol. 123. Issue 4. P. 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.07.021>
- [15] Boninic M., Usmani O. S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2015. Vol. 9. Issue 6. P. 281-293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
- [16] Особливості бронхіальної астми з нейтрофільним типом запалення / Ю. І. Фещенко та ін. *Астма та алергія*. 2019. № 3. С. 35-40. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-3-35-40>
- [17] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2021 report). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2021. URL: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>

References

- [1] Hosseini, M., Almasi-Hashiani, A., Sepidarkish, M., & Maroufzadeh, S. (2019). Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*, 20(1), Article 229. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4>
- [2] Yanagisawa, S., & Ichinose, M. (2018). Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergology International*, 67(2), 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.002>
- [3] Halpin, D. (2020). What Is Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap? *Clinics in Chest Medicine*, 41(3), 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.006>
- [4] Tochino, Y., Asai, K., Shuto, T., & Hirata, K. (2017). Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. *Journal of General and Family Medicine*, 18(1), 5-11. <https://doi.org/10.1002/jgf2.2>
- [5] Gibson, P. G., & Foster, P. S. (2019). Neutrophilic asthma: welcome back! *The European Respiratory Journal*, 54(5), Article 1901846. <https://doi.org/10.1183/13993003.01846-2019>
- [6] Yang, X., Li, H., Ma, Q., Zhang, Q., & Wang, C. (2018). Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition. *BioMed Research International*, 2018, Article 9230234. <https://doi.org/10.1155/2018/9230234>
- [7] Ray, A., & Kolls, J. K. (2017). Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends in Immunology*, 38(12), 942-954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
- [8] Thomson, N. C. (2016). Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 10(3), 211-234. <https://doi.org/10.1177/1753465816632638>
- [9] Global Initiative for Asthma. (2020). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2020)*. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
- [10] Feshchenko, Yu. I., Yashyna, L. O., Havrysiuk, V. K., Krakhmalova, O. O., Matiukha, L. F., Mostovyi, Yu. M., Pertseva, T. O., Polianska, M. O., Rekalova, O. M., Ostrovskiy, M. M., Zaikov, S. V., Konopkina, L. I., & Konstantynovych, T. V. (2020). *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Bronkhialna astma [Adapted evidence-based clinical guideline. Bronchial asthma]*. Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy. [in Ukrainian].
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (2013, October 08). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry bronkhialnii astmi [On Approval and implementation of the technological medical documents on standardizing the management of bronchial asthma (No. 868)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2013, June 27). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen [On Approval and implementation of the technological medical documents on standardizing the management of chronic obstructive pulmonary disease (No. 555)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>
- [13] Esteban-Gorgojo, I., Antolin-Amérigo, D., Domínguez-Ortega, J., & Quirce, S. (2018). Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy*, 11, 267-281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
- [14] Maselli, D. J., & Hanania, N. A. (2019). Management of asthma COPD overlap. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*, 123(4), 335-344. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.021>
- [15] Bonini, M., & Usmani, O. S. (2015). The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 9(6), 281-293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
- [16] Feshchenko, Y. I., Yashyna, L. O., Ignatieva, V. I., Polianska, M. O., Nazarenko, K. V., Gumeniuk, G. L., Moskalenko, S. M., Opimakh, S. G., & Zvol, I. V. (2019). Osoblyvosti bronkhialnoi astmy z neutrofilnym typom zapalennia [Features of bronchial asthma with neutrophilic inflammation]. *Astma ta alerhiia*, (3), 35-40. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-3-35-40> [in Ukrainian].
- [17] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2021). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (2021 report)*. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>

Сучасні аспекти діагностики та хірургічного лікування гострих абсцесів легень

Я. В. Телушко^{ID}*, А.В, D, E, В. І. Перцов^{ID}^F, С. І. Савченко^{ID}^{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:

легень абсцес, ультразвукова візуалізація, комп'ютерна томографія, торакоскопія, торакальна хірургічна процедура.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 524-530

*E-mail: vy_telushko@ukr.net

Зростання кількості захворювань легень, несприятливі фактори довкілля, поширення інфекційного збудника в організмі хворого призводять до підвищення частоти гнійно-септичних ускладнень, що робить актуальним дослідження методів їхньої діагностики та лікування.

Мета роботи – дослідити діагностичну цінність ультразвукового дослідження (УЗД), спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) легень у діагностиці гострих абсцесів і визначенні тактики хірургічного лікування.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне дослідження 40 випадків гострих абсцесів легень із вивченням діагностичної значущості УЗД і СКТ для обрання методу хірургічного втручання відповідно до типу гострого абсцесу легень.

Результати. У дослідженні переважали чоловіки (82,5 %). Медіана віку – 52,0 (43,5; 60,0) року. СКТ виявила абсцес із секвестром у 9 (22,5 %) із 40 хворих, що підтверджено під час операції. Хибнонегативний результат отримали в 5 (35,7 %) із 14 пацієнтів. УЗД легень показало секвестр у 14 (35,0 %) хворих, у 2 (14,3 %) із них отримали хибнопозитивний результат. У 24 (92,3 %) із 26 хворих без секвестру виконали трансторакальне дренивання, у 2 (7,7 %) випадках – відеоабсцессоскопію (ВАС). Медіана перебування у стаціонарі становила 34,5 (29,0; 43,0) доби для пацієнтів без секвестру, 32,0 (26,0; 35,0) – із секвестром, $p = 0,16$.

Висновки. Сучасні променеві методи візуалізації – ефективні засоби діагностики абсцесу легень. У дослідженні чутливість і специфічність комп'ютерної томографії становила 64,3 % та 100,0 % відповідно; сонографії – 85,7 % та 92,3 %. Одночасне застосування названих діагностичних методів підвищує інформативність: чутливість – до 100,0 %, специфічність – до 92,3 %. ВАС із секвестротректомією – ефективний метод лікування та етіологічної діагностики процесу, дає змогу досягти тривалості перебування у стаціонарі, що зрівняна з такою у хворих без секвестру – 32,0 (26,0; 35,0) vs 34,5 (29,0; 43,0), $p = 0,16$.

Key words:

lung abscess, ultrasonic imaging, computed tomography, thoracoscopy, thoracic surgical procedure.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 524-530

Current aspects of diagnostics and surgical treatment of acute lung abscesses

Ya. V. Tielushko, V. I. Pertsov, S. I. Savchenko

Increasing number of lung diseases, unfavorable environmental factors, dissemination of infectious agents in a patient's body result in increased frequency of purulent-septic complications, thereby making the study on methods of their diagnosis and treatment relevant.

Aim of the work: to examine the diagnostic value of lung ultrasound (US) and spiral computed tomography (SCT) in the diagnosis of acute abscesses and in determining the tactics of surgical treatment.

Materials and methods. A prospective study of 40 cases of acute lung abscesses with diagnostic value of US and SCT examination to choose a surgical method in accordance with the type of acute lung abscess.

Results. Male was dominated in the study (82.5 %). The median age was 52 (43.5; 60.0) years. SCT revealed an abscess with sequestration in 9 (22.5 %) of 40 patients, which was confirmed during surgery. A false negative result was obtained in 5 (35.7 %) patients out of 14. Lung US revealed sequestration in 14 (35.0 %) patients: 2 (14.3 %) of them were false positive. Transthoracic drainage was performed in 24 (92.3 %) of 26 patients without sequestration. In 2 (7.7 %) cases – video abscessoscopy (VAS). The median length of hospital stay was 34.5 (29.0; 43.0) days for patients without sequestration and 32.0 (26.0; 35.0) – with sequestration, $P = 0.16$.

Conclusions. Modern radiation imaging is an effective tool for the diagnosis of lung abscess. The sensitivity and specificity of computed tomography was 64.3 % and 100.0 %, sonography – 85.7 % and 92.3 %, respectively, in the study. The concurrent use of these diagnostic methods increases their information content: sensitivity up to 100.0 %, specificity up to 92.3 %. Video abscessoscopy with sequestrectomy is an effective method of treatment and etiological diagnosis of the process, which allows achieving the length of hospital stay comparable to patients without sequestration: 32.0 (26.0; 35.0) vs 34.5 (29.0; 43.0), $P = 0.16$.

Современные аспекты диагностики и хирургического лечения острых абсцессов лёгких

Я. В. Телушко, В. И. Перцов, С. И. Савченко

Рост числа заболеваний лёгких, неблагоприятные факторы внешней среды, распространение инфекционного возбудителя в организме больного приводят к повышению частоты гнойно-септических осложнений, делает актуальным исследование методов их диагностики и лечения.

Цель работы – исследовать диагностическую ценность ультразвукового исследования (УЗИ) и спиральной компьютерной томографии (СКТ) лёгких в диагностике острых абсцессов и определении тактики хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 40 случаев острых абсцессов лёгких с изучением диагностической значимости УЗИ и СКТ для выбора метода хирургического вмешательства в соответствии с типом абсцесса лёгких.

Результаты. В исследовании преобладали мужчины (82,5 %). Медиана возраста – 52,0 (43,5; 60,0) года. СКТ обнаружила абсцесс с секвестром у 9 (22,5 %) из 40 больных, что подтверждено во время операции. Ложноотрицательный результат получен у 5 (35,7 %) из 14 пациентов. УЗИ лёгких показало секвестр у 14 (35,0 %) больных, у 2 (14,3 %) из них получен ложноположительный результат. У 24 (92,3 %) из 26 больных без секвестра выполнено трансторакальное дренирование, в 2 (7,7 %) случаях – видеоабсцессоскопия (ВАС). Медиана пребывания в стационаре составила 34,5 (29,0; 43,0) суток для пациентов без секвестра, 32,0 (26,0; 35,0) – с секвестром, $p = 0,16$.

Выводы. Современные лучевые методы визуализации – эффективные средства диагностики абсцесса лёгких. В исследовании чувствительность и специфичность компьютерной томографии составила 64,3 % и 100,0 % соответственно; сонографии – 85,7 % и 92,3 %. Одновременное применение указанных диагностических методов повышает информативность: чувствительность – до 100,0 %, специфичность – до 92,3 %. ВАС с секвестрэктомией – эффективный метод лечения и этиологической диагностики процесса, позволяет достичь продолжительности пребывания в стационаре, сопоставимой с такой у больных без секвестра – 32,0 (26,0; 35,0) vs 34,5 (29,0; 43,0), $p = 0,16$.

Ключевые слова:

лёгкого абсцесс, ультразвуковая визуализация, компьютерная томография, торакаоскопия, торакальная хирургическая процедура.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 524-530

Абсцес легень – поширене захворювання, що здавна відоме складністю перебігу. Раніше це захворювання мало високі показники летальності – до 75 % [1]. Початок ХХ сторіччя ознаменувався новим етапом у лікуванні гнійно-запальних захворювань легень, який пов'язаний з іменами видатних хірургів. Незалежно один від одного Н. Neuhoff та І. І. Греков у 1920-х рр. запропонували пневмотомію як основний метод лікування гострих абсцесів. Активна хірургічна тактика, що була впроваджена, сприяла зменшенню летальності до 2,5–5,0 %, а консервативне лікування асоціювалося з майже 34 % летальністю [1–3].

Використання антибіотиків зменшило летальність під час консервативного лікування до 8,7 %. Цей успіх сприяв тому, що лікування гострих абсцесів легень стало медикаментозним [4–6].

Незважаючи на появу нових методів діагностики, лікування та профілактики, летальність, спричинена цією патологією, не має тенденції до зменшення: за даними сучасних досліджень, її рівень становить 7,3 % [7,8].

Останніми роками широко обговорюють питання щодо застосування сонографії для діагностики різних патологій легень: пневмонії, периферичних утворень, гідро- та пневмотораксу [9–11]. Очевидні переваги методу: відсутність променевого навантаження, отримання зображення в реальному часі, мобільність і низька вартість [12,13].

Швидке вдосконалення торакаоскопічного обладнання та розвиток нових підходів до малоінвазивних втручань – перспективний напрям у торакальній хірургії [14–16]. Актуальним є вивчення можливостей у разі поєданого застосування ультразвукової діагностики та відеоторакокопії у хворих на гострі абсцеси легень.

Мета роботи

Дослідити діагностичну цінність ультразвукового дослідження, спіральної комп'ютерної томографії легень у діагностиці гострих абсцесів і визначенні тактики хірургічного лікування.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне дослідження 40 випадків гострих абсцесів легень на клінічній базі кафедри ме-

дицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії Запорозького державного медичного університету за період із 2016 до 2020 р.

Критерії залучення в дослідження: вік хворих понад 18 років, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні, наявність периферичного порожнинного утворення легень, що підтверджено шляхом комп'ютерної томографії.

Критерії виключення: вік менше ніж 18 років, відсутність інформованої згоди пацієнта, протипоказання до виконання комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням, розлад та/або нездатність життєво важливих функцій органів і систем.

Усім пацієнтам виконали загальне клінічне обстеження, лабораторне дослідження крові, сечі, мокротиння, вмісту абсцесу, лаважної рідини з трахеобронхіального дерева. Цей етап дослідження мав на меті уточнити стан функціональних резервів, ступінь інтоксикації та рівень запальної реакції, виявити супутні патології, виключити специфічний характер легневих змін (туберкульоз, рак, грибові ураження), встановити етіологічний фактор для обрання наступної антибактеріальної терапії згідно з чутливістю.

Кожному хворому виконали рентгенографію органів грудної клітки в передній прямій і бічній проєкціях (рентгенодіагностична установка REX-650RF, LISTEM Corporation, Республіка Корея), поліпозиційну рентгеноскопію (TUR D-800, DDR). Під час обстеження встановлювали наявність рентгенологічних патернів легневих захворювань: кільцеподібної порожнини, легеневої інфільтрації, гідро- або пневмотораксу, утворення легень, рідинний рівень.

За наявності рентгенологічної картини, що відповідала ознакам абсцесу (блокованого або такого, що дрежується), виконували спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) із внутрішньовенним контрастуванням («Astelion 16S», Toshiba, Японія). Мета СКТ-дослідження – уточнення локалізації патологічного процесу, співвідношення порожнини з навколишніми органами, виключення специфічного характеру процесу, характер та об'єм вмісту в порожнині абсцесу.

Сонографію легень виконували всім пацієнтам, вона давала змогу диференціювати периферичні абсцеси легень і позалегенові рідинні скупчення, обрати

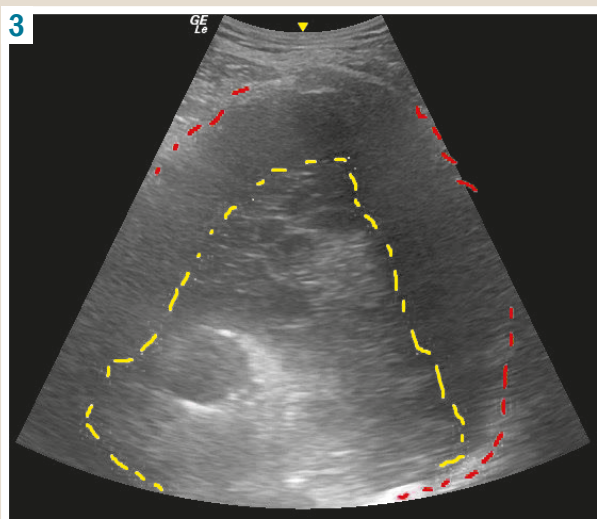
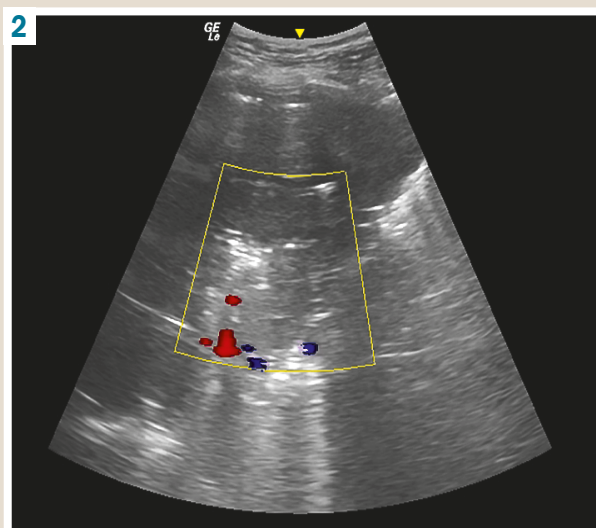
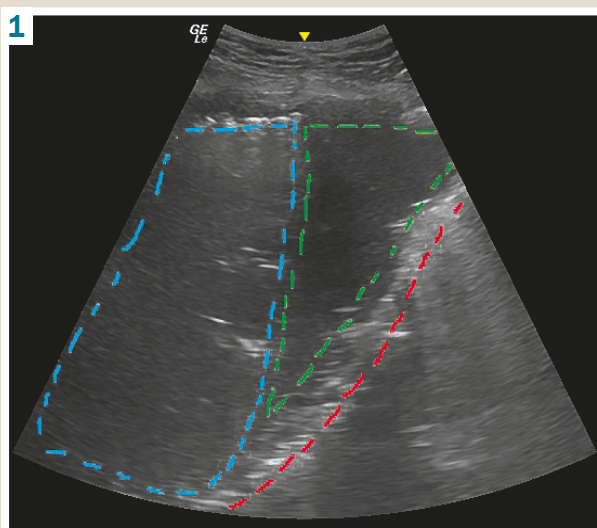


Рис. 1. Абсцес легені: на тлі легеневої паренхіми візуалізовано абсцес із рівнем анехогенної рідини (позначено зеленим пунктиром), умістом повітря (блакитний пунктир) і гіперехогенною капсулою, що чітко визначається (червоний пунктир).

Рис. 2. Виявлення перфузії та секвестру в абсцесі в режимі кольорового доплерівського дослідження. Ця ознака виключає позалегеневе розташування патологічного вогнища (наприклад, емпієма плеври). В абсцесі наявна ділянка гетероехогенного вмісту.

Рис. 3. На тлі гіпоехогенного вмісту абсцесу (червоний пунктир) візуалізується ізоехогенний секвестр (жовтий пунктир).

оптимальне місце трансторакального дренивання або виконання відеоабсцесоскопії (ВАС) [9]. Окремий етап обстеження – визначення наявності секвестрів у порожнині абсцесу.

Методика виконання УЗД: хворий приймав положення сидячи або лежачи, використовуючи конвексний датчик (5 МГц), оцінювали наявність таких ознак: рідинне утворення в легеневій паренхімі (рис. 1), перфузія в перифокальній ділянці (рис. 2), наявність секвестру як окремих гіперехогенних включень у порожнині абсцесу (рис. 3).

Комп'ютерну томографію та сонографію легень виконали досвідчені експерти незалежно один від одного, без впливу інформації про результати попередніх досліджень.

Якщо з використанням променевих методів дослідження виявлено секвестр легеневої тканини в порожнині абсцесу, хворим виконували ВАС із видаленням секвестру. У решти виконували трансторакальне дренивання абсцесу, доповнене дренажною фістулоабсцесографією через 48 годин після операції для визначення лікувальної тактики.

Трансторакальне дренивання виконали під сонографічним контролем за відомою методикою. Використову-

вали багатоперфоровані силіконові дренажі діаметром 24 Fr, пасивне дренивання за Бюлау з фракційною санацією порожнини гнійника 1–2 рази на добу.

ВАС виконували, використовуючи відеоендоскопічний комплекс Karl Storz (ФРН). Здебільшого хворих оперували у положенні на спині або на здоровому боці залежно від локалізації гнійника. Анестезія – загальна, зі штучною вентиляцією легень і роздільною інтубацією бронхів. Перед встановленням торакопорту визначали місце його оптимального розташування шляхом сонографії на операційному столі (або за попередньо встановленими позначками). Мета – вибір такого розташування доступу, щоб троакар потрапляв у порожнину абсцесу найкоротшою траєкторією, завдяки чому можна уникнути ускладнень, що пов'язані з травмою паренхіми легені. Фактично наявність у точці візуального підтвердження абсцесу за даними УЗД і була оптимальним місцем для введення торакопортів (тобто ділянка проколу прилегла до грудної стінки). Після забезпечення доступу виконували ревізію абсцесу 5 мм торакоскопом із кутом оптики 30°. Камеру видаляли й оцінювали глибину розташування секвестру. Враховуючи отримані координати, через гільзу троакара вводили ендоскопічний затискач

чи електровідсмоктувач. Залежно від консистенції та розмірів секвестр аспірували або видаляли шляхом тракції після фрагментації безпосередньо у порожнині абсцесу. Якщо абсцес мав великий діаметр (>70 мм) і були відповідні анатомічні умови (широке прилягання абсцесу до парієтальної плеври), використовували 2 доступи: один для камери, інший інструментальний. Це дало змогу здійснювати постійний візуальний контроль і полегшувало маніпуляції. Обмежувальний чинник у таких випадках – ширина ребра та довжина прилягання абсцесу до міжребер'я. Для позначення точки другого порту варто також застосовувати транслюмінацію грудної стінки. Після повторної ревізії, видалення секвестру виконували біопсію стінки абсцесу, прицільне дренивання силіконовим багатоперфорованим катетером 18 Fr з пасивним дрениванням за Бюлау та фракційною санацією.

Медикаментозне лікування не відрізнялось у пацієнтів із секвестром та без нього, передбачало антибактеріальну терапію (згідно з результатами мікробіологічного дослідження), призначення муколітиків, детоксикацію, знеболювальні та протизапальні препарати, бронхолітичні методи (інгаляції, лікувальні бронхоскопії).

Критерії видалення дренажу – відсутність надходження гнійного ексудату трубкою та порожнини абсцесу на рентгенограмах чи СКТ, за результатами контрастної фістулографії. Для загоєння бронхіальної норичі трубку перекривали в інтермітувальному режимі впродовж кількох діб. Коли ознаки загоєння не спостерігали, дренаж видаляли.

Клінічні критерії виписування – нормотермія, зникнення проявів інтоксикації (нормалізація лейкоцитозу та лейкоцитарної формули), відсутність мокротиння або незначна його кількість, негнійний характер.

Рентгенологічними критеріями повного одужання вважали відсутність порожнини абсцесу під час введення контрасту. Неповне одужання характеризувалося зменшенням порожнини абсцесу (принаймні на 50 % за найбільшим діаметром у передній прямій проекції), відсутністю рівня рідини в абсцесі та зменшенням інфільтративних змін у прилеглий легеневої тканині. У деяких випадках після видалення дренажу формувалася псевдокіста легені.

Статистичний аналіз результатів здійснили, використовуючи пакет програм Statistica 10.0. Кількісні дані наведено як медіану (верхній квартиль; нижній квартиль). Якісні величини наведено як абсолютну кількість і питому вагу. Кількісні ознаки порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Вітні. Вірогідність розподілу якісних бінарних параметрів оцінювали, застосовуючи критерій χ^2 -квадрат. Рівень статистичної значущості – $p < 0,05$.

Результати

У дослідженні взяли участь 33 чоловіки – 82,5 % усіх спостережень. Медіана віку – 52,0 (43,5; 60,0) року. Більшість хворих ($n = 25$, 62,5 %) – курці. Супутні патології діагностували в 30 (75,0 %) пацієнтів. Секвестр у порожнині абсцесу виявили у 14 (35,0 %) осіб (табл. 1).

Наявність секвестру в порожнині абсцесу не була статистично пов'язана з такими даними, як стать, вік, шкідливі звички, супутні захворювання.

Таблиця 1. Основні демографічні показники

Показники, одиниці вимірювання	Наявність секвестру		p
	Без секвестру	Із секвестром	
Загальна кількість, n (%)	26 (85,0)	14 (35,0)	–
Чоловіки, n (%)	22 (84,6)	11 (78,6)	0,68
Медіана віку, роки	53,0 (42,0; 62,0)	48,5 (45,0; 57,0)	0,64
Курці, n (%)	16 (61,5)	9 (64,3)	0,86
Супутня патологія, n (%)	19 (73,1)	11 (78,6)	1,00

Таблиця 2. Супутні патології

Характер захворювань	Без секвестру, n (%)	Із секвестром, n (%)	p
Серцево-судинної системи	12 (46,2)	6 (42,9)	0,89
Респіраторної системи	9 (34,6)	5 (35,7)	0,78
Ендокринної системи	6 (23,1)	3 (21,4)	0,62
Травної системи	3 (11,5)	2 (14,3)	0,58
Нервової системи	1 (3,8)	0 (0,0)	0,65
Інші	3 (11,5)	2 (14,3)	0,58

Таблиця 3. Етіологія абсцесів легень

Етіологічний чинник	Без секвестру, n (%)	Із секвестром, n (%)	p
Пневмонія	23 (88,5)	11 (78,6)	0,65
Тромбоемболія	3 (11,5)	1 (7,1)	1,00
Аспірація шлункового вмісту	0 (0,0)	2 (14,3)	0,13

Таблиця 4. Характеристика ускладнень у хворих

Ускладнення	Без секвестру, n (%)	Із секвестром, n (%)	p
Місцеві гнійно-запальні процеси в ділянці дренажу	3	1	1,00
Кровохаркання	2	1	1,00
Пневмоторакс	0	1	0,35

Загальна кількість супутніх захворювань (табл. 2), що становила 52 в усіх обстежених, перевищила їхню загальну кількість ($n = 40$). Цей факт зумовлений тим, що у 20 (50 %) хворих виявили 2 і більше коморбідних стани.

Частіше за інші в пацієнтів визначали захворювання серцево-судинної системи: артеріальну гіпертензію ($n = 12$; 30,0 %) та ішемічну хворобу серця ($n = 6$; 15,0 %). Крім того, часто діагностували цукровий діабет ($n = 9$; 22,5 %) і хронічне обструктивне захворювання легень ($n = 10$; 25,0 %).

Тривалість захворювання до надходження хворих у стаціонар становила 18 (15; 23) діб у пацієнтів без секвестру та 24 (21; 28) доби за наявності секвестру, $p = 0,003$.

Децю частіше визначали правобічну локалізацію абсцесу – у 26 (65,0 %) випадках. Цю тенденцію спостерігали в пацієнтів і без секвестру – 16 (61,5 %), і з ним – 10 (71,4 %), $p = 0,73$. У верхній частці патологічний процес виявлено в 15 (37,5 %) хворих, у середній частці – у 3 (7,5 %), у нижній – у 22 (55,0 %) осіб.

У результаті рентгенографії органів грудної клітки абсцес із горизонтальним рівнем рідини діагностували у 26 (67,5 %) із 40 хворих: у 21 (80,8 %) без секвестру, в 6 (42,9 %) із ним, $p = 0,03$.

Розмір абсцесу вимірювали за даними комп'ютерної томографії. Медіана його найбільшого діаметра – 73

(65; 87) мм без секвестру, із ним – 82 (74; 90) мм. У пацієнтів із секвестром діаметр абсцесу вірогідно більший, $p = 0,038$.

Етіологічні чинники, що призвели до розвитку абсцесів, встановили за результатами клінічного обстеження (табл. 3).

Припущення про наявність секвестру в порожнині абсцесу за результатами комп'ютерної томографії зробили у 9 (22,5 %) із 40 хворих, що на наступному етапі лікування підтвердила ВАС. Секвестри до операції не виявили в 5 із 14 хворих – 35,7 % випадку.

За даними УЗД легень наявність секвестру припустили в 14 (35,0 %) із 40 хворих. Однак відеоторакоскопія не підтвердила цей факт у 2 (14,3 %) пацієнтів. Отже, комбінування методів діагностики дало змогу правильно діагностувати секвестр у 12 (85,7 %) із 14 пацієнтів. У всіх 14 хворих із секвестром у порожнині абсцесу його наявність встановлена до оперативного втручання, виконали ВАС. 3-поміж 26 хворих з абсцесом без секвестру у 24 (92,3 %) випадках виконали трансторакальне дренирування, у 2 (7,7 %) випадках через припущення про наявність секвестру виконали ВАС, що показала його відсутність.

Медіана перебування хворих у стаціонарі становила 34,5 (29,0; 43,0) доби для хворих без секвестру, 32,0 (26,0; 35,0) доби в пацієнтів із секвестром, $p = 0,16$.

Серед ускладнень (табл. 4) частіше за інші визначали гнійно-запальні в місці розташування дренажу. Летальні випадки не зареєстрували.

Обговорення

В обох групах переважали чоловіки ($n = 33$, 82,5 %), що є типовим для гнійно-запальних захворювань легень. Аналогічний розподіл за статтю описано в інших дослідженнях, що присвячені цій проблемі [1–3,6].

Медіана віку пацієнтів (52,0 (43,5; 60,0) року) свідчить про соціально-економічну значущість проблеми, адже понад 75 % – особи працездатного віку. Вік хворих пояснює рівень коморбідного навантаження: супутні захворювання діагностували у 30 (75 %) пацієнтів. Безумовно, це ускладнює перебіг гнійно-запальних захворювань легень та завдання, що стоїть перед лікарями.

Тривалість захворювання до надходження в стаціонар вірогідно більша у хворих із секвестром: 24 (21; 28) доби vs 18 (15; 23) діб, $p = 0,003$. На нашу думку, така різниця пов'язана передусім зі складністю діагностики цієї форми захворювання з використанням традиційної рентгенографії органів грудної клітки. Через обтурацію дренажного бронха легеним секвестром, більшу в'язкість вмісту абсцесу та наявність щільних включень у більшості хворих типовий горизонтальний рівень рідини на рентгенограмах відсутній: без секвестру – у 80,8 % хворих, за його наявності – у 42,9 %, $p = 0,03$.

Медіана найбільшого діаметра абсцесу вірогідно більша у хворих із секвестром: 82 (74; 90) мм vs 73 (65; 87) мм, $p = 0,038$. Імовірна причина такої різниці – патогенез утворення секвестру, адже в його основі лежить гангренозний процес із порушенням кровообігу у відповідній ділянці легень та розвитком ішемічного некрозу, що є своєрідним механізмом додаткового пошкодження ле-

гені, а також суттєво ускладнює потрапляння медичних препаратів у зону некрозу. Гірші умови для самостійного дренирування абсцесу через бронх за наявності секвестру також не сприяють зменшенню його розмірів.

За результатами дослідження, чутливість комп'ютерної томографії під час діагностики секвестру в порожнині легеневого абсцесу становила 64,3 %, специфічність – 100,0 %. У результаті детального вивчення інформативності методу встановили: в усіх 5 випадках хибнонегативних результатів абсцеси не мали горизонтального рівня рідини. Томографічна картина з гомогенним утворенням легень рідинної щільності з чіткою рівною стінкою та більш-менш вираженим перифокальним запаленням ускладнювала діагностику секвестру. За наявності в порожнині повітря та рідини секвестр виявлений у всіх 9 хворих, адже повітря спричиняє ефект подвійного контрастування – на його тлі чітко контурується секвестр неправильної форми, що виступає над рівнем рідини.

Чутливість УЗД у діагностиці наявності секвестру становила 85,7 %, специфічність – 92,3 %. Два хибнонегативні результати отримали, коли абсцес містив газ і рівень рідини. Прошарок повітря через чималий акустичний імпеданс екранує вміст абсцесу, істотно знижуючи діагностичну цінність методу. Але два хибнопозитивні результати також отримали за наявності повітря та рідини в порожнині абсцесу. Це пов'язано з наявністю пухирців газу, які утворюють гіперехогенні сигнали в порожнині абсцесу, що інколи симулюють секвестр.

У разі одночасного використання УЗД і КТ їхня комплексна діагностична значущість істотно зростає: чутливість – 100,0 %, специфічність – 92,3 %.

Тривалість перебування хворих у стаціонарі не мала достовірної різниці в обох групах. Отже, ВАС із секвестркомією дає змогу ефективно усунути такий обтяжливий фактор гнійно-запального процесу, як утворення секвестру в порожнині абсцесу, а також робить умови одужання аналогічними тим, що є при абсцесі без секвестру. У двох пацієнтів, яким виконали ВАС без наявності секвестру, тривалість перебування у стаціонарі також не відрізнялась від тих, кому виконано трансторакальне дренирування абсцесу: 29,5 (28,0; 31,0) vs 32,5 (28,5; 42,5), $p = 0,229$. Це підтверджує думку, що саме за наявності секвестру абсолютно показана ВАС. Якщо секвестру немає, то має переваги виконання ВАС із діагностичною метою, коли інші методи дослідження (комп'ютерна томографія, УЗД, бронхоскопія з дослідженням лаважної рідини) не дають змоги виключити специфічний характер легеневої патології (онкопроцес, туберкульоз, грибок ураження тощо), але в такому разі варто враховувати економічну доцільність оперативного втручання.

Наводимо клінічний приклад, що підтверджує цінність ВАС у діагностиці захворювань з атипичним перебігом.

Хвора О., 62 роки, пенсіонерка, звернулася до клініки у вересні 2018 р. зі скаргами на інтенсивний постійний біль у ділянці лівої лопатки, що іррадіює в ліве надпліччя та знеболюється прийманням наркотичних анальгетиків, задиху під час фізичного навантаження, кашель із мокротинням жовтого кольору, осиплість голосу.

Хворою вважає себе майже 18 місяців, відколи в березні 2017 р. під час планової флюорографії виявили утворення нижньої частки лівої легені. Виконали комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза: порожнисте периферичне утворення нижньої частки лівої легені, лімфаденопатія коренів і середостіння. Під час бронхоскопії ендобронхіальну патологію не діагностували, в лаважній рідині не виявили атипів клітини та кислотостійкі палички. Консультувана фтизіатром – туберкульоз виключено. Огляд онколога – даних про онкопроцес немає. Попередній діагноз: кіста, абсцес легені (?). Протягом року перебувала під спостереженням у пульмонолога за місцем проживання.

Серед навколишніх побутових і виробничих факторів (працювала прибиральницею) шкідливі впливи не визначили. Діагностували ожиріння 2 ступеня аліментарно-конституціонального генезу, абдомінальної форми (індекс маси тіла – 37,2 кг/м²); хронічне обструктивне захворювання легень 2 стадії, ремісія. Тютюнокуріння – 45 пачко-років.

Під час повторної комп'ютерної томографії органів грудної клітки 12.09.2018 р. виявили порожнисте утворення 6 сегмента лівої легені 68 × 58 мм із незначним рівнем рідини, перифокальним запаленням, рівним зовнішнім контуром і нерівним внутрішнім. Визначили збільшення лімфовузлів коренів легень до 14 мм, середостіння – до 13 мм.

УЗД органів грудної клітки 12.09.2018 р.: у проекції 6 сегмента нижньої частки лівої легені є утворення, що розташоване субплеврально. Внутрішній край нерівний. Діаметр – до 62 мм. Утворення містить повітря, що екранує протилежну стінку.

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 142 г/л, еритроцити – $4,25 \times 10^{12}$, лейкоцити – $7,7 \times 10^9$, швидкість зсідання еритроцитів – 36 мм/год, еозинофіли – 0 %, паличкоядерні нейтрофіли – 7 %, сегментоядерні нейтрофіли – 43 %, лімфоцити – 35 %, моноцити 15 %.

Враховуючи атипичний перебіг захворювання, суперечливі результати обстежень і наявність умов для оперативного втручання за даними сонографії, з діагностичною метою 13.09.2018 р. виконали ВАС, біопсію утворення легені (рис. 4). Морфологічний висновок: аденокарцинома легені. Отже, саме оперативне втручання допомогло встановити діагноз периферичний рак нижньої частки лівої легені pT3cN2M0 St 3A gr. 2.

Висновки

1. Сучасні променеві методи візуалізації – ефективний засіб діагностики абсцесу легень. У дослідженні чутливість і специфічність комп'ютерної томографії становили 64,3 % і 100,0 % відповідно; сонографії – 85,7 % і 92,3 %. Одночасне застосування названих діагностичних методів підвищує їхню інформативність: чутливість – до 100 %, специфічність – до 92,3 %.

2. ВАС із секвестректомією – ефективний метод лікування та етіологічної діагностики процесу, дає можливість досягти тривалості перебування у стаціонарі, що зрівняна з такою у хворих без секвестру: 32,0 (26,0; 35,0) vs 34,5 (29,0; 43,0), $p = 0,16$.

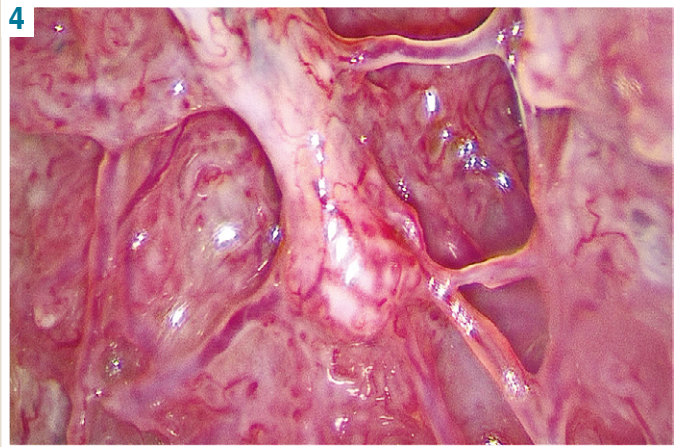


Рис. 4. Абсцесоскопія: периферичний рак легені.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 03.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2021

Відомості про авторів:

Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0745-6698](https://orcid.org/0000-0002-0745-6698)

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9285-6938](https://orcid.org/0000-0001-9285-6938)

Савченко С. І., канд. мед. наук, асистент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4822-2556](https://orcid.org/0000-0002-4822-2556)

Information about authors:

Tielushko Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Savchenko S. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Disaster Medicine, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Перцов В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Савченко С. И., канд. мед. наук, ассистент каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Surgical management of lung abscess: from open drainage to pulmonary resection / J.-H. Zhang, S.-M. Yang, C.-H. How, Y.-F. Ciou. *Journal of Visualized Surgery*. 2018. Vol. 4. P. 224. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.10.14>

- [2] Diagnosis, treatment and prognosis of lung abscess / A. Loukeri et al. *Pneumon*. 2015. Vol. 28. Issue 1. P. 54-60. URL : <http://www.pneumon.org/Diagnosis-treatment-and-prognosis-of-lung-abscess.137140.0.2.html>
- [3] Percutaneous lung abscess drainage: revisiting the old gold standard / A. Matarese, M. Tamburrini, U. Desai, U. Zuccon. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020. Vol. 90. Issue 1. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1214>
- [4] An unusual presentation of pulmonary embolism leading to infarction, cavitation, abscess formation and bronchopleural fistulation / E. Teng, L. Bennett, T. Morelli, A. Banerjee. 2018. *BMJ Case Reports*. P. bcr-2017-222859. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222859>
- [5] Lung abscess by *Actinomyces odontolyticus* and *Parvimonas micra* co-infection presenting as acute respiratory failure / S. S. Yun et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98. Issue 35. P. e16911. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016911>
- [6] Miki M. Standard and Novel Additional (Optional) Therapy for Lung Abscess by Drainage Using Bronchoscopic Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath (EBUS-GS). *Internal Medicine*. 2019. Vol. 58. Issue 1. P. 1-2. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0968-18>
- [7] Complex minimally invasive approach for complicated parapneumonic pulmonary abscess with bronchopleural fistula in childhood / H. Shivachev et al. *European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 54. P. PA2218. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.pa2218>
- [8] Predictors of Pulmonary Infarction / M. Miniati et al. *Medicine*. 2015. Vol. 94. Issue 41. P. e1488. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001488>
- [9] The value of chest magnetic resonance imaging compared to chest radiographs with and without additional lung ultrasound in children with complicated pneumonia / P. Konietzke et al. *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15. Issue 3. P. e0230252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230252>
- [10] Thoracic Ultrasound: What Non-radiologists Need to Know / J. P. Williamson et al. *Current Pulmonology Reports*. 2017. Vol. 6. Issue 1. P. 39-47. <https://doi.org/10.1007/s13665-017-0164-1>
- [11] Ultrasound of the Pleurae and Lungs / C. F. Dietrich et al. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2015. Vol. 41. Issue 2. P. 351-365. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.002>
- [12] Brahmavar M., Joshi D., Raman D. Application of Lung Ultrasound in Critical Care Setting: A Review / *Cureus*. 2019. Vol. 11. Issue 7. P. e5233. <https://doi.org/10.7759/cureus.5233>
- [13] Transbronchial drainage using endobronchial ultrasonography with guide sheath for lung abscess: A case report / D. Yaguchi et al. *Medicine*. 2018. Vol. 97. Issue 20. P. e10812. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010812>
- [14] A case of lung abscess successfully treated by transbronchial drainage using a guide sheath / H. Izumi et al. *Respirology Case Reports*. 2017. Vol. 5. Issue 3. P. e00228. <https://doi.org/10.1002/rcr2.228>
- [15] Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions / M. Hayama et al. *Respiration*. 2015. Vol. 90. Issue 2. P. 129-135. <https://doi.org/10.1159/000431383>
- [16] The Transbronchial Drainage of a Lung Abscess Using Endobronchial Ultrasonography with a Modified Guide Sheath / M. Takaki et al. *Internal Medicine*. 2019. Vol. 58. Issue 1. P. 97-100. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9419-17>
- [7] Shivachev, H., Pahnev, Y., Antonova, Z., Tolekova, N., Georgiev, T., Strahinova, V., Gabrovskva, N., Velizarova, S., & Karamisheva, V. (2019). Complex minimally invasive approach for complicated parapneumonic pulmonary abscess with bronchopleural fistula in childhood. *European Respiratory Journal*, 54, Article PA2218. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.pa2218>
- [8] Miniati, M., Bottai, M., Ciccotosto, C., Roberto, L., & Monti, S. (2015). Predictors of Pulmonary Infarction. *Medicine*, 94(41), Article e1488. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001488>
- [9] Konietzke, P., Mueller, J., Wuennemann, F., Wagner, W. L., Schenk, J. P., Alrajab, A., Kauczor, H. U., Stahl, M., Mall, M. A., Wielpütz, M. O., & Sommerburg, O. (2020). The value of chest magnetic resonance imaging compared to chest radiographs with and without additional lung ultrasound in children with complicated pneumonia. *PLoS ONE*, 15(3), Article e0230252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230252>
- [10] Williamson, J. P., Grainge, C., Parameswaran, A., & Twaddell, S. H. (2017). Thoracic Ultrasound: What Non-radiologists Need to Know. *Current Pulmonology Reports*, 6(1), 39-47. <https://doi.org/10.1007/s13665-017-0164-1>
- [11] Dietrich, C. F., Mathis, G., Cui, X. W., Ignee, A., Hocke, M., & Hirche, T. O. (2015). Ultrasound of the Pleurae and Lungs. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 41(2), 351-365. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.002>
- [12] Raheja, R., Brahmavar, M., Joshi, D., & Raman, D. (2019). Application of Lung Ultrasound in Critical Care Setting: A Review. *Cureus*, 11(7), Article e5233. <https://doi.org/10.7759/cureus.5233>
- [13] Yaguchi, D., Ichikawa, M., Inoue, N., Kobayashi, D., Shizu, M., & Imai, N. (2018). Transbronchial drainage using endobronchial ultrasonography with guide sheath for lung abscess: A case report. *Medicine*, 97(20), Article e10812. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010812>
- [14] Izumi, H., Kodani, M., Matsumoto, S., Kawasaki, Y., Igishi, T., & Shimizu, E. (2017). A case of lung abscess successfully treated by transbronchial drainage using a guide sheath. *Respirology Case Reports*, 5(3), Article e00228. <https://doi.org/10.1002/rcr2.228>
- [15] Hayama, M., Izumo, T., Matsumoto, Y., Chavez, C., Tsuchida, T., & Sasada, S. (2015). Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *Respiration*, 90(2), 129-135. <https://doi.org/10.1159/000431383>
- [16] Takaki, M., Tsuyama, N., Ikeda, E., Sano, M., Matsui, K., Ito, H., Kakuchi, S., Yamashita, Y., Tanaka, T., Ariyoshi, K., & Morimoto, K. (2019). The Transbronchial Drainage of a Lung Abscess Using Endobronchial Ultrasonography with a Modified Guide Sheath. *Internal Medicine*, 58(1), 97-100. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9419-17>

References

- [1] Zhang, J. -H., Yang, S. -M., How, C. -H., & Ciou, Y. -F. (2018). Surgical management of lung abscess: from open drainage to pulmonary resection. *Journal of Visualized Surgery*, 4, Article 224. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.10.14>
- [2] Loukeri, A., Kampolis, C., Tomos, P., Papapetrou, D., Pantazopoulos, I., Tzagarakis, A., Veldekis, D., & Lolis, N. (2015). Diagnosis, treatment and prognosis of lung abscess. *Pneumon*, 28(1), 54-60. <http://www.pneumon.org/Diagnosis-treatment-and-prognosis-of-lung-abscess.137140.0.2.html>
- [3] Matarese, A., Tamburrini, M., Desai, U., & Zuccon, U. (2020). Percutaneous lung abscess drainage: revisiting the old gold standard. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 90(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1214>
- [4] Teng, E., Bennett, L., Morelli, T., & Banerjee, A. (2018). An unusual presentation of pulmonary embolism leading to infarction, cavitation, abscess formation and bronchopleural fistulation. *BMJ Case Reports*, Article bcr-2017-222859. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222859>
- [5] Yun, S. S., Cho, H. S., Heo, M., Jeong, J. H., Lee, H. R., Ju, S., Kim, J. Y., You, J. W., Cho, Y. J., Jeong, Y. Y., Kim, H. C., Lee, J. D., & Lee, S. J. (2019). Lung abscess by *Actinomyces odontolyticus* and *Parvimonas micra* co-infection presenting as acute respiratory failure. *Medicine*, 98(35), Article e16911. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016911>
- [6] Miki, M. (2019). Standard and Novel Additional (Optional) Therapy for Lung Abscess by Drainage Using Bronchoscopic Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath (EBUS-GS). *Internal Medicine*, 58(1), 1-2. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0968-18>

Comparison of three respiratory physical therapy techniques and their impact on pulmonary function restoration among cardiac surgery patients in hospital settings

V. V. Vitomskiy *

¹National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine, ²GI "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine" (Ukrainian Children's Cardiac Center), Kyiv, Ukraine

The aim. To compare three respiratory physical therapy techniques and their impact on pulmonary function restoration among cardiac surgery patients in hospital settings.

Materials and methods. The study involved 126 patients of both sexes who were admitted for cardiac surgery. All the procedures were performed by sternotomy with cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest.

The patients were randomly divided (with a ratio of 1:1:1 by envelope method) into the control group (CG, n = 42), incentive spirometry group (ISG, n = 42) and inspiratory muscle training group (IMTG, n = 42). The examined patients underwent standardized physical therapy (early mobilization; therapeutic exercises; coughing). The groups varied in respiratory therapy.

Patients of the ISG group performed additional respiratory exercises using a Tri-Ball respiratory exerciser (three repetitions of 10 forced, full and rapid inspirations through the respiratory exerciser under the supervision of a physical therapist; besides, they were recommended to perform 3 repetitions with 10 inspirations each hour). Patients of the IMTG group performed additional respiratory exercises using Respironics Threshold IMT breathing exerciser, received explanations and recommendations like patients of the ISG group.

The pulmonary function test (PFT) was performed for the patients of all groups before the surgery and on the 7 postoperative day.

Results. PFT scores did not differ statistically between the groups of patients before the surgery. The three groups of patients had a negative dynamic of all test indicators, except Tiffeneau index. The analysis of PFT final scores did not confirm a significant difference in the studied indicators among the groups: vital capacity (P = 0.599), forced vital capacity (P = 0.393), forced expiratory volume in one second (P = 0.589), peak expiratory flow (P = 0.326), forced inspiratory vital capacity (P = 0.258), peak inspiratory flow (P = 0.569).

Conclusions. Statistical analysis of PFT indicators did not reveal any significant differences among the groups of cardiac surgery patients at the preoperative examination and on the 7 postoperative day, despite the differences in postoperative respiratory physical therapy.

Key words:

physical therapy, incentive spirometry, inspiratory muscle training, cardiac rehabilitation.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (4), 531-535

*E-mail:
vitomskiyvova@gmail.com

Порівняння впливу трьох підходів до респіраторної фізичної терапії на відновлення легеневої функції в кардіохірургічних пацієнтів на стаціонарному етапі

В. В. Вітомський

Мета роботи – порівняти вплив трьох підходів до респіраторної фізичної терапії на відновлення легеневої функції в кардіохірургічних пацієнтів на стаціонарному етапі.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 126 пацієнтів обох статей, котрим зробили операцію. Всі процедури здійснили зі стернотомією, штучним кровообігом, кардіоплегією.

Пацієнтів випадковим чином поділили (у співвідношенні 1:1:1, метод конвертів) на контрольну групу (КГ, n = 42), групу стимулювальної спірометрії (ISG, n = 42) та групу інспіраторних м'язових тренувань (IMTG, n = 42). Пацієнтам призначали стандартну програму фізичної терапії (рання мобілізація, терапевтичні вправи, кашель). Групи відрізнялися за респіраторною терапією.

Пацієнти групи ISG виконували додаткові дихальні вправи за допомогою дихального тренажера Tri-Ball (три підходи з 10 сильних, повних і швидких вдихів через дихальний тренажер під наглядом фізичного терапевта; крім того, їм рекомендували виконувати 3 підходи з 10 вдихів кожну годину). Пацієнти групи IMTG виконували додаткові дихальні вправи за допомогою дихального тренажера Respironics Threshold IMT, отримували пояснення та рекомендації як пацієнти групи ISG.

Перед операцією та на 7 післяопераційний день пацієнтам усіх груп виконали спірографію.

Результати. Результати спірографії статистично не відрізнялись у групах пацієнтів до операції. Усі пацієнти мали негативну динаміку всіх показників, крім індексу Тіфно. Аналіз прикінцевих результатів спірографії не підтвердив вірогідної різниці між групами за показниками, які вивчали: життєвою ємністю (p = 0,599), форсованою життєвою ємністю (p = 0,393), об'ємом форсованого видиху за першу секунду (p = 0,589), піковим потоком видиху (p = 0,326), життєвою ємністю форсованого видиху (p = 0,258), піковим потоком вдиху (p = 0,569).

Висновки. Статистичний аналіз показників спірографії не показав суттєві відмінності груп кардіохірургічних пацієнтів під час передопераційного тестування та на 7 післяопераційний день, незважаючи на відмінності післяопераційної респіраторної фізичної терапії.

Ключові слова:

фізична терапія, стимулювальна спірометрія, тренування дихальних м'язів, кардіореабілітація.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 531-535

Ключевые слова:

физическая терапия, стимулирующая спирометрия, тренировки дыхательных мышц, кардио-реабилитация.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 531-535

Сравнение влияния трёх подходов к респираторной физической терапии на восстановление лёгочной функции у кардиохирургических пациентов на стационарном этапе

В. В. Витомский

Цель работы – сравнить влияние трёх подходов к респираторной физической терапии на восстановление лёгочной функции у кардиохирургических пациентов на стационарном этапе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 126 пациентов обоих полов, которым проведена операция. Все процедуры выполняли со стернотомией, искусственным кровообращением и кардиоплегией. Пациентов случайным образом поделили (в соотношении 1:1:1, метод конвертов) на контрольную группу (КГ, n = 42), группу стимулирующей спирометрии (ISG, n = 42) и группу инспираторных мышечных тренировок (IMTG, n = 42). Пациентам назначена стандартная программа физической терапии (ранняя мобилизация, терапевтические упражнения, кашель). Группы отличались по респираторной терапии. Пациенты группы ISG выполняли дополнительные дыхательные упражнения с помощью дыхательного тренажёра Tri-Ball (три повторения 10 сильных, полных и быстрых вдохов через дыхательный тренажёр под наблюдением физического терапевта, кроме того, им рекомендовали выполнять 3 повторения по 10 вдохов каждый час). Пациенты группы IMTG выполняли дополнительные дыхательные упражнения с помощью дыхательного тренажёра Respironics Threshold IMT, получали объяснения и рекомендации, как пациенты группы ISG. Перед операцией и на 7 послеоперационный день пациентам всех групп проведена спирография.

Результаты. Результаты спирографии статистически не отличались в группах пациентов до операции. Все пациенты имели отрицательную динамику всех показателей, кроме индекса Тифно. Анализ заключительных результатов спирографии не показал достоверную разницу между группами по исследуемым показателям: жизненной ёмкости (p = 0,599), форсированной жизненной ёмкости (p = 0,393), объёму форсированного выдоха за первую секунду (p = 0,589), пиковому потоку выдоха (p = 0,326), жизненной ёмкости форсированного вдоха (p = 0,258), пиковому потоку вдоха (p = 0,569).

Выводы. Статистический анализ показателей спирографии не выявил существенных отличий групп кардиохирургических пациентов при предоперационном тестировании и на 7 послеоперационный день, несмотря на различия послеоперационной респираторной физической терапии.

Physical therapy (PT) in cardiac surgery (CS) and cardiac patients remains an important healthcare sphere due to the prevalence of cardiac pathology, its complications and comorbidity [1,2].

Typical changes in the respiratory system after cardiac surgery involve reduced lung function [3,4], worsening of chest X-ray findings [5], oxygen deficiency in arterial blood for several days [6], reduced respiratory muscle strength [7] and the presence of pleural effusion [8]. On the other hand, a prominent consequence of general anesthesia is decreased pulmonary ventilation [9]. At the same time, scientific studies show that the definition and distinction between normal condition and complications is the reason for high variability of postoperative pulmonary complications (PPCs) among cardiac surgery patients – from 5 % to 90 % [10].

Such interventions of physical therapists as early mobilization and respiratory muscle training are routinely performed to prevent and treat reduced pulmonary function and PPCs [11]. Given the presence of reduced pulmonary function in cardiac surgery patients, it seems relevant to find the ways to improve the process of its restoration.

According to the surveys of physical therapists, there is a wide range of respiratory interventions used in physical therapy for cardiac surgery patients [12,13]. The main respiratory PT interventions include coughing, deep breathing exercises, sustained maximal inspiration, pursed-lip breathing, diaphragmatic breathing, inspiratory muscle training (IMT), incentive spirometry (IS), positive expiratory pressure device breathing, continuous positive airway pressure, inspiratory resistance – positive expiratory pressure.

On the other hand, when analyzing the examination results, researchers emphasize that physical therapists tend to use interventions with refuted or unconfirmed efficiency [13,14]. For instance, scientific studies did not confirm the efficiency of using deep breathing exercise, IS

[15,16], inspiratory resistance-positive expiratory pressure [17]. Concerning the postoperative use of IMT, the studies have proved its benefits manifested in better dynamic of maximum inspiratory pressure and lung function [18,19].

However, flow-oriented IS and IMT techniques are very similar, since they require the patient to take a deep breath in order to perform a certain activity (to lift three balls of a breathing exerciser for flow oriented IS and open the valve of a breathing exerciser for IMT). Therefore, due to the lack of studies focused on IMT efficiency, different methods of examination, similar ways of using breathing exercisers, lack of comparison between IS and IMT techniques, it is advisable to weigh the benefits of using these respiratory interventions to rationalize PT guidelines for treatment of cardiac surgery patients.

Aim

To compare three respiratory physical therapy techniques and their impact on pulmonary function restoration among cardiac surgery patients in hospital settings.

Materials and methods

Design: randomized controlled trial.

Participants. The study involved 126 patients of both sexes who were admitted for CS. All the procedures were performed by sternotomy with cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest.

The exclusion criteria were: unstable angina pectoris at the time of study enrollment or during the program, congestive decompensated heart failure, intellectual disability, complex ventricular and uncontrolled arrhythmia, uncontrolled high blood pressure, cerebrovascular accident, artificial lung ventilation <24 hours.

The patients were randomly divided (at a ratio of 1:1:1 by envelope method) into the control group (CG, n = 42), IS group (ISG, n = 42) and IMT group (IMTG, n = 42). The study protocol was approved by the Institutional Review Board and the Local Medical Ethics Committee of SI "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine" (Protocol No. 1 dated 21.01.2020). All the patients were informed about the study protocol and gave written informed consent.

Interventions. The examined patients underwent standardized PT (early mobilization; therapeutic exercises; coughing). Immediately prior to the surgery, physical therapists provided brief consultations to the patients covering the aims and content of PT and postsurgery activation algorithm. The postoperative PT guidelines supposed performing the following early mobilization activities for patients: sitting on the bed with the legs dangling on the 1 postoperative day (POD); standing (getting up with the help and under the supervision of a physical therapist, holding on a medical movable walker, determined by an anesthesiologist) and walking on the spot if feasible on the 1–2 POD; walking on the spot, walking within the ward on the 2 POD; walking in the hospital corridor on the 3 POD; walking up and down the stairs on the 4–5 POD. All the patients performing therapeutic exercises and walking were supervised by physical therapists. Sessions (about 20 minutes each) with the physical therapists took place twice a day on the 1 and 2 PODs, 1–2 times on the 3 POD, 1 time starting from the 4 POD. If necessary (patient's condition, the need for motivation), the physical therapist could increase the session frequency and duration. PT was conducted by two physical therapists in equal amount in each group. Each physical therapist was assigned to each group in turn.

The groups varied in respiratory therapy. The ISG group patients performed additional respiratory exercises using a Tri-Ball respiratory exerciser (three repetitions of 10 forced, full and rapid inspirations through the respiratory exerciser at the sessions under the supervision of a physical therapist; besides, they were recommended to perform 3 repetitions with 10 inspirations each hour to lift all three balls of the respiratory exerciser (600 cc/sec, 900 cc/sec and 1200 cc/sec) with each inhalation. Patient's inability to lift all three balls was not considered a treatment failure, because participant grouping on this basis would contribute to concentration of patients with better scores in ISG. At the same time, such selection would be impossible in CG. ISG patients were asked to start from a lower lung volume before starting the forced inhalation. Training with the use of the respiratory exerciser started from the 1 POD. During the 1 and 2 PODs, the exercises were performed each hour and supervised by medical personnel, then the patients recorded performed exercises in self-reported diaries.

The IMTG group patients performed additional respiratory exercises using Respirationics Threshold IMT respiratory exerciser (the intensity was measured according to the Rating of Perceived Exertion – hard level; the pressure to open the valve was 18–20 cm water level starting from the 1 POD and 25–30 cm water level starting from the 3 POD) and received explanations and recommendations like the ISG group patients.

All the participants in ISG and IMTG groups recorded their daily respiratory exercises in the diaries.

Outcome measures. Demographic variables and clinical history were recorded at enrollment to the study. Before the surgery and on the 7 POD, the patients of all the groups performed pulmonary function test (PFT) using Spirodoc MIR spirometer and Winspiro PRO software. Normal conditions were assessed according to the Knudson/European Respiratory Society.

Statistical analysis. The study materials were processed using IBM SPSS 21 program of statistical analysis. Mathematical processing of numerical data was performed with the help of variation statistics. The Shapiro–Wilk test (W) was used to analyze the normality of quantitative indicators distribution. Mean value and root-mean-square deviation ($\pm S$) were calculated for the results of indicators that corresponded to the law of normal distribution. Median value (Me) and upper and lower quartiles (25 %; 75 %) were calculated for non-normally distributed indicators. One-way analysis of variance was used to measure the significance of differences between normally distributed study results; the Kruskal–Wallis test was used for the indicators with non-normal distribution.

Results

CG included 29 males and 13 females, ISG included 26 males and 16 females, and IMTG included 26 males and 16 females ($P = 0.738$). Significant differences in age, body weight, body length, NYHA functional class, operation duration were not found (*Table 1*). None of the patients had significant complications aggravating the process of postoperative recovery.

The groups of patients had no statistical differences in PFT scores before CS (*Table 2*). Six patients of CG had FEV_1/VC indicators less than 70 %, the number of such patients in ISG and IMTG groups comprised 8 and 2, respectively ($P = 0.137$).

Comparison of the pulmonary function test results obtained on the 7 POD did not reveal any statistical difference among groups of patients (*Table 3*). Therefore, the results of statistical analysis did not confirm the benefits of adding IS or IMT to the basic PT guidelines.

Discussion

The conducted statistical analysis did not confirm any benefits from including flow oriented IS or IMT to the basic guidelines for the treatment of cardiac surgery patients. Besides, pulmonary function indicators in ISG and IMTG groups were similar, both before and after the surgery. Accordingly, a decrease in the PFT indicators in the patient groups was similar as well. It should be noted that 61.9 % of ISG patients lifted all three balls of the Tri-Ball respiratory exerciser with forced inhalation at the final measuring, 31 % lifted two balls, 7.1 % lifted only one ball. At the time of the final measuring, 61.9 % of IMTG patients used the Respirationics Threshold IMT with water column pressure of 30 cm, 9.5 % – water column pressure of 25 cm, 28.6 % – water column pressure of 20 cm.

Volume and flow indicators decreased on the 7 POD in all studied groups of patients. Vital capacity indicator decreased by 27.11 % in CG, by 29.83 % and 26.93 % in ISG and IMTG, respectively. Forced vital capacity dynamic

Table 1. The main characteristics of the samples

Indicators	CG (n = 42)	ISG (n = 42)	IMTG (n = 42)	P
Age, years	62 (53; 68)	64 (55.50; 70)	64 (57; 69)	0.525*
Body weight, kg	82.37 ± 14.91	82.35 ± 15.25	79.07 ± 13.48	0.493#
Body length, cm	169.41 ± 9.19	167.45 ± 9.55	166.93 ± 9.27	0.443#
Body mass index, kg/m ²	28.68 ± 4.73	29.37 ± 4.92	28.40 ± 4.42	0.618#
EF, %	55.00 (47.75; 58.25)	55.0 (49.0; 58.5)	53 (44; 58)	0.670*
AH, degree	2 (0; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0.420*
NYHA, class	2 (2; 3)	3 (2; 3)	2.5 (2; 3)	0.578*
ALV duration, hour	7.0 (6.0; 9.5)	8.5 (6.0; 12.0)	8.00 (6.00; 9.75)	0.208*
Operation duration, min	377.5 (330.0; 422.5)	342.50 (295.00; 416.25)	370 (320; 445)	0.330*
CPB duration, min	179.33 ± 56.57	186.19 ± 56.43	198.29 ± 67.81	0.351#
LICU, nights	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0.444*
LPOU, nights	7 (5; 8)	7 (5.75; 9.25)	7.00 (6.00; 9.25)	0.456*

EF: ejection fraction; AH: arterial hypertension; ALV: artificial lung ventilation; CPB: cardiopulmonary bypass; LICU: length of intensive care unit stay; LPOU: length of postoperative unit stay; #: one-way analysis of variance; *: Kruskal–Wallis test.

Table 2. The pulmonary function test indicators before the surgery

Indicators	CG (n = 42)	ISG (n = 42)	IMTG (n = 42)	P*
VC, % predicted	102.02 ± 15.55	104.93 ± 14.03	104.95 ± 19.95	0.653
FVC, % predicted	100.60 ± 14.57	101.24 ± 14.43	104.10 ± 19.86	0.586
FEV ₁ , % predicted	99.55 ± 18.84	101.10 ± 14.98	104.31 ± 19.96	0.470
FEV ₁ /VC, %	77.94 ± 9.80	76.35 ± 8.39	79.95 ± 7.36	0.161
PEF, % predicted	96.41 ± 15.42	100.43 ± 19.75	101.29 ± 17.89	0.408
FEF ₂₅₋₇₅ , % predicted	87.79 ± 29.51	94.79 ± 33.10	91.17 ± 28.95	0.578
FIVC, % predicted	96.10 ± 15.05	95.55 ± 16.36	101.17 ± 20.11	0.264
FIV ₁ , % predicted	114.19 ± 21.14	115.17 ± 20.79	121.31 ± 24.88	0.289
PIF, % predicted	70.43 ± 18.65	70.17 ± 22.10	71.17 ± 17.01	0.970

VC: vital capacity; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FEV₁/VC: Tiffeneau index; PEF: peak expiratory flow; FEF₂₅₋₇₅: forced expiratory flow at 25–75 % of forced vital capacity; FIVC: forced inspiratory vital capacity; FIV₁: forced inspiratory volume in one second; PIF: peak inspiratory flow; *: one-way analysis of variance.

Table 3. The pulmonary function test indicators on the seventh postoperative day

Indicators	CG (n = 42)	ISG (n = 42)	IMTG (n = 42)	P*
VC, % predicted	74.91 ± 14.93	75.10 ± 17.37	78.02 ± 14.99	0.599
FVC, % predicted	74.07 ± 15.02	73.26 ± 18.33	77.81 ± 15.03	0.393
FEV ₁ , % predicted	74.55 ± 15.41	75.17 ± 18.83	78.10 ± 16.05	0.589
FEV ₁ /VC, %	79.78 ± 8.53	79.11 ± 8.48	79.78 ± 9.35	0.923
PEF, % predicted	78.64 ± 18.42	82.57 ± 23.44	85.52 ± 20.91	0.326
FEF ₂₅₋₇₅ , % predicted	68.43 ± 23.72	74.12 ± 31.30	68.07 ± 24.84	0.513
FIVC, % predicted	70.62 ± 15.28	69.43 ± 18.68	75.10 ± 15.48	0.258
FIV ₁ , % predicted	86.10 ± 19.14	84.74 ± 23.62	89.00 ± 19.25	0.632
PIF, % predicted	58.48 ± 15.50	58.12 ± 18.69	61.74 ± 17.18	0.569

VC: vital capacity; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FEV₁/VC: Tiffeneau index; PEF: peak expiratory flow; FEF₂₅₋₇₅: forced expiratory flow at 25–75 % of forced vital capacity; FIVC: forced inspiratory vital capacity; FIV₁: forced inspiratory volume in one second; PIF: peak inspiratory flow; *: one-way analysis of variance.

comprised 26.53 %, 27.98 % and 26.29 %, respectively. Peak expiratory flow indicator had a less pronounced dynamics as compared to the mentioned volume indicators, namely a 17.77 % decrease was obtained in CG, 17.86 % – in ISG; 15.77 % – in IMTG. The mean value of peak inspiratory flow had even less decrease: 11.95 % in CG; 12.05 % in ISG; 9.4 % in IMTG. Only FEV₁/VC indicators did not have negative changes confirming the absence of obstructive pulmonary dysfunction caused by cardiac surgery. Therefore, the negative dynamics was more pronounced among the indicators of PFT volumes in comparison to flow indicators. It is noteworthy that the indicators of forced inhalation did not vary among the groups, although both respiratory exercisers were aimed at training forced, full and rapid inhalation.

The study not only confirmed previously obtained results stating the lack of IS efficiency [15,16], but supplemented existing data on the efficiency of using IMT.

Preceding studies of IMT efficiency confirmed its positive effect, particularly (after transfer to the inpatient unit until hospital discharge) on the dynamics of MIP indicator (maximum inspiratory pressure) [20]. Another study confirmed positive impact of IMT, starting on the 1 POD, on vital capacity and tidal volume indicators, measured on the 3 POD [21]. However, there was nothing about benefits in MIP and MEP (maximum expiratory pressure) in the study, although these indicators were examined. Besides, vital capacity was measured quite early and in ml, which could affect the statistical analysis results.

According to another study, the use of IMT in pre- and post-operative periods did not result in better dynamics of FEV₁, FVC and MEP indicators, leading not only to recovery but also to MIP increase at the time of discharge (the 5–6 day) [19]. However, according to other studies, MIP may not return to its original indicators even 8 weeks postsurgery [22]. Such differences in the recovery process cast doubt on the validity of the results.

The study of C. Urell et al. [10] states that respiratory muscle strength is restored two months after CS, unlike PFT indicators. Therefore, in order to improve PFT indicators, it is better not to focus on training respiratory muscle strength immediately following the surgery.

Conclusions

1. Statistical analysis of PFT indicators did not reveal any significant differences among the groups of cardiac surgery patients at the preoperative examination and on the 7 postoperative day, despite the differences in postoperative respiratory physical therapy. Thus, flow-oriented IS or IMT included in the basic postoperative physical therapy guidelines, where the respiratory part was limited to coughing, did not contribute to pulmonary function restoration.

2. All three groups had a significant decrease in volume and flow indicators. The obtained negative dynamics of flow indicators was less pronounced. Forced inhalation indicators were also similar in all the groups, although respiratory exercisers were aimed at respiratory training. IS or IMT should not be used in physical therapy to improve pulmonary function in the inpatient phase of rehabilitation after cardiac surgery.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.03.2021
Після доопрацювання / Revised: 26.03.2021
Прийнято до друку / Accepted: 07.04.2021

Information about author:

Vitomskiy V. V., PhD, Lecturer of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport; physical therapist, SI "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine" (Ukrainian Children's Cardiac Center), Kyiv.
ORCID ID: [0000-0002-4582-6004](https://orcid.org/0000-0002-4582-6004)

Відомості про автора:

Вітомський В. В., канд. наук з фізичного виховання та спорту, викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України; фахівець із фізичної реабілітації, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ.

Сведения об авторе:

Витомский В. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины; специалист по физической реабилитации, ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев.

References

- Balazh, M., Kormiltsev, V., Kostenko, V., Vitomskiy, V., Strohanov, S., Sabadosh, M., Yurchenko, O., & Martseniuk, I. (2020). Physical rehabilitation program of patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome. *Journal of Physical Education and Sport*, 20(6), 3528-3535. <https://doi.org/10.7752/jpes.2020.06476>
- Vitomskiy, V., Hruzevych, I., Salnykova, S., Sulyma, A., Kormiltsev, V., Kyryuchenko, Y., & Sarafinjuk, L. (2018). The physical development of children who have a functionally single heart ventricle as a basis for working physical rehabilitation technology after a hemodynamic correction. *Journal of Physical Education and Sport*, 18(2), 614-617. <https://doi.org/10.7752/jpes.2018.02089>
- Guizilini, S., Gomes, W. J., Faresin, S. M., Carvalho, A. C. C., Jaramillo, J. I., Alves, F. A., Catani, R., & Buffolo, E. (2004). Efeitos do local de inserção do dreno pleural na função pulmonar no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 19(1), 47-54. <https://doi.org/10.1590/s0102-76382004000100010>
- Vitomskiy, V., Al-Hawamdeh, K., Vitomska, M., Lazarijeva, O., & Haidai, O. (2021). The effect of incentive spirometry on pulmonary function recovery and satisfaction with physical therapy of cardiac surgery patients. *Advances in Rehabilitation*, 35(1), 9-16. <https://doi.org/10.5114/areh.2020.102020>
- Oikkonen, M., Karjalainen, K., Kähärä, V., Kuosa, R., & Schavikin, L. (1991). Comparison of Incentive Spirometry and Intermittent Positive Pressure Breathing after Coronary Artery Bypass Graft. *Chest*, 99(1), 60-65. <https://doi.org/10.1378/chest.99.1.60>
- Barbosa, R. A., & Carmona, M. J. (2002). Avaliação da função pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea. *Revista brasileira de anestesiologia*, 52(6), 689-699. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942002000600005>
- Elias, D. G., Costa, D., Oishi, J., Pires, V. A., & Silva, M. A. M. (2000). Efeitos do treinamento muscular respiratório no pre e pos-operatório de cirurgia cardíaca. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 12(1), 9-18. <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/portal/resource/p/11-283770>
- Vitomskiy, V. (2020). The impact of mobilization and other factors on pleural effusion in patients undergoing cardiac surgical procedures. *Journal of Physical Education and Sport*, 20(Suppl. 3), 2167-2173. <https://doi.org/10.7752/jpes.2020.s3291>
- Taşkın, H., Telli Atalay, O., Yuncu, G., Taşpınar, B., Yalman, A., & Şenol, H. (2020). Postoperative respiratory muscle training in addition to chest physiotherapy after pulmonary resection: A randomized controlled study. *Physiotherapy Theory and Practice*, 36(3), 378-385. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1488189>
- Urell, C., Emtner, M., Hedenstrom, H., & Westerdaal, E. (2016). Respiratory muscle strength is not decreased in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11(1), Article 41. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0433-z>
- Stein, R., Maia, C. P., Silveira, A. D., Chiappa, G. R., Myers, J., & Ribeiro, J. P. (2009). Inspiratory Muscle Strength as a Determinant of Functional Capacity Early After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(10), 1685-1691. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.05.010>
- Westerdaal, E., & Möller, M. (2010). Physiotherapy-supervised mobilization and exercise following cardiac surgery: a national questionnaire survey in Sweden. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 5(1), Article 67. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-67>
- Lomi, C., & Westerdaal, E. (2013). Physical Therapy Treatment after Cardiac Surgery: A National Survey of Practice in Greece. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*, S7, Article 004. <https://doi.org/10.4172/2155-9880.S7-004>
- Westerdaal, E., & Olsén, M. F. (2011). Chest physiotherapy and breathing exercises for cardiac surgery patients in Sweden – A National survey of practice. *Monaldi archives for chest disease*, 75(2), 112-119. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2011.223>
- Dull, J. L., & Dull, W. L. (1983). Are Maximal Inspiratory Breathing Exercises or Incentive Spirometry Better Than Early Mobilization After Cardiopulmonary Bypass? *Physical Therapy*, 63(5), 655-659. <https://doi.org/10.1093/ptj/63.5.655>
- Jenkins, S. C., Soutar, S. A., Loukota, J. M., Johnson, L. C., & Moxham, J. (1990). A comparison of breathing exercises, incentive spirometry and mobilization after coronary artery surgery. *Physiotherapy Theory and Practice*, 6(3), 117-126. <https://doi.org/10.3109/09593989009037789>
- Westerdaal, E., Lindmark, B., Almgren, S. O., & Tenling, A. (2001). Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery – a comparison of three different deep breathing techniques. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 33(2), 79-84. <https://doi.org/10.1080/165019701750098920>
- Cargnin, C., Karsten, M., Guaragna, J., & Dal Lago, P. (2019). Inspiratory Muscle Training After Heart Valve Replacement Surgery Improves Inspiratory Muscle Strength, Lung Function, and Functional Capacity: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 39(5), E1-E7. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000409>
- Savci, S., Degirmenci, B., Saglam, M., Arkan, H., Inal-Ince, D., Turan, H. N., & Demircin, M. (2011). Short-term effects of inspiratory muscle training in coronary artery bypass graft surgery: A randomized controlled trial. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 45(5), 286-293. <https://doi.org/10.3109/14017431.2011.595820>
- Cordeiro, A. L., de Melo, T. A., Neves, D., Luna, J., Esquivel, M. S., Guimarães, A. R., Borges, D. L., & Petto, J. (2016). Inspiratory Muscle Training and Functional Capacity in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 31(2), 140-144. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20160035>
- Matheus, G. B., Dragosavac, D., Trevisan, P., Costa, C. E., Lopes, M. M., & Ribeiro, G. C. (2012). Inspiratory muscle training improves tidal volume and vital capacity after CABG surgery. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 27(3), 362-369. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20120063>
- Johnson D., Hurst, T., Thomson, D., Mycyk, T., Burbridge, B., To, T., & Mayers, I. (1996). Respiratory function after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 10(5), 571-577. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(96\)80130-3](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(96)80130-3)

Особливості секреції про- і протизапальних цитокінів у хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози

О. М. Білий  *1,2,A,C,D, Н. А. Мітряєва  1,C,D,E, М. В. Красносельський  1,2,A,F,
Л. В. Гребіник  1,D,E

¹ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, ²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

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

Ключові слова:

рак молочної залози, хвороби прогресування, цитокіни.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 536-540

*E-mail: abely@ukr.net

Вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ) T4b має несприятливий прогноз.

Мета роботи – вивчення балансу рівнів прозапальних (TNF α , IL-8) і протизапального (IL-4) цитокінів у сироватці крові хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування.

Матеріали та методи. Обстежили 87 хворих на рак грудної залози (РГЗ) до лікування: 42 особи із ВНРГЗ у стадії T4bN0-3M0, 45 пацієнтів із РГЗ у стадії T3-4N1-3M0 без набряку. Контрольна група – 15 пацієнок із фіброаденомами грудних залоз. Вміст цитокінів (IL-4, IL-8, TNF α) у сироватці крові хворих визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.

Результати. У хворих на ВНРГЗ порівняно з пацієнтами без онкозахворювання виявили вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α) у сироватці крові на тлі незначного підвищення рівня протизапального цитокіну (IL-4) у 22 % випадків. При РГЗ без набряку є дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, але при ВНРГЗ він істотно виражений (31,6 проти 12,4 раза та 5,6 проти 3,2 раза).

Висновки. У більшості хворих на ВНРГЗ спостерігають дисбаланс цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α). Пацієнти із ВНРГЗ із підвищеним рівнем про- і протизапальних цитокінів до лікування – група з найвищим ризиком щодо прогресування пухлини та метастазування. Пригнічення ефектів IL-8 або пов'язаних із ним СХС-хемокінів, TNF α тощо може мати важливі наслідки для системного лікування ВНРГЗ.

Key words:

breast cancer, disease progression, cytokines.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 536-540

The pattern of pro- and anti-inflammatory cytokine secretion in patients with secondary edematous breast cancer

O. M. Bilyi, N. A. Mitriaiava, M. V. Krasnoselskyi, L. V. Hrebinyk

Secondary edematous breast cancer (SEBC), T4b, has a poor prognosis.

The aim of this study is to examine the balance in serum levels of pro-inflammatory (TNF α , IL-8) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines in patients with SEBC before special treatment.

Materials and methods. A total of 87 patients with breast cancer (BC) were examined before treatment: 42 patients with SEBC in T4bN0-3M0 stage and 45 BC patients in T3-4N1-3M0 stage without edema. The control group consisted of 15 patients with fibroadenomas. The serum levels of cytokines (IL-4, IL-8, TNF α) in the patients was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In the SEBC patients as compared to the patients without cancer, the serum pro-inflammatory cytokine (IL-8, TNF α) levels were significantly increased and the anti-inflammatory cytokine (IL-4) level was slightly increased in 22 %. In BC without edema, an imbalance was noted in favor of pro-inflammatory cytokines, but in SEBC it was more pronounced (31.6 versus 12.4 and 5.6 versus 3.2, respectively).

Conclusions. In the majority of SEBC patients, there is an imbalance in the cytokine profile in favor of the pro-inflammatory cytokines (IL-8, TNF α). SEBC patients with elevated levels of both pro- and anti-inflammatory cytokines before treatment are the highest risk group of tumor progression and metastasis. Inhibition of the IL-8 effects or related CXC chemokines, TNF α , and others may have important consequences for the systemic treatment of SEBC.

Ключевые слова:

рак молочной железы, болезни прогрессирующее, цитокины.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 536-540

Особенности секреции про- и противовоспалительных цитокинов у больных вторично-отечным раком молочной железы

A. N. Belyi, N. A. Mitriaiava, N. V. Krasnoselskyi, L. V. Hrebinyk

Вторично-отечный рак грудной железы (ВОРГЖ) T4b имеет неблагоприятный прогноз.

Цель работы – изучение баланса уровней провоспалительных (TNF α , IL-8) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов в сыворотке крови больных ВОРГЖ до специального лечения.

Материалы и методы. Обследовали 87 больных раком грудной железы (РГЖ) до лечения: 42 пациента с ВОРГЖ в стадии T4bN0-3M0, 45 больных РГЖ в стадии T3-4N1-3M0 без отека. Контрольная группа – 15 пациенток с фиброаденомами

молочных желез. Содержание цитокинов (IL-4, IL-8, TNF α) в сыворотке крови больных определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У больных ВОРГЖ по сравнению с пациентами без онкозаболевания отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α) в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного цитокина (IL-4) в 22 % случаев. При РГЖ без отека отмечен дисбаланс в пользу провоспалительных цитокинов, но при ВОРГЖ он более выражен (31,6 против 12,4 раза и 5,6 против 3,2 раза).

Выводы. У большинства больных ВОРГЖ установлен дисбаланс цитокинового профиля в пользу провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α). Пациенты с ВОРГЖ с повышенным уровнем про- и противовоспалительных цитокинов до лечения – группа с наиболее высоким риском прогрессирования опухоли и метастазирования. Угнетение эффектов IL-8 или связанных с ним СХС-хемокинов, TNF α и др. может иметь важные последствия для системного лечения ВОРГЖ.

Одна з найагресивніших форм рака грудної залози (РГЗ) – вторинно-набряковий рак грудної залози (ВНРГЗ), який має несприятливий прогноз, адже загальна п'ятирічна виживаність не перевищує 34–45 % [1]. ВНРГЗ – вузлова форма захворювання з розвитком вторинного набряку (Т4b). Лікування таких пацієнтів вважають складним, а його ефективність недостатня [2]. Отже, розроблення нових підходів до оцінювання особливостей цього захворювання, прогнозу та вибору адекватного лікування є актуальним [3].

Одна з суттєвих особливостей ВНРГЗ – вираженість хронічного запалення. Запальна реакція відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні різних видів раку, включаючи рак молочної залози. Запальна реакція, пов'язана з раком, спричиняє проліферацію та виживання злоскіслих клітин, ангіогенез і метастазування раку молочної залози, а також порушує адаптивні імунні реакції та змінює реакції на хіміотерапевтичні засоби. Важкі запальні реакції призводять до слабшої адаптаційної імунної відповіді, що зумовлює її дисбаланс і прогресування раку, а також погану загальну виживаність [4].

Важливе значення під час і запалення, і канцерогенезу мають цитокини – низькомолекулярні білкові продукти активованих клітин імунної системи та пухлин, що є модифікаторами широкого спектра патологічних реакцій. Вони здійснюють ендогенну регуляцію міжклітинних взаємодій усіх видів імунної системи, гемопоєзу та запалення, а також міжсистемних взаємодій. Цитокини можуть бути ростовими факторами для клітин пухлини. Пухлинні клітини самі продукують цитокини, які є аутокринними факторами росту. Але цитокини є також важливими протипухлинними факторами. Залежно від впливу на запальний процес цитокини поділяють на дві групи: прозапальні (TNF α , IL-8 тощо) та протизапальні (IL-4, IL-10 тощо) [5]. Важливе значення в патогенезі багатьох захворювань, зокрема онкологічних, належить не тільки і не стільки змінам рівня того чи іншого цитокину, скільки дисбалансу про- і протизапальних цитокинів, бо він у багатьох випадках визначає перебіг пухлинного процесу, прогноз захворювання та тактику лікування, яке спрямоване на усунення цитокинового дисбалансу [6].

У доступній фаховій літературі майже немає відомостей про дослідження цитокинового балансу при ВНРГЗ, від якого залежить перебіг і системного, і локального запального процесу, а також розвиток пухлинного процесу. Отже, доцільним та актуальним є дослідження балансу про- і протизапальних цитокинів у хворих на ВНРГЗ.

Мета роботи

Вивчення балансу рівнів прозапальних (ФНО, IL-8) і протизапального (IL-4) цитокинів у сироватці крові хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 87 хворих на рак грудної залози. Усі хворі перебували на лікуванні в ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України» у 2015–2019 рр. Пацієнток обстежили до лікування.

Вік 42 осіб, які хворі на ВНРГЗ у стадії Т4bN0-3M0, – 34–71 рік (медіана 53,1). У 26 жінок настала менопауза. Протоковий рак констатували у 25 (60 %) пацієнток, часточковий – у 17 (40 %). Пухлина понад 5 см виявлена у 20 (47,6 %) осіб, менше ніж 5 см – у 22 (52,4 %).

Група порівняння – 45 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку у стадії Т3-4N1-3M0 віком 30–67 років (медіана 52,3). 19 пацієнток були в менопаузі. Пухлина понад 5 см виявлена у 12 (26,7 %) жінок, менше ніж 5 см – у 33 (73,3 %). Протоковий рак діагностували у 33 (73,3 %) хворих, часточковий – у 12 (26,7 %).

Контрольна група – жінки з фіброаденомами грудних залоз (15 пацієнток віком 39–55 років), яких згодом прооперували.

Вміст цитокинів (IL-4, IL-8, TNF α) у сироватці крові хворих на ВНРГЗ групи порівняння та контрольної визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів ЗАТ «Вектор-Бест», РФ. Вимірювання здійснили з допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора Immunochem-2100 (США).

Від пацієнтів отримали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке здійснили згідно з основними біоетичними нормами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964–2013 рр.). Протоколи дослідження схвалені комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України».

Статистичний аналіз даних виконали за допомогою пакета статистичних програм Statistica, використовуючи непараметричні методи для малих вибірок. Результати наведено як Me [LQ; UQ], Me – медіана, [LQ; UQ] – верхній і нижній квартилі. Результати, встановлені у групах дослідження, порівнювали за допомогою критерію Манна–Вітні. Розбіжності вважали статистично значущими

Таблиця 1. Рівні про- і протизапальних цитокінів та їхнє співвідношення у хворих на ВНРГЗ і РГЗ до початку лікування, Ме (LQ; UQ)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група	ВНРГЗ	РГЗ
IL-8, пг/мл	4,7 (2,4; 5,8)	148,6 (84,8; 211,4)*#	58,2 (36,2; 82,7)*
TNF α , пг/мл	2,8 (1,6; 3,2)	15,6 (10,2; 18,2)*	9,1 (7,1; 12,3)*
IL-4, пг/мл	1,8 (1,2; 2,2)	1,9 (1,3; 3,5)	5,5 (4,3; 6,8)*
IL-8 / IL-4	2,6	77,1	27,0
TNF α / IL-4	1,5	8,1	2,8

*: значущість відмінностей вмісту цитокінів у різних групах хворих (критерій Манна-Вітні), $p < 0,05$; #: значущість відмінностей вмісту цитокінів у хворих порівняно з контролем (критерій Манна-Вітні), $p < 0,05$.

при $p < 0,05$. Коефіцієнт рангової кореляції визначали методом Спірмена.

Результати

Аналіз рівнів цитокінів у сироватці крові хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування показав вірогідне підвищення рівня прозапальних цитокінів IL-8 і TNF α у 31,6 та 5,6 рази порівняно з контролем (табл. 1). Рівень протизапального цитокіну IL-4 у 22 % хворих утріч вищий, ніж у контрольній групі, а у 78 % пацієнтів цей показник майже не відрізнявся. Результати свідчать про цитокіновий дисбаланс перед лікуванням захворювання в бік переважання концентрації прозапальних цитокінів.

У групі хворих на РГЗ також визначили підвищення концентрації прозапальних цитокінів IL-8 і TNF α у 12,4 та 3,2 рази відповідно на тлі майже незмінного вмісту протизапального цитокіну IL-4. Отже, у разі РГЗ також наявний дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, але це виражено менше, ніж при ВНРГЗ (31,6 проти 12,4 рази та 5,6 проти 3,2 рази).

У хворих на ВНРГЗ зафіксували підвищення індексів IL-8/IL-4 та TNF α /IL-4 порівняно з контрольною групою. У підгрупі хворих на ВНРГЗ із незмінним рівнем IL-4 індекс співвідношення IL-8/IL-4 підвищувався у 29,6 рази, індекс TNF α /IL-4 – у 5,4 рази, а в підгрупі хворих на ВНРГЗ із підвищеним рівнем IL-4 індекс IL-8/IL-4 зростав у 10,4 рази, індекс TNF α /IL-4 – у 1,9 рази.

У хворих на РГЗ індекси IL-8/IL-4 і TNF α /IL-4 підвищувалися порівняно з контрольною групою, але менше, ніж у більшості хворих на ВНРГЗ. Отже, індекси IL-8/IL-4 та TNF α /IL-4 при ВНРГЗ вищі порівняно з індексами при РГЗ у 2,0 та 1,4 рази відповідно.

У хворих на ВНРГЗ виявили кореляцію між вмістом TNF α та IL-4 ($r = 0,4$, $p < 0,05$), IL-8 та IL-4 ($r = 0,6$, $p < 0,01$), між рівнем IL-4 і індексом IL-8/IL-4 ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

Обговорення

Результати свідчать про виражений дисбаланс, який характеризується перевагою прозапального профілю у хворих на ВНРГЗ до спеціального лікування. Підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α) на тлі незначного зростання рівня протизапального IL-4 у 22 % хворих на ВНРГЗ, імовірно, – тенденція до активації прозапальної відповіді організму на розвиток системного прозапального синдрому, котрий асоційований із пухлинним процесом.

За даними фахової літератури, TNF α – імунологічний маркер злоякісності та прогресування онкологічного процесу, що майже завжди корелює з клінічним проявом злоякісності пухлини [7–9]. Не менш важливе значення IL-8 (прозапальний хемокін CXCL8) у канцерогенезі, адже він посилює ангиогенез, відіграє важливу роль у виживаності ендотеліальних клітин та їхньої проліферації, інгібує апоптоз, посилює експресію антиапоптичних генів, бере участь у формуванні резистентності до хіміопроменевої терапії, метастазуванні, а також є критерієм інтенсивного запалення [10, 11]. Системний вплив прозапальних цитокінів (IL-8) на організм призводить до циркуляторних розладів, спричиняючи стимуляцію макрофагів, нейтрофілів, продукцію додаткової кількості медіаторів запалення. Вони також відіграють важливу роль у взаємодії пухлини з її мікрооточенням [12].

Підвищення рівня IL-4 у 22 % хворих, хоч і не стільки, як прозапальних цитокінів, вказує на активізацію не тільки проліферації в пухлині, але й зумовлює виживання клітин раку молочної залози й метастазування через активацію IL-4/IL-4R α сигнального шляху [13, 14]. Хворі на ВНРГЗ із підвищеним рівнем про- і протизапальних цитокінів до лікування – група з найвищим ризиком щодо прогресування пухлини та метастазування.

Результати дослідження показали, що в більшості хворих на ВНРГЗ наявний дисбаланс цитокінового профілю в бік прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α). Більшість клінічних досліджень підтверджують надмірну експресію прозапальних цитокінів при місцево-поширеному раку грудної залози. Отже, пригнічення ефектів IL-8 або пов'язаних із ним СХС-хемокинів, TNF α тощо може мати важливі наслідки для системного лікування ВНРГЗ [6, 10, 12, 15].

Висновки

1. При ВНРГЗ відбуваються зміни балансу про- і протизапальних цитокінів із переважанням прозапального профілю.
2. У хворих на ВНРГЗ порівняно з пацієнтами без онкологічного захворювання виявили вірогідне підвищення рівнів прозапальних цитокінів (IL-8, TNF α) у сироватці крові на тлі незначного підвищення рівня протизапального цитокіну (IL-4) у 22 % випадків.
3. При РГЗ без набряку також встановили дисбаланс у бік прозапальних цитокінів, але при ВНРГЗ він вираженіший (31,6 проти 12,4 рази та 5,6 проти 3,2 рази).
4. Хворі на ВНРГЗ із підвищеним рівнем про- і протизапальних цитокінів до лікування – група з найвищим ризиком щодо прогресування пухлини та метастазування.

Перспективи подальших досліджень. Підвищення ефективності лікування хворих на ВНРГЗ шляхом включення до неoad'ювантного лікувального протоколу селективних інгібіторів про- і протизапальних ланцюгів туморогенезу, спрямованих проти окремих цитокінів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 21.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2021

Відомості про авторів:

Білий О. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення онкологічної хірургії, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України»; доцент каф. онкології, радіології та радіаційної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6267-0331](https://orcid.org/0000-0001-6267-0331)

Мітряєва Н. А., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії радіаційної онкології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-7641-3133](https://orcid.org/0000-0001-7641-3133)

Красносельський М. В., д-р мед. наук, професор, директор, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України»; зав. каф. онкології, радіології та радіаційної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5329-5533](https://orcid.org/0000-0001-5329-5533)

Гребіник Л. В., науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-5010-5407](https://orcid.org/0000-0001-5010-5407)

Information about authors:

Bilyi O. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Surgical Oncology, State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Mitriayeva N. A., PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Radiation Oncology, State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Krasnoselskiy M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Hrebinyk L. V., Researcher, Laboratory of Radiation Oncology, State Institution "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S. P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Белый А. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения онкологической хирургии, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины»; доцент каф. онкологии, радиологии и радиационной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Митряева Н. А., д-р биол. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией радиационной онкологии, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины», г. Харьков.

Красносельский Н. В., д-р мед. наук, профессор, директор, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины»; зав. каф. онкологии, радиологии и радиационной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Гребеник Л. В., научный сотрудник лаборатории радиационной онкологии, ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии имени С. П. Григорьевы НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020. Vol. 70. Issue 1. P. 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Does nonmetastatic inflammatory breast cancer have a worse prognosis than other nonmetastatic T4 cancers? / A. Romanoff et al. *Cancer*. 2018. Vol. 124. Issue 22. P. 4314-4321. <https://doi.org/10.1002/cncr.31757>
- [3] Tumor Biology Predicts Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients Presenting with Locally Advanced Breast Cancer / L. F. Gentile et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2017. Vol. 24. Issue 13. P. 3896-3902. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6085-y>

- [4] Inflammation and Cancer / N. Singh et al. *Annals of African Medicine*. 2019. Vol. 18. Issue 3. P. 121-126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
- [5] King J., Mir H., Singh S. Chapter Four – Association of Cytokines and Chemokines in Pathogenesis of Breast Cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* / ed. R. Lakshmanaswamy. Vol. 151. Academic Press, 2017. P. 113-136. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.003>
- [6] IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients / Y. Ma et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 26. Issue 3. P. 421-426. <https://doi.org/10.17219/acem/62120>
- [7] The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches / D. Cruceriu, O. Baldasici, O. Balacescu, I. Berindan-Neagoe. *Cellular Oncology*. 2020. Vol. 43. Issue 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
- [8] Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort / C. Agnoli et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 12708. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12703-x>
- [9] Annibaldi A., Meier P. Checkpoints in TNF-Induced Cell Death: Implications in Inflammation and Cancer. *Trends in Molecular Medicine*. 2018. Vol. 24. Issue 1. P. 49-65. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.11.002>
- [10] The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer / Q. Liu et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016. Vol. 31. P. 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2016.08.002>
- [11] Low Plasma IL-8 Levels During Chemotherapy Are Predictive of Excellent Long-Term Survival in Metastatic Breast Cancer / L. Tiainen et al. *Clinical Breast Cancer*. 2019. Vol. 19. Issue 4. P. e522-e533. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.03.006>
- [12] Ortiz-Montero P., Londoño-Vallejo A., Vernot J. P. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Communication and Signaling*. 2017. Vol. 15. Issue 1. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0172-3>
- [13] Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer / K. Kawaguchi et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 2924. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39476-9>
- [14] Tower H., Ruppert M., Britt K. The Immune Microenvironment of Breast Cancer Progression. *Cancers*. 2019. Vol. 11. Issue 9. P. 1375. <https://doi.org/10.3390/cancers11091375>
- [15] Liu D., Wang X., Chen Z. Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2016. Vol. 17. Issue 6. P. 486-494. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>

References

- [1] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [2] Romanoff, A., Zabor, E. C., Petruolo, O., Stempel, M., El-Tamer, M., Morrow, M., & Barrio, A. V. (2018). Does nonmetastatic inflammatory breast cancer have a worse prognosis than other nonmetastatic T4 cancers? *Cancer*, 124(22), 4314-4321. <https://doi.org/10.1002/cncr.31757>
- [3] Gentile, L. F., Piltas, G., Zabor, E. C., Stempel, M., Morrow, M., & Barrio, A. V. (2017). Tumor Biology Predicts Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients Presenting with Locally Advanced Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 24(13), 3896-3902. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6085-y>
- [4] Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. (2019). Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3), 121-126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
- [5] King, J., Mir, H., & Singh, S. (2017). Chapter Four – Association of Cytokines and Chemokines in Pathogenesis of Breast Cancer. In R. Lakshmanaswamy (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 151, pp. 113-136). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.003>
- [6] Ma, Y., Ren, Y., Dai, Z.-J., Wu, C.-J., Ji, Y.-H., & Xu, J. (2017). IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(3), 421-426. <https://doi.org/10.17219/acem/62120>
- [7] Cruceriu, D., Baldasici, O., Balacescu, O., & Berindan-Neagoe, I. (2020). The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cellular Oncology*, 43(1), 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
- [8] Agnoli, C., Grioni, S., Pala, V., Allione, A., Matullo, G., Gaetano, C. D., Tagliabue, G., Sieri, S., & Krogh, V. (2017). Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort. *Scientific Reports*, 7(1), Article 12708. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12703-x>
- [9] Annibaldi, A., & Meier, P. (2018). Checkpoints in TNF-Induced Cell Death: Implications in Inflammation and Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 24(1), 49-65. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.11.002>

- [10] Liu, Q., Li, A., Tian, Y., Wu, J. D., Liu, Y., Li, T., Chen, Y., Han, X., & Wu, K. (2016). The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 31, 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2016.08.002>
- [11] Tiainen, L., Hämäläinen, M., Luukkaala, T., Tanner, M., Lahdenperä, O., Vihinen, P., Jukkola, A., & Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2019). Low Plasma IL-8 Levels During Chemotherapy Are Predictive of Excellent Long-Term Survival in Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 19(4), e522-e533. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.03.006>
- [12] Ortiz-Montero, P., Londoño-Vallejo, A., & Vernet, J. P. (2017). Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Communication and Signaling*, 15(1), Article 17. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0172-3>
- [13] Kawaguchi, K., Sakurai, M., Yamamoto, Y., Suzuki, E., Tsuda, M., Kataoka, T. R., Hirata, M., Nishie, M., Nojiri, T., Kumazoe, M., Saito, K., & Toi, M. (2019). Alteration of specific cytokine expression patterns in patients with breast cancer. *Scientific Reports*, 9(1), Article 2924. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39476-9>
- [14] Tower, H., Ruppert, M., & Britt, K. (2019). The Immune Microenvironment of Breast Cancer Progression. *Cancers*, 11(9), Article 1375. <https://doi.org/10.3390/cancers11091375>
- [15] Liu, D., Wang, X., & Chen, Z. (2016). Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 17(6), 486-494. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>

Порівняльне оцінювання вмісту амінокислот деяких видів бобових флори півдня України

О. В. Гречана^{1,B,C,D}, А. Г. Сербін^{2,A,F}, А. М. Руднік^{1,B,C},
І. М. Шевченко^{1,A,E}, О. О. Салій^{3,E,F}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ³Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

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

Актуальним є аналіз відомостей щодо складу амінокислот та їхньої кількості в сировині п'ятьох видів представників родини Бобові, що ростуть у флорі півдня України (*Securigera varia* (L.) Lassen – в'язіль різнокольоровий (строкатий), *Vicia cracca* L. – віка мишача, *Lupinus luteus* L. – люпин жовтий, *Melilotus officinalis* (L.) Pall. – буркун лікарський, *Melilotus albus* Medic. – буркун білий), як джерел отримання амінокислот, особливо незамінних, ресурс яких має поповнюватися ззовні.

Мета роботи – вивчити та порівняти амінокислотний профіль деяких видів бобових флори півдня України, виконати багатовимірний статистичний кластерний аналіз і побудувати гістограми за результатами визначення вмісту та складу амінокислот у *Securigera varia* (L.) Lassen, *Vicia cracca* L., *Lupinus luteus* L., *Melilotus officinalis* (L.) Pall. та *Melilotus albus* Medic.

Матеріали та методи. Висушену сировину, що заготовили на півдні України, досліджували методом газо-рідинної хроматографії з використанням амінокислотного аналізатора після гідролізу хлоридною кислотою за підвищеної температури.

Результати. Визначили 19 амінокислот, дев'ять із них незамінні або частково замінні. Серед незамінних найбільший вміст встановили для неполярної амінокислоти пролін (сумарно 6932 мг/100 г), здатність до її накопичення виявили у буркуна лікарського (2276 мг/100 г). Найменшу кількість проліну встановили в люпині жовтому (388 мг/100 г). У рослинах, які аналізували, найменший вміст мала сульфурвмісна неполярна амінокислота метіонін (сумарно 506 мг/100 г). Привертає увагу відсутність у деяких рослинах замінної полярної амінокислоти глутаміну: її не містять в'язіль строкатий, віка мишача та буркун лікарський. Найбільша концентрація речовин цієї природи встановлена для полярної кислоти аспарагінової (сумарно 6824 мг/100 г): найвищий показник – у віки мишачої, найменший – у буркуна білого (2660 мг/100 г та 385 мг/100 г відповідно).

Висновки. Аналіз наявності та кількості амінокислот – підґрунтя для багатовимірного статистичного кластерного аналізу та побудови гістограм презентації амінокислотного профілю представників родини *Fabaceae* L. Під час побудови дендрограми визначили три кластери, представники одного роду (*Melilotus* L.) визначили в різні кластери, що має значення для наступних хемосистематичних досліджень.

Ключові слова:
амінокислотний вміст, газо-рідинна хроматографія, кластерний аналіз.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 541-546

*E-mail:
1310grecanaya@
ukr.net

Comparative assessment of the amino acids content of some legumes species in Southern Ukraine

O. V. Hrechana, A. H. Serbin, A. M. Rudnik, I. M. Shevchenko, O. O. Saliy

The data on the composition and amount of amino acids have been analyzed in the raw materials of five legume species. All of them grow in Southern Ukrainian flora (*Securigera varia* (L.) Lassen, *Vicia cracca* L., *Lupinus luteus* L., *Melilotus officinalis* (L.) Pall., *Melilotus albus* Medic.) and may be used as a source of amino acids, especially essential, whose resource has to be replenished from the outside.

Aim. We have studied and compared the amino acid profile of some species of the Ukrainian South Legumes, and used the multidimensional statistical cluster analysis to construction of histograms based on the amino acids content and composition of such plants as: *Securigera varia* (L.) Lassen, *Vicia cracca* L., *Lupinus luteus* L., *Melilotus officinalis* (L.) Pall., *Melilotus albus* Medic.

Materials and methods. The raw materials were harvested at the South of Ukraine and were investigated by gas-liquid chromatography. The amino acid analyzer has been used after hydrochloric acid hydrolysis at elevated temperature.

Results. 19 amino acids have been identified, of which nine are essential or partially interchangeable. The non-polar amino acid proline is in the lead in terms of quantity among the essential amino acids. Its amount was 6932 mg/100 g and the ability to accumulate it was noted in *Melilotus officinalis* (2276 mg/100 g). The smallest proline amount was found in *Lupinus luteus* (388 mg/100 g). The sulfur-containing non-polar amino acid methionine is in the smallest amount in the selected plants (506 mg/100 g). Our attention was drawn to the absence of the polar amino acid glutamine among the non-essential amino acids in some plants. *Securigera varia*, *Vicia cracca*, and *Melilotus officinalis* did not contain glutamine. In this subgroup, the polar aspartic acid was found in the highest amount (6824 mg/100 g) with the highest content in *Vicia cracca* and the lowest – in *Melilotus albus* (2660 mg/100 g and 385 mg/100 g, respectively).

Conclusions. The analysis of the presence and number of amino acids was the basis for our multidimensional statistical cluster analysis and histograms of the presentation of the amino acid profile of the studied plant members of the family *Fabaceae* L. In constructing the dendrogram, three clusters were identified, and representatives of one genus (*Melilotus* L.) were attributed to different clusters which is significant for further chemosystematic studies.

Key words:
amino acid content, gas-liquid chromatography, cluster analysis.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (4), 541-546

Ключевые слова:
содержание
аминокислот,
газо-жидкостная
хроматография,
кластерный анализ.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 541-546

Сравнительная оценка состава аминокислот некоторых видов бобовых флоры юга Украины

Е. В. Гречаная, А. Г. Сербин, А. М. Рудник, И. Н. Шевченко, Е. А. Салий

Актуальный анализ данных о составе и количестве аминокислот в представителях семейства бобовые флоры южной части Украины (*Securigera varia* (L.) Lassen, *Vicia cracca* L., *Lupinus luteus* L., *Melilotus officinalis* (L.) Pall. и *Melilotus albus* Medic.) как структурных компонентов белков, особенно незаменимых, ресурс которых должен пополняться извне.

Цель работы – изучить и сравнить аминокислотный профиль некоторых видов бобовых флоры юга Украины, провести многомерный статистический кластерный анализ и построить гистограммы, исходя из данных о содержании и количестве аминокислот в *Securigera varia* (L.) Lassen, *Vicia cracca* L., *Lupinus luteus* L., *Melilotus officinalis* (L.) Pall. и *Melilotus albus* Medic.

Материалы и методы. Высушенное сырье, заготовленное на юге Украины, исследовали методом газо-жидкостной хроматографии с использованием аминокислотного анализатора. Предварительно проводили гидролиз кислотой хлоридной при повышенной температуре.

Результаты. Определили 19 аминокислот, девять из них относят к незаменимым или частично заменимым. Среди незаменимых лидирует неполярная аминокислота пролин (суммарно – 6932 мг/100 г), максимальную способность к её накоплению показал *Melilotus officinalis* – донник лекарственный (2276 мг/100 г). Наименьшее количество пролина определили в *Lupinus luteus* (388 мг/100 г). В изучаемых растениях наименьшее содержание установлено для сульфурсодержащей неполярной аминокислоты метионин (суммарно 506 мг/100 г). Обращает внимание отсутствие в некоторых изучаемых растениях заменимой полярной аминокислоты глутамина: её не содержат *Securigera varia*, *Vicia cracca* и *Melilotus officinalis*. Наибольшее содержание веществ этой природы отмечено для кислоты аспарагиновой (6824 мг/100 г). Среди этой подгруппы в изучаемых объектах в наибольшем количестве была обнаружена полярная кислота аспарагиновая (суммарно 6824 мг/100 г): наибольший показатель – у *Vicia cracca*, наименьший – у *Melilotus albus* (2660 мг/100 г и 385 мг/100 г соответственно).

Выводы. Наличие и количество аминокислот в объектах исследования – основа для проведения многомерного статистического кластерного анализа и гистограмм презентации аминокислотного профиля представителей семейства *Fabaceae* L. При построении дендрограммы определены три кластера, представители одного рода (*Melilotus* L.) отнесены к разным кластерам, что имеет значение для дальнейших хемосистематических исследований.

Рослини – багате джерело амінокислот [1]. Індивідуальний уміст амінокислот у рослинах має важливе значення, особливо з погляду медицини [2,3]. Створення бази даних щодо вмісту амінокислот у рослинах – важливе завдання. Транслокація амінокислот між різними органами відбувається за допомогою ксилеми та флоєми: вони є будівельним матеріалом для білків і впливають на біохімічні шляхи росту, розвитку, стійкості до стресу та передачі сигналів [4,5].

В організмі людини амінокислоти необхідні для обмінних процесів, а також для транспортування та зберігання всіх поживних речовин: вуглеводів, білків, вітамінів, мінералів, води і жирів [6]. Такі патології, як цукровий діабет, безсоння, ожиріння та артрит спричиняються порушенням обміну речовин. Цистеїн застосовують у хіміотерапії лейкемії, L-пролін є осмопротектором, і тому його використовують у багатьох фармацевтичних і біотехнологічних програмах [7].

Понад 60 % білків, необхідних людині для росту та розвитку, надходять із рослинних ресурсів [8]. Багато сучасних публікацій щодо амінокислот рослинного походження та їхньої кількості в рослинах актуалізували дослідження та вивчення складу амінокислот рослин із широким ареалом, достатніми ресурсними запасами на території України: *Securigera varia* (L.) Lassen (в'язіль різнокольоровий), *Vicia cracca* L. (віка мишача), *Lupinus luteus* L. (люпин жовтий), *Melilotus officinalis* (L.) Pall. (буркун лікарський) і *Melilotus albus* Medic (буркун білий).

Мета роботи

Вивчити та порівняти амінокислотний профіль деяких видів бобових флори півдня України, виконати багатовимірний статистичний кластерний аналіз і побудувати

гістограми за результатами визначення вмісту та складу амінокислот у *Securigera varia* (L.) Lassen, *Vicia cracca* L., *Lupinus luteus* L., *Melilotus officinalis* (L.) Pall. і *Melilotus albus* Medic.

Матеріали і методи дослідження

Рослинний матеріал (траву) заготовляли в період активного цвітіння рослини (червень – серпень 2018–2020 рр.) у передмісті Запоріжжя (Василівський і Бердянський райони). Сушили траву природним способом у добре провітрюваному, захищеному від сонця місці.

Стандарти та реактиви для здійснення досліджень використовували класу «ч. д. а.» або «х. ч.». Воду використовували дистильовану, двічі свіжоперегнану [8].

Для підтвердження якісного та визначення кількісного складу біологічно активних амінокислот використали методику, запропоновану Штейном і Муром методом високоефективної рідинної хроматографії на приладі ААА 400 (Чеська Республіка). Метод заснований на екстракції вільних амінокислот із рослинної сировини, кислотному гідролізі рослинних препаратів із наступним аналізом гідролізатів методом газо-рідинної хроматографії з передколонковою дериватизацією та наступною детекцією флуоресцентним детектором.

Пробопідготовка рослинної сировини: наважку сировини 0,1 г, подрібненої до порошкоподібного стану, поміщали у віалу, додавали 2 мл водного розчину 6 М хлоридної кислоти та поміщали в термостат за температури 110 °С. Гідроліз виконували протягом 24 годин. Пробірку охолоджували, вміст пробірки фільтрували в колбу зі шліфом. 0,5 мл відфільтрованого екстракту/гідролізату випаровували на роторному випаровувачі, тричі промиваючи водою очищеною Р для видалення кислоти хлоридної; темпе-

Таблиця 1. Склад амінокислот (мг/100 г) та їхня характеристика

№	Характеристика	Амінокислота	<i>Sec. varia.</i>	<i>Lup. luteus</i>	<i>Vicia gracca</i>	<i>M. offic.</i>	<i>M. alba</i>	Сума
1	Полярна, основна, незамінна	Аргінін	542	124	631	817	250	2364
2	Полярна, незамінна	Треонін	521	186	705	883	283	2578
3	Неполярна, незамінна	Ізолейцин	324	80	286	417	66	1173
4	Неполярна, незамінна	Лейцин	915	199	890	1299	314	3617
5	Неполярна, незамінна	Пролін	1355	388	1417	2276	1496	6932
6	Неполярна, незамінна	Метіонін	113	27	136	174	56	506
7	Неполярна, незамінна	Валін	484	128	542	736	222	2112
8	Полярна, основна, незамінна	Лізін	673	147	890	1069	111	2890
9	Полярна, основна, незамінна	Гістидін	322	91	435	497	301	1646
10	Полярна, замінна	Глутамін	0	22	0	0	16	38
11	Неполярна, замінна	Оксипролін	220	57	265	174	103	819
12	Полярна, кисла, замінна	Аспарагінова кислота	439	840	2660	2500	385	6824
13	Полярна, замінна	Серин	798	275	1177	1140	356	3746
14	Полярна, кисла, замінна	Глутамінова кислота	613	245	2118	1924	236	5136
15	Полярна, замінна	Тирозин	578	128	562	718	313	2299
16	Неполярна, замінна	Гліцин	1047	258	1034	1203	485	4000
17	Неполярна, замінна	Аланін	640	219	1192	1300	161	3512
18	Неполярна, замінна	Фенілаланін	714	193	3569	1075	720	6271
19	Неполярна, замінна	Цистеїн	8	23	9	24	10	74
Загалом, мг/100 г			10306	3630	18519	18227	5883	56565

ратура водяної бані – 40 °С. Ресуспендували в 0,5 мл води очищеної Р і фільтрували через мембранні фільтри з регенованої целюлози з порами 0,2 мкм. Сухий залишок розчиняли в цитратному буферному розчині (рН 2,2) і вводили в колонку приладу (100 мкл зразка).

Суміш амінокислот хроматографічно розділяли на окремі компоненти на рідинному хроматографі Agilent 1200 (Agilent technologies, USA). Аналітична колонка Zorbax AAA з катіонітом LG ANB має довжину 150 мм, внутрішній діаметр 4,6 мм і діаметр зерна сорбенту 3 мкм. Мобільна фаза А – 40 mM Na₂HPO₄ рН 7,8; В – АСН: MeOH: water (45:45:10, v/v/v). Режим розділення градієнтний із постійною швидкістю потоку 1,5 мл/хв. Температура термостату колонки – 40 °С. Передколону дериватизацію виконали в автоматичному програмованому режимі, використовуючи 0,4 % розчин β-меркаптоетанолу. Детекцію дериватизованих амінокислот реалізували за допомогою флуоресцентного детектора. Електронний інтегратор, який приєднаний до виходу аналізатора, фіксував час виходу та площу піка кожної амінокислоти.

Калібрування приладу здійснили за результатами 2–3 аналізів стандартної суміші амінокислот.

Вміст амінокислоти X (мг %) в аналізованому зразку обчислювали за площею її хроматографічного піка за формулою 1. Вміст зв'язаних амінокислот визначали шляхом віднімання вільних амінокислот від їхнього загального показника.

$$X = \frac{S_{on} \times K \times M_b}{S_{cm}}, \quad (1)$$

де S_{on} – площа піка амінокислоти у зразку;

S_{cm} – площа піка амінокислоти у стандартній суміші;

K – коефіцієнт, який враховує наважку та розведення зразка;

M_b – молекулярна маса амінокислоти.

Результати

Результати шести визначень опрацювали методом варіаційної статистики [9,10].

Результати, наведені на рис. 1–3 і в таблиці 1, показали: в надземній частині рослин представників родини Бобові в період цвітіння містилися 19 амінокислот, у тому числі й незамінні [10,11].

Обговорення

Найвищий показник мала *Vicia gracca* L. (18519 мг/100 г або 32,74 % загальної кількості амінокислот); 3630 мг/100 г містив *Lupinus luteus* L. – це найменший показник (6,4 %).

П'ять зразків видів родини Бобові відрізнялися за кількістю амінокислот.

Пролін вважають амінокислотою, що є показником стресового стану рослини. Накопичення цієї сполуки підтверджує зростання та адаптацію рослин до температурного стресу [12].

У вивченні амінокислотного складу будь-якого об'єкта привертають увагу склад і кількість незамінних амінокислот [13,14]. Усі об'єкти нашого дослідження містили незамінні амінокислоти, які мають надходити ззовні для поповнення запасів, що постійно витрачаються в різних кількостях, а це в сумі становить 23 739 мг/100 г (41,97 % від загальної маси) [14]. Певні відмінності встановили і в загальному профілі, і за незамінними амінокислотами: їхня кількість коливається від 27 мг/100 г метіоніну в люпину жовтому до 2276 мг/100 г проліну в буркуні лікарському [1,15].

За результатами кількісного аналізу амінокислот виконали кластерний аналіз, мета якого полягала в розподілі за вмістом і профілем амінокислот на класи (кластери), кожен із них має певний рівень обраних показників. Види, що потрапили до одного кластера, характеризуються максимально подібною картиною щодо амінокислотного профілю, а інші елементи кластерів відрізнялися.

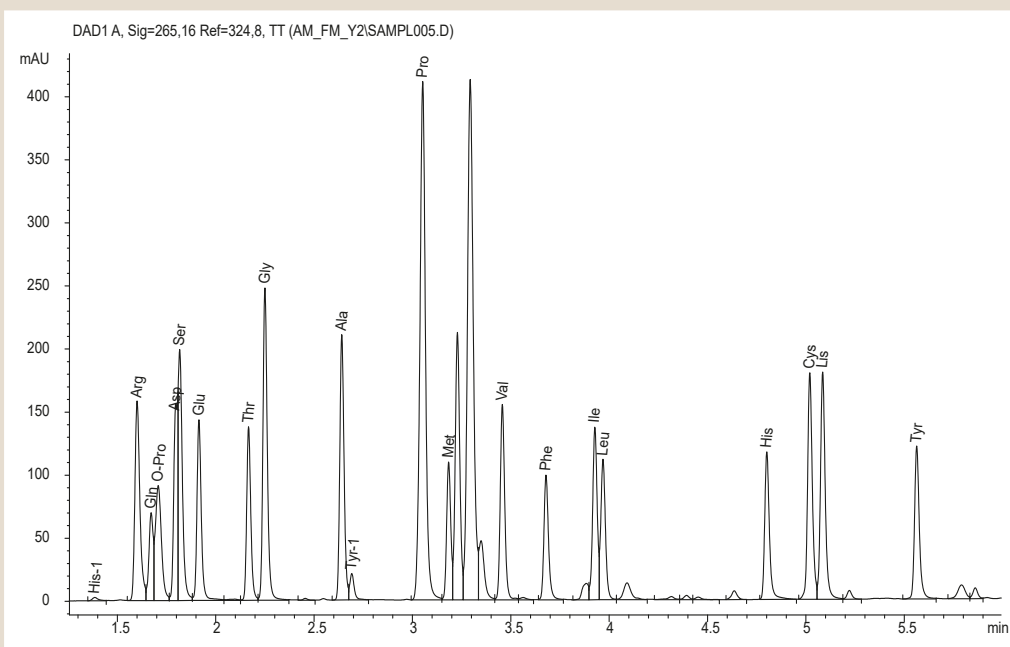


Рис. 1. Амінограма суміші стандартів амінокислот.

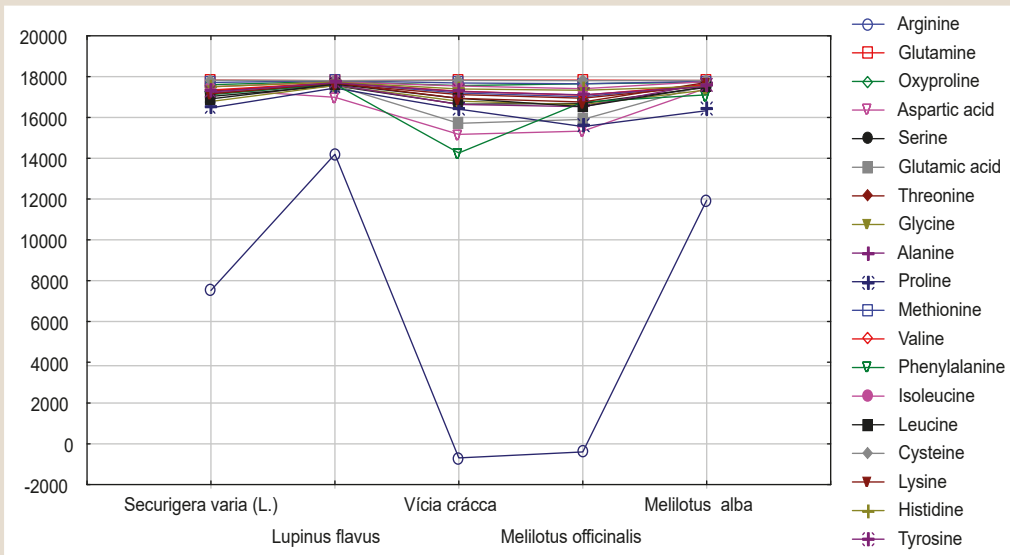


Рис. 2. Лінійний графік складу та вмісту амінокислот.

Однорідні та неоднорідні сукупності розподіляли групуванням і класифікацією (статистичними методами) на групи за істотними ознаками, котрі широко використовують у багатьох сферах. Багатовимірне групування здійснювали кластеризацією, що дало змогу дослідити великий обсяг інформації, який стосується чималої кількості різноманітних ознак, що характеризують сукупність об'єктів, і стиснути цю інформацію до зручних, наочних розмірів.

Для здійснення аналізу використали програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J), що містить усі відомі методи статистичного аналізу даних. Це дало змогу зробити процес дослідження ефективнішим і простішим. Використали метод ієрархічної класифікації, що характеризується побудовою ієрархічної (деревоподібної) структури (дендрограми), та двохвідне об'єднання, яке передбачає одночасну кластеризацію за змінними та результатами

спостережень. У нашому випадку дендрограму побудували методом поодинокого зв'язку для сукупності кількостей амінокислот у мг/100 г (arginine, glutamine, oxypoline aspartic acid, serine, glutamic acid, threonine, glycine, alanine, proline, methionine, valine, phenylalanine, isoleucine, leucine, cysteine, lysine, histidine, and tyrosine), змінних у 5 видах рослин (*Securigera varia* (1), *Vicia cracca* (2), *Lupinus luteus* (3), *Melilotus officinalis* (4), *Melilotus alba* (5)).

Під час кластеризації як адекватну міру близькості між об'єктами дослідження обрали «евклідову відстань».

Після вибору міри близькості обирали правило об'єднання об'єктів у кластери. Для кластеризації застосували метод одинарного зв'язку (Single Linkage), який називають методом «найближчого сусіда» (Nearest Neighbor), та двохвідного об'єднання (Two Way Joining) як перевіреного та такого, що вказує на внесок кожного компонента в об'єднання.

Результати кластеризації наведені як дендрограми з наочним зображенням близьких окремих об'єктів (видів), кластерів, що показує послідовність об'єднання (рис. 4, 5). У дендрограмі на вертикальній осі показані відстані схожості, на горизонтальній – об'єкти класифікації (види родини Бобові).

За даними дендрограм, побудованих за показниками амінокислотного складу, визначили три первинні кластери. Цікавим є розподіл на кластерні групи – відбувається роз'єднання на різні кластери представників одного роду *Melilotus*, а відстань буркуна за дендрограмою до сусіда за кластером віки мишачої дорівнювала відстані між білим буркуном і люпином жовтим. На більшій відстані від цієї кластерної «пари» приєднується єдиний представник третього кластера – в'язіль різнокольоровий. Вочевидь, різний зв'язок між видами одного роду підтверджує еволюційні роз'єднвальні внутрішньородові процеси або різні здатності до експансії.

Висновки

1. Аналіз наявності та кількості амінокислот – основа для здійснення багатовимірного статистичного кластерного аналізу та побудови гістограм презентації амінокислотного профілю представників родини *Fabaceae* L.

2. Під час побудови дендрограми визначили три кластери, представники одного роду (*Melilotus* L.) віднесено до різних кластерів, що має значення для наступних хемосистематичних досліджень.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні амінокислотного профілю інших представників флори півдня України для встановлення хемосистематичних зв'язків.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР кафедри фармакогнозії, фармакології і ботаніки ЗДМУ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 21.05.2021

Відомості про авторів:

Гречана О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1756-6372](https://orcid.org/0000-0002-1756-6372)

Сербін А. Г., д-р фарм. наук, професор каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6247-7520](https://orcid.org/0000-0002-6247-7520)

Руднік А. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2860-0967](https://orcid.org/0000-0003-2860-0967)

Шевченко І. М., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Салій О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7103-2083](https://orcid.org/0000-0001-7103-2083)

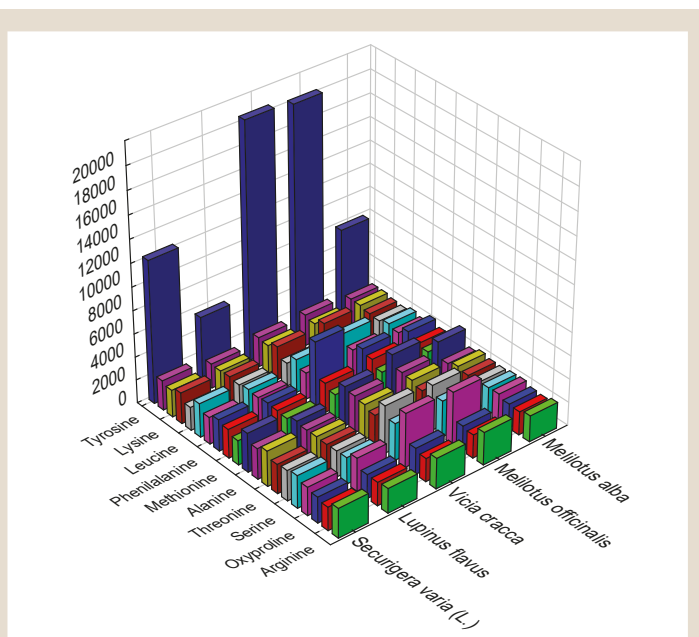


Рис. 3. Послідовна 3М діаграма складу та вмісту амінокислот.

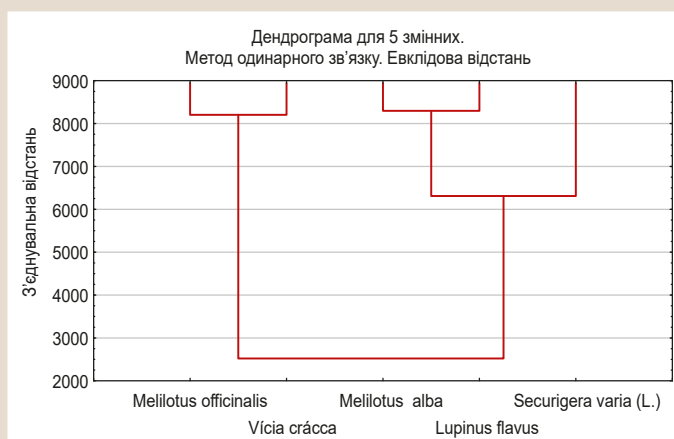


Рис. 4. Дендрограма 5 видів родини Бобові.

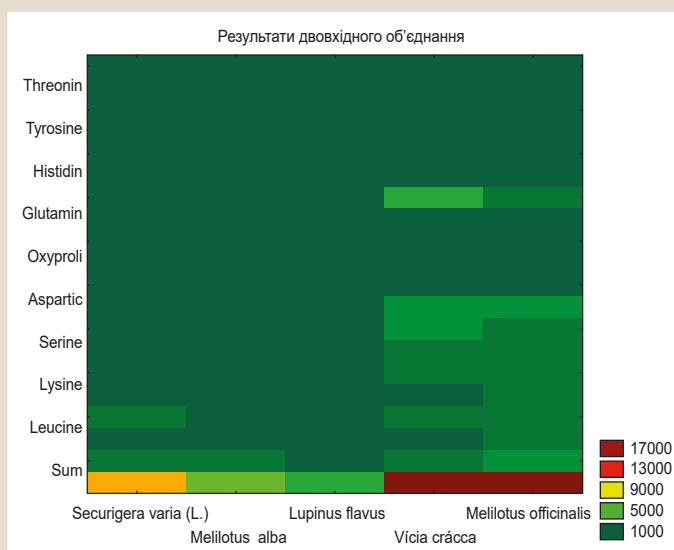


Рис. 5. Дендрограма 5 видів родини Бобові (двовідне об'єднання).

Information about authors:

Hrechana O. V., PhD, Associated Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Serbin A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Botany, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Rudnik A. M., PhD, Associated Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shevchenko I. M., Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Salii O. O., PhD, Associated Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

Сведения об авторах:

Гречаная Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сербин А. Г., д-р фарм. наук, профессор каф. ботаники, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Рудник А. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шевченко И. Н., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Салий Е. А., канд. фарм. наук, доцент каф. промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина.

Список літератури

- [1] Comparative Investigation of Amino Acids Content in the Dry Extracts of *Juno bucharica*, *Gladiolus Hybrid Zefir*, *Iris Hungarica*, *Iris Variegata* and *Crocus Sativus* Raw Materials of Ukrainian Flora / O. Mykhailenko et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2020. Vol. 88. Issue 1. P. 8. <https://doi.org/10.3390/scipharm88010008>
- [2] Rodrigues-Corrêa K. C. da S., Fett-Neto A. G. Abiotic Stresses and Non-Protein Amino Acids in Plants. *Critical Reviews in Plant Sciences*. 2019. Vol. 38. Issue 5-6. P. 411-430. <https://doi.org/10.1080/07352689.2019.1707944>
- [3] Prasad K. HPLC Analysis of Amino Acid and Antioxidant Composition of Three Medicinal Plants of (Pithoragarh) Uttarakhand Himalayas. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*. 2017. Vol. 6. Issue 6. P. 00186. <https://doi.org/10.15406/japlr.2017.06.00186>
- [4] O'Neill K. C., Lee Y. J. Visualizing Genotypic and Developmental Differences of Free Amino Acids in Maize Roots With Mass Spectrometry Imaging. *Frontiers in Plant Science*. 2020. Vol. 11. P. 639. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00639>
- [5] Kolkisaoglu Ü. D-amino Acids in Plants: Sources, Metabolism, and Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 15. P. 5421. <https://doi.org/10.3390/ijms21155421>
- [6] Recovery of protein from green leaves: Overview of crucial steps for utilisation / Tamayo Tenorio A. et al. *Food Chemistry*. 2016. Vol. 203. P. 402-408. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.092>
- [7] Differential distribution of amino acids in plants / V. Kumar et al. *Amino Acids*. 2017. Vol. 49. Issue 5. P. 821-869. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2401-x>
- [8] Grechana O V., Serbin A. G. Study of native extracts from raw lupin yellow and alfalfa yellow (like-sickle or Romanian) by chromat mass spectrometry. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2018. Vol. 26. Issue 2. P. 39-44. <https://doi.org/10.15421/0817260205>
- [9] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Наук.-експерт. фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : PIPEF, 2001. 556 с.
- [10] High-throughput analysis of amino acids in plant materials by single quadrupole mass spectrometry / R. Dahl-Lassen et al. *Plant Methods*. 2018. Vol. 14. P. 8. <https://doi.org/10.1186/s13007-018-0277-8>
- [11] A novel mass spectrometry-based method for simultaneous determination of asymmetric and symmetric dimethylarginine, l-arginine and l-citrulline optimized for LC-MS-TOF and LC-MS/MS / J. Wiśniewski et al. *Biomedical Chromatography*. 2017. Vol. 31. Issue 11. P. e3994. <https://doi.org/10.1002/bmc.3994>
- [12] Dotsenko G., Lange L. Enzyme Enhanced Protein Recovery from Green Biomass Pulp. *Waste and Biomass Valorization*. 2017. Vol. 8. P. 1257-1264. <https://doi.org/10.1007/s12649-016-9718-7>
- [13] Gallii G., Amir R., Fernie A. R. The Regulation of Essential Amino Acid Synthesis and Accumulation in Plants. *Annual Review of Plant Biology*. 2016. Vol. 67. P. 153-178. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-043015-112213>
- [14] Targeted modification of storage protein content resulting in improved amino acid composition of barley grain / M. S. Sikdar et al. *Transgenic Research*. 2016. Vol. 25. Issue 1. P. 19-31. <https://doi.org/10.1007/s11248-015-9911-7>
- [15] Comparative study on the composition of free amino acids and derivatives in the two botanical origins of an edible Chinese herb "Xiebai", i.e., *Allium chinense* G. Don and *Allium macrostemon* Bunge species / Q. He et al. *Food Research International*. 2018. Vol. 106. P. 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.01.007>

References

- [1] Mykhailenko, O., Ivanauskas, L., Bezruk, I., Lesyk, R., & Georgiyants, V. (2020). Comparative Investigation of Amino Acids Content in the Dry Extracts of *Juno bucharica*, *Gladiolus Hybrid Zefir*, *Iris Hungarica*, *Iris Variegata* and *Crocus Sativus* Raw Materials of Ukrainian Flora. *Scientia Pharmaceutica*, 88(1), Article 8. <https://doi.org/10.3390/scipharm88010008>
- [2] Rodrigues-Corrêa, K. C. da S., & Fett-Neto, A. G. (2019). Abiotic Stresses and Non-Protein Amino Acids in Plants. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 38(5-6), 411-430. <https://doi.org/10.1080/07352689.2019.1707944>
- [3] Prasad, K. (2017). HPLC Analysis of Amino Acid and Antioxidant Composition of Three Medicinal Plants of (Pithoragarh) Uttarakhand Himalayas. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 6(6), Article 00186. <https://doi.org/10.15406/japlr.2017.06.00186>
- [4] O'Neill, K. C., & Lee, Y. J. (2020). Visualizing Genotypic and Developmental Differences of Free Amino Acids in Maize Roots With Mass Spectrometry Imaging. *Frontiers in Plant Science*, 11, Article 639. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00639>
- [5] Kolkisaoglu, Ü. (2020). D-amino Acids in Plants: Sources, Metabolism, and Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), Article 5421. <https://doi.org/10.3390/ijms21155421>
- [6] Tamayo Tenorio, A., Gieteling, J., de Jong, G., Boom, R. M., & van der Goot, A. J. (2016). Recovery of protein from green leaves: Overview of crucial steps for utilisation. *Food Chemistry*, 203, 402-408. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.092>
- [7] Kumar, V., Sharma, A., Kaur, R., Thukral, A. K., Bhardwaj, R., & Ahmad, P. (2017). Differential distribution of amino acids in plants. *Amino Acids*, 49(5), 821-869. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2401-x>
- [8] Grechana, O V., & Serbin, A. G. (2018). Study of native extracts from raw lupin yellow and alfalfa yellow (like-sickle or Romanian) by chromat mass spectrometry. *Journal of Chemistry and Technologies*, 26(2), 39-44. <https://doi.org/10.15421/0817260205>
- [9] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2001). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. [The State Pharmacopoeia of Ukraine (1st ed.)]. Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [10] Dahl-Lassen, R., van Hecke, J., Jørgensen, H., Bukh, C., Andersen, B., & Schjoerring, J. K. (2018). High-throughput analysis of amino acids in plant materials by single quadrupole mass spectrometry. *Plant Methods*, 14, Article 8. <https://doi.org/10.1186/s13007-018-0277-8>
- [11] Wiśniewski, J., Fleszar, M. G., Piechowicz, J., Krzystek-Korpaczka, M., Chachaj, A., Szuba, A., Lorenc-Kukula, K., Mastowski, L., Witkiewicz, W., & Gamian, A. (2017). A novel mass spectrometry-based method for simultaneous determination of asymmetric and symmetric dimethylarginine, l-arginine and l-citrulline optimized for LC-MS-TOF and LC-MS/MS. *Biomedical Chromatography*, 31(11), Article e3994. <https://doi.org/10.1002/bmc.3994>
- [12] Dotsenko, G., & Lange, L. (2017). Enzyme Enhanced Protein Recovery from Green Biomass Pulp. *Waste and Biomass Valorization*, 8, 1257-1264. <https://doi.org/10.1007/s12649-016-9718-7>
- [13] Gallii, G., Amir, R., & Fernie, A. R. (2016). The Regulation of Essential Amino Acid Synthesis and Accumulation in Plants. *Annual Review of Plant Biology*, 67, 153-178. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-043015-112213>
- [14] Sikdar, M. S., Bowra, S., Schmidt, D., Dionisio, G., Holm, P. B., & Vincze, E. (2016). Targeted modification of storage protein content resulting in improved amino acid composition of barley grain. *Transgenic Research*, 25(1), 19-31. <https://doi.org/10.1007/s11248-015-9911-7>
- [15] He, Q., Huang, S., Wu, Y., Zhang, W., Wang, F., Cao, J., Sheng, Q., Liang, Z., Liu, L., & Ou, W. B. (2018). Comparative study on the composition of free amino acids and derivatives in the two botanical origins of an edible Chinese herb "Xiebai", i.e., *Allium chinense* G. Don and *Allium macrostemon* Bunge species. *Food Research International*, 106, 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.01.007>

Формування біоплівки представниками оральної мікрофлори на поверхнях базисних матеріалів

С. М. Рожко *^{A-E}, Р. В. Куцик ^{A-E}, І. В. Палійчук ^{A-E}

Івано-Франківський 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

Мета роботи – виконати порівняльний аналіз формування біоплівок представниками оральної мікрофлори на поверхнях базисних матеріалів.

Матеріали та методи. Процес біоплівкоутворення досліджували на зразках 7 видів базисних пластмас: Поліан, Брефлекс, Нейлон, Протакрил, Вінакріл, Біокрил, що використовують для виготовлення базисів знімних конструкцій зубних протезів, а також пластмасі СИНМА, котру використали для порівняння. Біоплівкоутворення вивчали за методом Y. Zhand (2017) із незначними модифікаціями. Для моделювання біоплівкового росту мікроорганізмів досліджуваний зразок поміщали у пробірку з 2,0 мл поживного бульйону Brain Heart Infusion Broth (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Індія) з додаванням 1 % глюкози, попередньо свіжозасіяного тест-штамами в кінцевій концентрації 1×10^4 КУО/мл. Посіви культивували протягом 24 год за температури 37 °C, постійно перемішуючи на шейкері MR-1 (SIA BIOS AN, Латвія), частота перемішування – 20 разів/хв. Масивність біоплівок оцінювали після забарвлення генціанвіолетом із наступною елюцією барвника етанолом. Оптичну щільність (OD) елюента визначали за допомогою багаторежимного фотометра для мікропланшета Synergy™ HTX S1LFTA (BioTek Instruments, Inc., USA) при довжині хвилі 595 нм, використали програмне забезпечення Gen5™ Data Analysis Software. Кількість життєздатних бактеріальних клітин у сформованих біоплівках визначали методом десятиразових серійних розведень. Результати перераховували на одиницю площі зразка. Опрацювання даних виконали за допомогою двовибіркового t-тесту з використанням пакета програм Statistica 13.0 та Microsoft Office Excel, при $p < 0,05$ відмінності вважали статистично вірогідними. Результати наведені як середнє значення \pm стандартне відхилення для трьох незалежних експериментів.

Результати. За результатами мікробіологічних досліджень, α -гемолітичні стрептококи *S. oralis* і *S. sanguinis* мали здатність до утворення біоплівок на поверхнях базисних матеріалів, як-от Протакрил і Вінакріл, інтенсивність біоплівкоутворення *S. sanguinis* на 47,7 % ($p < 0,01$) і 14,7 % ($p > 0,05$) більша порівняно зі склом. На поверхнях базисних матеріалів Нейлон і Біокрил виявили гальмування процесів утворення біоплівок. Найвищу здатність до виживання у складі біоплівок проявили *S. oralis* і *S. gordonii*. Інтенсивність утворення біоплівок *C. albicans* на базисних матеріалах Біокрил, пластмасі порівняння СИНМА та Брефлекс була більшою, ніж на склі на 48,3 %, 43,0 % та 34,9 % ($p < 0,01$) відповідно. Найменш масивні біоплівки *C. albicans* формувалися на поверхнях Брефлекс і пластмасі СИНМА порівняно зі склом (на 33,6 % та 24,8 %, $p < 0,01$). Найвищим рівнем життєздатності грибів у біоплівках характеризувалися обидва штами *Candida* на базисних матеріалах Брефлекс, Поліан і Протакрил ($p < 0,01$), а біоплівки *C. tropicalis* – на базисних матеріалах Біокрил і Вінакріл ($p < 0,05$). Інтегральні коефіцієнти свідчать про пригнічення здатності представників оральної мікрофлори до утворення біоплівок на поверхнях базисних матеріалів.

Висновки. Оральні α -гемолітичні та β -гемолітичні стрептококи мають здатність до інтенсивного біоплівкового росту на поверхнях базисних матеріалів Протакрил і Вінакріл. Оральні *Candida albicans* утворюють масивні біоплівки на поверхнях базисних матеріалів Біокрил, Вінакріл і пластмасі порівняння СИНМА. Найбільш інертні до біоплівкоутворення представниками оральної мікрофлори – базисні матеріали Брефлекс, Нейлон і пластмаса порівняння СИНМА.

Ключові слова:

мікрофлора ротової порожнини, стоматологічні матеріали, біоплівки, знімні конструкції зубних протезів, інтегральні коефіцієнти.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 547-554

*E-mail:

stomatfpo@ifnmu.edu.ua

Formation of biofilms by representatives of the oral microflora on the surfaces of basic materials

S. M. Rozhko, R. V. Kutsyk, I. V. Paliichuk

The aim of the work is to conduct a comparative analysis of the biofilm formation by representatives of the oral microflora on the surfaces of basic materials.

Materials and methods. The process of biofilm formation was examined on 7 types of basic plastic samples: Polyan, Breflex, Nylon, Protakryl, Vinakryl, Biocryl, which were used for the manufacture of removable prosthetic basis constructions, and SYNMA, which was used for comparison. Biofilm formation was analyzed by the method Y. Zhang (2017) with minor modifications. The test sample was placed in a test tube with 2.0 ml of nutrient broth Brain Heart Infusion to model the biofilm growth of microorganisms (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., India) supplemented with 1 % glucose, pre-inoculated with test strains at a final concentration of 1×10^4 CFU/ml. The strains were cultivated for 24 hours at a temperature of 37 °C under continuous stirring in a shaker MR-1 (SIA BIOS AN, Latvia) at 20 rpm. Evaluation of the biofilm massiveness was performed after gentian violet staining followed by elution of the stain with ethanol and registration of the eluent optical density (OD). The OD was measured with a Synergy™ HTX S1LFTA microplate multimode photometer (BioTek Instruments, Inc., USA) at 595 nm wavelength using Gen5™ Data Analysis Software. The number of viable bacterial cells in the formed biofilms was determined by the method of ten-fold serial dilutions. The obtained results were converted per unit area of the sample tested.

Key words:

oral microflora, dental materials, biofilms, denture partial removable, integral coefficients.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 547-554

Processing of the results was performed using a two-sample t-test with the software package Statistica 13.0 and Microsoft Office Excel, the differences were considered statistically significant at a P value of < 0.05 . Statistical analysis of the obtained data was presented as mean values of measurements \pm standard deviation for three independent experiments.

Results. According to the microbiological analysis results it was found that α -hemolytic streptococci *S. oralis* and *S. sanguinis* showed the ability to form biofilms on the surfaces of basic materials, namely Protacryl and Vinacryl, the total biomass of *S. sanguinis* biofilms was 47.7 % ($P < 0.01$) and 14.7 % ($P > 0.05$) greater, respectively, in comparison to a glass slide. Inhibition of biofilm formation processes was observed on the surfaces of Nylon and Biocryl basic materials. *S. oralis* and *S. gordonii* showed the highest ability to survive in biofilms. The intensity of *C. albicans* biofilms formation on Biocryl basic materials, comparative plastics SINMA and Breflex basic materials was greater than on glass slides by 48.3 %, 43.0 % and 34.9 % ($P < 0.01$), respectively. The least massive *C. albicans* biofilms were formed on Breflex surfaces and SINMA comparative plastics in comparison to glass slides by 33.6 % and 24.8 % ($P < 0.01$), respectively. Both *Candida* strains had the highest level of fungal viability in biofilms on Breflex, Polyan and Protacryl basic materials ($P < 0.01$), and *C. tropicalis* biofilms on Biocryl and Vinacryl basic materials ($P < 0.05$). Integral coefficients indicated the inhibition of the oral microflora ability to form biofilms on the surfaces of basic materials.

Conclusions. Oral α -hemolytic and β -hemolytic streptococci have the ability to intensive biofilm growth on the surfaces of the basic materials Protacryl and Vinacryl. Oral *Candida albicans* form massive biofilms on the surfaces of Biocryl and Vinacryl basic materials and comparative SYNMA plastics. The basic materials Breflex, Nylon and comparative plastics SYNMA are the most inert to biofilm formation by the oral microflora representatives.

Ключевые слова: микрофлора ротовой полости, стоматологические материалы, биоплёнки, съёмные конструкции зубных протезов, интегральные коэффициенты.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 547-554

Формирование биоплёнок представителями оральной микрофлоры на поверхностях базисных материалов

С. М. Рожко, Р. В. Куцик, И. В. Палийчук

Цель работы – провести сравнительный анализ формирования биоплёнок представителями оральной микрофлоры на поверхностях базисных материалов.

Материалы и методы. Процесс биоплёнокообразования исследовали на образцах 7 видов пластмасс: Полиан, Брефлекс, Нейлон, Протакрил, Винакрил, Биокрил, которые используют для изготовления базисов съёмных конструкций зубных протезов, а также пластмассе СИНМА, которая используется для сравнения. Биоплёнокообразование изучали методом Y. Zhand (2017) с незначительными модификациями. Для моделирования биоплёночного роста микроорганизмов исследуемый образец помещали в пробирку с 2,0 мл питательного бульона Brain Heart Infusion Broth (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Индия) с добавлением 1 % глюкозы, предварительно свежесезаженного тест-штаммами в конечной концентрации 1×10^4 КОЕ/мл. Посевы культивировали в течение 24 часов при температуре 37 °С при постоянном перемешивании на шейкере MR-1 (SIA BIOS AN, Латвия), частота перемешивания – 20 раз/мин. Массивность биоплёнок оценивали после окраски генцианвиолетом с последующей элюцией красителя этанолом. Оптическую плотность (OD) элюента регистрировали с помощью многорежимного фотометра для микропланшета Synergy™ HTX S1LF7A (BioTek Instruments, Inc., USA) при длине волны 595 нм с помощью программного обеспечения Gen5™ Data Analysis Software. Число жизнеспособных бактериальных клеток в образованных биоплёнках определяли методом десятикратных серийных разведений. Обработка результатов выполнена с помощью двухвыборочного t-теста с использованием пакета программ Statistica 13.0 и Microsoft Office Excel, при $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение для трёх независимых экспериментов.

Результаты. Согласно результатам микробиологических исследований, α -гемолитические стрептококки *S. oralis* и *S. sanguinis* показали способность к образованию биоплёнок на поверхностях базисных материалов, а именно Протакрил и Винакрил, интенсивность биоплёнокообразования *S. sanguinis* на 47,7 % ($p < 0,001$) и 14,7 % ($p < 0,05$) выше, чем у стекла. На поверхностях базисных материалов Нейлон и Биокрил отмечено торможение процессов образования биоплёнок. Наивысшую способность к выживанию в составе биоплёнок проявили *S. oralis* и *S. gordonii*. Интенсивность образования биоплёнок *C. albicans* на базисных материалах Биокрил, пластмассе сравнения СИНМА и Брефлекс была больше, чем на стекле на 48,3 %, 43,0 % и 34,9 % ($p < 0,01$). Наименее массивные биоплёнки *C. albicans* формировались на поверхности Брефлекс и пластмассе сравнения СИНМА по сравнению со стеклом (на 33,6 % и 24,8 %, $p < 0,01$). Наивысшим уровнем жизнеспособности грибов в биоплёнках обладали оба штамма *Candida* на базисных материалах Брефлекс, Полиан и Протакрил ($p < 0,01$), а биоплёнки *C. tropicalis* на базисных материалах Биокрил и Винакрил ($p < 0,05$). Интегральные коэффициенты показали снижение жизнедеятельности микроорганизмов в образованных биоплёнках.

Выводы. Оральные α -гемолитические и β -гемолитические стрептококки обладают способностью к интенсивному биоплёнокообразованию на поверхностях базисных материалов Протакрил и Винакрил. Оральные *Candida albicans* образуют массивные биоплёнки на поверхностях базисных материалов Биокрил, Винакрил и пластмассе сравнения СИНМА. Наиболее инертные к биоплёнокообразованию представителями оральной микрофлоры – базисные материалы Брефлекс, Нейлон и пластмасса сравнения СИНМА.

Головна проблема сучасної клініки ортопедичної стоматології – неухильне збільшення ускладнень від використання знімних конструкцій зубних протезів, що пов'язане з необхідністю первинного та повторного ортопедичного лікування населення України [1,2].

Численні наукові дослідження, що здійснені за останні десятиліття, так і не дали можливості розв'я-

зати проблему виникнення, лікування та профілактики протезних стоматитів [3,4].

Безпосередню участь у виникненні протезних стоматитів беруть представники орального мікробіоценозу [3,5–7]. Ортопедичне лікування знімними конструкціями зубних протезів призводить до зміни кількісного та видового складу орального мікробіоценозу [8–10].

З'ясовано здатність оральних мікроорганізмів адсорбуватися на базисах знімних конструкцій зубних протезів, формувати на їхніх поверхнях біоплівки [4,12–15]. У сформованих біоплівках кількісно переважають α -гемолітичні стрептококи *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, а також представники *S. mutans*, *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii* та дріжджоподібні гриби *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. dublinensis*. Між учасниками мікробіоценозів, що формують біоплівки на поверхнях базисів знімних конструкцій зубних протезів, є доволі складні взаємозв'язки як синергічного, так і антагоністичного характеру [12–14].

Відомо, що базили знімних конструкцій змінюють співвідношення між різними видами мікроорганізмів, результатом такого впливу є зміна вірулентності умовно-патогенних мікроорганізмів, створення преференцій для розвитку патогенних штамів, які спричиняють ускладнення з боку слизової оболонки ротової порожнини [3,7,9], нова колонізація впливає і на механічні властивості базисів протезів.

Нині остаточно не розв'язано питання об'єктивного, диференційованого вибору базисних матеріалів для знімних конструкцій зубних протезів залежно від мікробіоценозу ротової порожнини для зменшення кількості виникнення протезних стоматитів і продовження термінів ефективного використання ортопедичних конструкцій.

Мета роботи

Здійснити порівняльний аналіз формування біоплівок представниками оральної мікрофлори на поверхнях базисних матеріалів.

Матеріали і методи дослідження

Здатність до біоплівкоутворення досліджували на зразках 7 видів пластмас: Поліан, Брефлекс, Нейлон, Протакрил, Вінакріл, Біокрил, що застосовують для виготовлення базисів знімних конструкцій зубних протезів, а також пластмаса СИНМА, яка використана для порівняння. Готові зразки пластмас для експерименту мали вигляд пластинок завтовшки 2 мм і площею 1 см². Для уніфікації та полегшення інтерпретації результатів мікробіологічного дослідження як матеріал порівняння обрали скло. Характеристики біоплівок, сформованих різними видами оральних мікроорганізмів і полімерних базисних матеріалів, порівнювали з аналогічними показниками біоплівок на поверхні скла. Дослідні та контрольні зразки поміщали в герметичне целофанове упакування, стерилізували рентгенівським опроміненням дозою 0,44 мГр протягом 1,54 с.

У дослідженні використали клінічні штами умовно-патогенних мікроорганізмів, які репрезентують факультативно-анаеробну резидентну та транзиторну мікрофлору ротової порожнини: α -гемолітичні стрептококи групи *mitis* (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*), β -гемолітичний стрептокок групи А, *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (β -гемолітичний стрептокок групи G); метицилін-чутливий *Staphylococcus aureus* (MSSA), метицилін-резистентний *S. aureus* (MRSA) з асоційованою резистентністю до фторхінолонів, макролідів,

тетрациклінів та аміноглікозидів, метицилін-чутливий *Staphylococcus epidermidis*; дріжджоподібні гриби *Candida albicans* і *Candida tropicalis*. Мікробні культури виділили зі слизової оболонки ротової порожнини (протезного ложа, ясенних кишень) пацієнтів зі знімними конструкціями зубних протезів із проявами протезного стоматиту та ідентифікували на основі морфологічних, культуральних властивостей і біохімічної активності за допомогою тест-систем VITEK 2 GP і VITEK 2 YST (bioMerieux, Франція) за допомогою аналізатора VITEK 2 Compact.

Біоплівкоутворення вивчали за методом Y. Zhand (2017) із незначними модифікаціями [11]. Для моделювання біоплівкового росту мікроорганізмів зразок поміщали у пробірку з 2,0 мл поживного бульйону Brain Heart Infusion Broth (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Індія) з додаванням 1 % глюкози, попередньо свіжозасіяного тест-штамами в кінцевій концентрації 1×10^4 КУО/мл. Посіви культивували впродовж 24 годин при температурі 37 °С, постійно перемішуючи на шейкері MR-1 (SIA BIOS AN, Латвія), частота перемішування – 20 разів/хв.

Після завершення інкубації культур поживне середовище з планктонною фазою мікроорганізмів видаляли. Зразки матеріалів переносили у чисті стерильні пробірки й обережно тричі промивали фосфатним буфером (рН 7,2) для видалення залишкових мікробних клітин планктонної фази. Масивність біоплівок оцінювали після забарвлення генціанвіолетом із наступною елюцією барвника етанолом, визначали оптичну щільність елюента. Для забарвлення біоплівок у пробірки на 10 хвилин вносили 0,2 % водний розчин генціанвіолета. Надлишок барвника видаляли, зразки матеріалів із забарвленими біоплівками промивали дистильованою водою та переносили в нові пробірки. До зразків додавали по 1,5 мл етанолу для вивільнення барвника, зв'язаного зі сформованими на їхній поверхні біоплівками. З кожної пробірки по 200 мкл елюента переносили в 5 лунок полістиролового планшета. Оптичну щільність (OD) елюента реєстрували за допомогою багаторежимного фотометра для мікропланшета Synergy™ HTX SILFTA (BioTek Instruments, Inc., USA) при довжині хвилі 595 нм, використовуючи програмне забезпечення Gen5™ Data Analysis Software. Згідно з використаним методом, оптична щільність розчину етанолу – кількісний показник інтенсивності біоплівкоутворення.

Кількість життєздатних бактеріальних клітин у сформованих біоплівках визначали методом десятиразових серійних розведень. Після відмивання зразків матеріалів із біоплівками від планктонної фази їх переносили у стерильні пробірки, додавали по 2,0 мл стерильного ізотонічного розчину. Дезінтеграцію біоплівки здійснювали ультразвуком (72 КГц, 20 Вт) у ванночці для очищення протезів iSonic F3900 упродовж 2 хвилин. У лунках полістиролового планшета здійснювали десятиразові серійні розведення одержаної мікробної суспензії в об'ємі 50 мкл, які висівали на поверхню кров'яного агару (для дріжджоподібних грибів – агару Сабуро) для обрахунку кількості життєздатних мікробних клітин, що виражали в десяткових логарифмах колонійутворювальних одиниць (lg КУО). Результати перераховували на одиницю площі зразка.

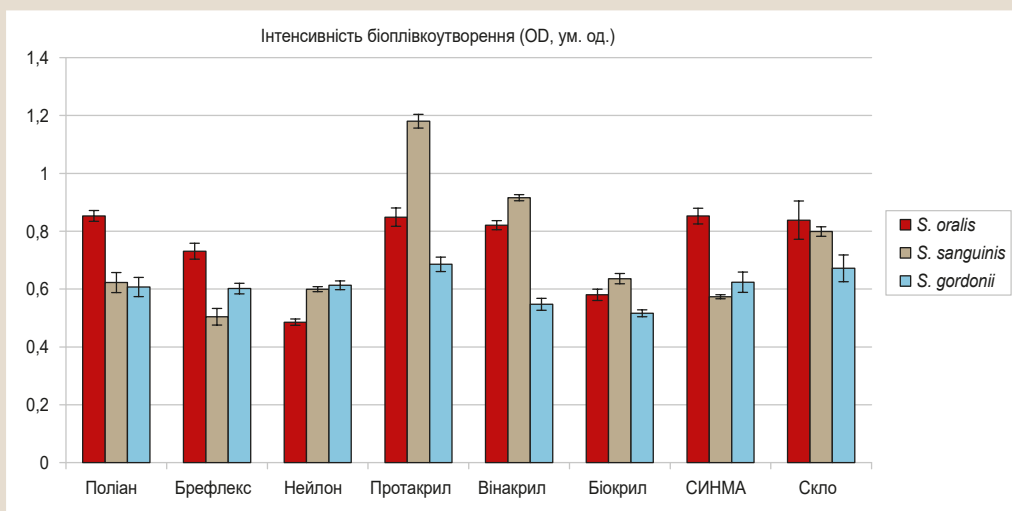
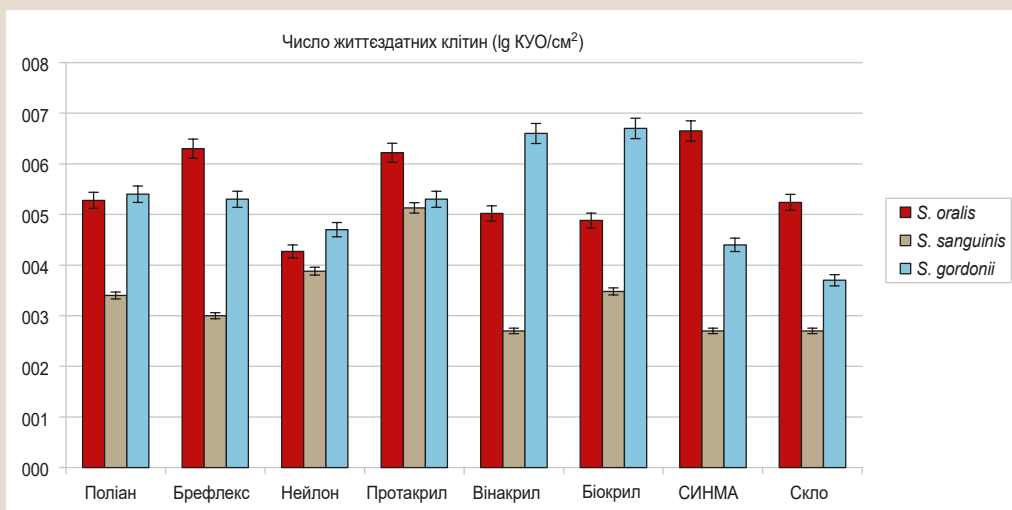


Рис. 1. Вплив матеріалів базисних пластмас на формування біоплівки культурами оральних α -гемолітичних стрептококів.



На підставі результатів експерименту для кожного зразка базисного матеріалу обраховували інтегральний показник пригнічення росту мікроорганізмів:

$$IGI = \left(100 \frac{OD_{дослід}}{OD_{контроль}} \right).$$

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою двовибіркового t-тесту з використанням пакета програм Statistica 13.0 та Microsoft Office Excel, при $p < 0,05$ відмінності вважали статистично вірогідними. Результати наведені як середнє значення \pm стандартне відхилення для трьох незалежних експериментів.

Результати

Встановили, що досліджувані зразки базисних матеріалів відрізняються за здатністю впливати на формування мікробних біоплівки у культурах *in vitro*. Порізно проявляються ці впливи щодо різних видів і штамів представників оральної мікрофлори.

Результати показали, що α -гемолітичні стрептококи, як-от *S. oralis* і *S. sanguinis*, характеризувалися більшою

здатністю формувати біоплівки на поверхні базисних матеріалів порівняно з *S. gordonii*. Найбільш інтенсивне утворення біоплівки спостерігали на поверхні матеріалів Протакрил і Вінакріл. На цих базисних матеріалах інтенсивність біоплівкоутворення *S. sanguinis* на 47,7 % ($p < 0,01$) і 14,7 % ($p > 0,05$) більша, ніж на склі. Встановили істотне гальмування інтенсивності біоплівкоутворення всіма вивченими видами α -гемолітичних стрептококів, зокрема на базисних матеріалах Нейлон і Біокрил. На поверхні базисних матеріалів Поліан і Брефлекс спостерігали пригнічення утворення біоплівки штамми *S. sanguinis* і *S. gordonii* (рис. 1).

Найвищу здатність до виживання у складі сформованих біоплівки проявили *S. oralis* і *S. gordonii*. Кількість виявлених життєздатних клітин стрептококів цих видів у біоплівках на поверхнях усіх базисних матеріалів на 1–2 порядки перевищувала аналогічний показник для біоплівки, що сформована на поверхні скла. Вірогідне збільшення виживання *S. sanguinis* спостерігали тільки в біоплівках, що сформовані на поверхнях базисних матеріалів Протакрил і Нейлон.

На поверхнях базисного матеріалу Брефлекс спостерігали виразне пригнічення інтенсивності біоплівкоутворення представниками патогенної оральної мі-

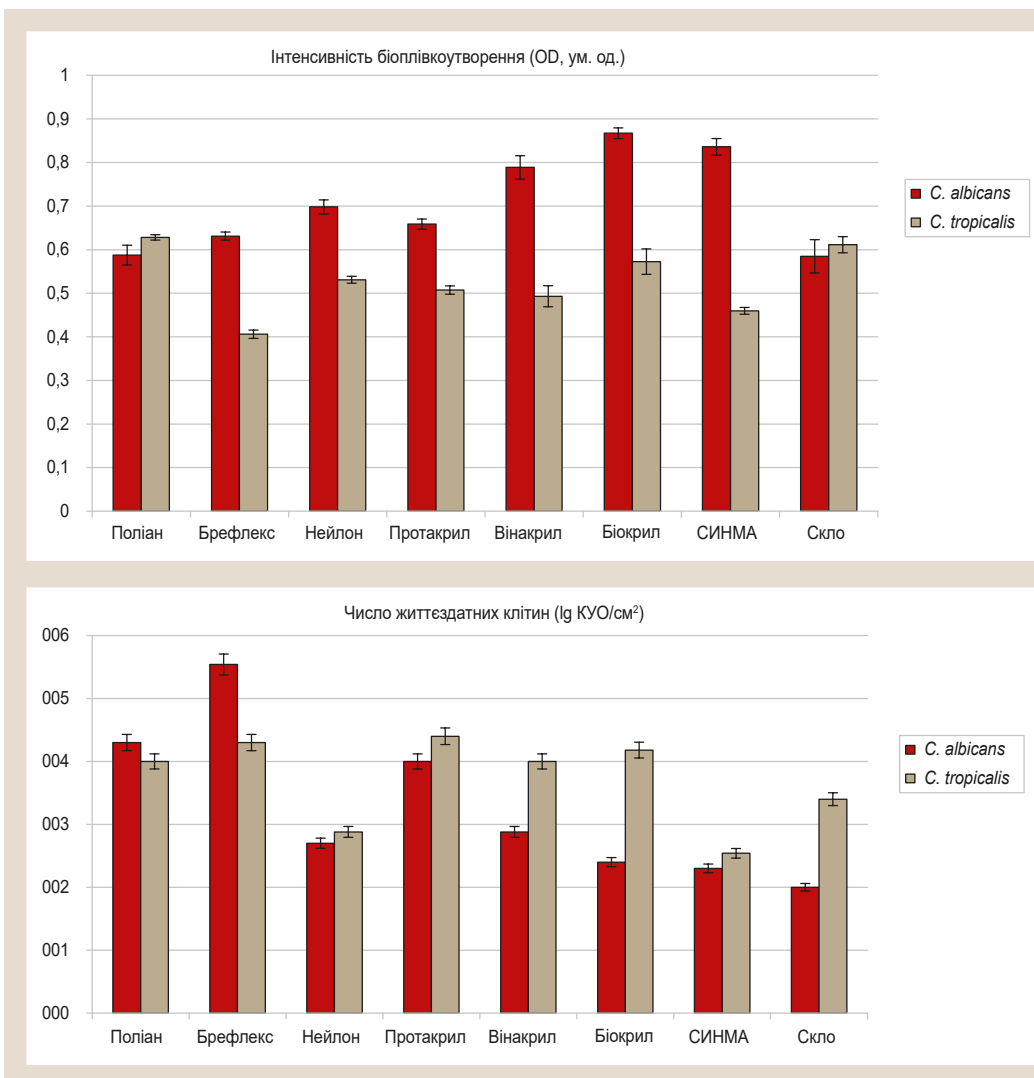


Рис. 2. Вплив матеріалів базисних пластмас на формування біоплівки культурами грибів роду *Candida* орального походження.

крофлори β -гемолітичними стрептококами (групи А, G), а також метицилін-чутливими золотистими стафілококами (табл. 1). Низьку інтенсивність біоплівкоутворення золотистим та епідермальним стафілококами, включаючи їхні поліантибіотикорезистентні штами, виявили на поверхнях матеріалів Біокрил і пластмасі порівняння СИНМА.

Особливе місце у виникненні патологічних станів у ротовій порожнині належить дріжджоподібним грибам роду *Candida*, особливо *C. albicans*. Інтенсивність біоплівкоутворення культурами *C. albicans* на матеріалах Поліан і Брефлекс – на рівні контрольного матеріалу (скла). Найбільшу інтенсивність біоплівкоутворення *C. albicans* виявили на поверхні базисних матеріалів Біокрил, СИНМА та Вінакріл (рис. 2).

Інтенсивність утворення біоплівки на цих матеріалах була більшою, ніж на склі на 48,3 %, 43,0 % та 34,9 % ($p < 0,01$). Найінтенсивніше утворення біоплівки штамом *C. tropicalis* порівняно зі склом спостерігали на базисному матеріалі Поліан. Найменш масивні біоплівки *C. tropicalis* формувалися на поверхнях Брефлекс і СИНМА порівняно зі склом (на 33,6 % та 24,8 %, $p < 0,01$).

Найвищим рівнем життєздатності грибів характеризувалися біоплівки обох видів *Candida* на матеріалах Брефлекс, Протакрил і Поліан ($p < 0,01$).

Таблиця 1. Формування біоплівки на поверхні базисних матеріалів культурами оральних стафілококів і β -гемолітичних стрептококів

Базисні матеріали	Стафілококи			β -гемолітичні стрептококи	
	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. pyogenes</i> (group A)	<i>S. dysgalactiae</i> ssp. <i>equisimilis</i> (<i>S. group G</i>)
Оптична щільність елементів біоплівки (OD, ум. од.)					
Поліан	0,286 ± 0,005**	0,641 ± 0,011*	0,606 ± 0,044*	0,823 ± 0,012*	0,745 ± 0,050**
Брефлекс	0,488 ± 0,010*	0,800 ± 0,006	0,575 ± 0,018	0,312 ± 0,012**	0,452 ± 0,049
Нейлон	0,554 ± 0,014*	0,579 ± 0,013*	0,565 ± 0,034	0,405 ± 0,031**	0,681 ± 0,024*
Протакрил	0,658 ± 0,008*	0,632 ± 0,020*	0,478 ± 0,007*	0,439 ± 0,013**	0,661 ± 0,010*
Вінакріл	0,804 ± 0,014*	0,518 ± 0,006**	0,406 ± 0,026**	0,573 ± 0,010*	0,775 ± 0,015**
Біокрил	0,510 ± 0,013*	0,696 ± 0,009*	0,417 ± 0,008**	1,020 ± 0,048**	0,436 ± 0,016
СИНМА	0,443 ± 0,007**	0,414 ± 0,006**	0,410 ± 0,017**	0,831 ± 0,025*	0,559 ± 0,019*
Скло	0,749 ± 0,006	0,823 ± 0,028	0,549 ± 0,022	0,711 ± 0,014	0,490 ± 0,004

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ порівняно з контролем (скло).

Ранжування базисних матеріалів за здатністю впливати на біоплівкоутворення виконали на підставі інтегральних коефіцієнтів, що визначили (рис. 3).

Інтегральні коефіцієнти свідчать про пригнічення здатності представників оральної мікрофлори до біоплівкоутворення на поверхнях усіх вивчених зразків базисних матеріалів у такому порядку:

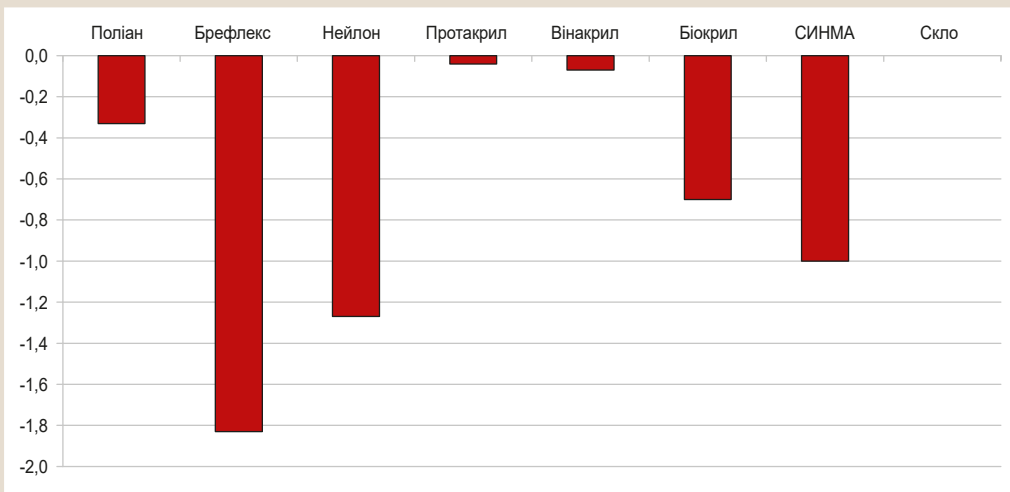


Рис. 3. Інтегральний коефіцієнт інтенсивності біоплівкоутворення на поверхні базисних матеріалів.

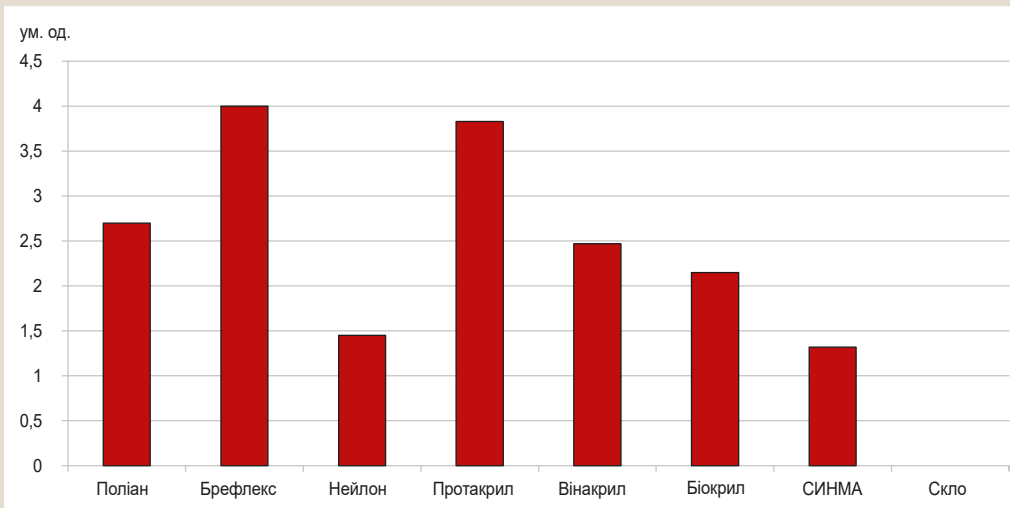


Рис. 4. Інтегральний коефіцієнт збереження життєздатності мікроорганізмів у складі біоплівок на поверхні базисних матеріалів.

Брефлекс > Нейлон > СИНМА > Біокрил > Поліан > Вінакрил ≈ Протакрил.

Ранжування матеріалів за збільшенням інтегрального коефіцієнта збереження життєздатності мікроорганізмів (рис. 4), на наш погляд, показує погіршення їхньої біологічної індиферентності щодо мікрофлори протезного ложа, як-от Нейлон, СИНМА, Біокрил, Вінакрил, Поліан, Протакрил, Брефлекс.

Обговорення

Головне завдання практичної медицини, зокрема стоматологічної служби України, – збереження здоров'я населення та покращення надання ефективної медичної допомоги. Процеси старіння населення України призводять до збільшення обсягу надання стоматологічної допомоги, особливо ортопедичного лікування з використанням знімних конструкцій зубних протезів. Масове використання цих конструкцій призводить до збільшення ускладнень, що виникають під час застосування. Спостерігають тенденцію до постійного зростання та скорочення термінів використання цих конструкцій [1,2].

Здійснили багаторічні дослідження для поліпшення біологічних властивостей знімних конструкцій зубних

протезів, що спрямовані на запобігання виникненню протезних стоматитів [3,5–7].

Мікробіологічний стан ротової порожнини в нормі характеризується постійною наявністю певних представників мікрофлори. Ортопедичне лікування знімними конструкціями зубних протезів призводить до зміни кількісного та видового складу орального мікробіоценозу [8–10].

Результати попередніх досліджень дають підставити стверджувати: є певний взаємозв'язок між матеріалами, котрі використовують як базисні, та представниками оральної мікрофлори [15]. Особливо це спостерігали, коли йшлося про повторне ортопедичне лікування, і вже були серйозні зміни в мікробіоценозі ротової порожнини.

Виявлені закономірності дають змогу рекомендувати ефективний спосіб вибору базисних матеріалів для лікарів-стоматологів-ортопедів, враховуючи їхні мікробіологічні характеристики. Найбільш інертний до біоплівкоутворення представниками оральної мікрофлори – Нейлон (найменша інтенсивність біоплівок оральних стрептококів, мінімальне виживання стафілококів, кандид і піогенного стрептокока). Крім того, можна рекомендувати до застосування матеріали Брефлекс (найменше життєздатних клітин β-гемолітичних стреп-

тококів), Біокрил (низьке виживання кандид і слабка інтенсивність біоплівкоутворення оральними α -гемолітичними стрептококами групи *mitis*).

Висновки

1. Оральні α -гемолітичні та β -гемолітичні стрептококи характеризуються здатністю до інтенсивного біоплівкового росту на поверхнях базисних матеріалів Протакрил і Вінакріл.

2. Оральні *Candida albicans* утворюють масивні біоплівки на поверхнях базисних матеріалів Біокрил, Вінакріл і пластмасі порівняння СИНМА.

3. Найбільш інертні до біоплівкоутворення представниками оральної мікрофлори – базисні матеріали Брефлекс, Нейлон і пластмаса порівняння СИНМА.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 04.06.2021

Відомості про авторів:

Рожко С. М., аспірант каф. стоматології ННІПО, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-6876-2533](https://orcid.org/0000-0002-6876-2533)

Куцик Р. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9408-9074](https://orcid.org/0000-0001-9408-9074)

Палийчук І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. стоматології ННІПО, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2375-6367](https://orcid.org/0000-0002-2375-6367)

Information about authors:

Rozhko S. M., MD, Postgraduate student of the Department of Dentistry of ESIFE, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Kutsyk R. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Paliichuk I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry of ESIFE, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Рожко С. М., аспірант каф. стоматології УНІПО, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Куцик Р. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Палийчук І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф.

стоматології УНІПО, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Список літератури

- [1] Rozhko S., Paliichuk I. Study of Complications in Patients Using Removable Dentures Over Different Periods. *Архів клінічної медицини*. 2019. Т. 25. № 2. С. E201923. <https://doi.org/10.21802/acm.2019.2.3>
- [2] Dmytryshyn T. M. Diagnosis of oral hygiene status in people of different age groups and with different duration of removable dentures use with the help of a new computer program. *Запорозький медичний журнал*. 2019. Т. 21. № 3. С. 382-385. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169196>

- [3] Дмитришин Т. М. Аналіз взаємозв'язків між мікробіологічними та біохімічними, біофізичними показниками у пацієнтів, які користуються знімними протезами. *Світ медицини та біології*. 2018. № 2. С. 44-48. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-2-64-44-48>
- [4] Редушко Ю. В., Дмитришин Т. М., Рожко О. М. Клінічний стан тканин протезного ложа в пацієнтів, які користуються різними адгезивними засобами для покращення фіксації знімних протезів. *Сучасна стоматологія*. 2020. № 1. С. 96-99. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-96>
- [5] Вербовська Р. І. Застосування лікувально-профілактичного комплексу при ортопедичному лікуванні пацієнтів, які застосовують адгезивні середники для покращення мікробіологічного статусу ротової порожнини. *Світ медицини та біології*. 2019. № 3. С. 23-28. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-23-28>
- [6] Live and let die: Hydrogen peroxide production by the commensal flora and its role in maintaining a symbiotic microbiome / S. Redanz et al. *Molecular Oral Microbiology*. 2018. Vol. 33. Issue 5. P. 337-352. <https://doi.org/10.1111/omi.12231>
- [7] Biology of Oral Streptococci / J. Abranches et al. *Microbiology Spectrum*. 2018. Vol. 6. Issue 5. P. 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018>
- [8] Hydrogen Peroxide Produced by Oral Streptococci Induces Macrophage Cell Death / N. Okahashi et al. *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8. Issue 5. P. e62563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062563>
- [9] Streptococcus oralis Induces Lysosomal Impairment of Macrophages via Bacterial Hydrogen Peroxide / N. Okahashi, M. Nakata, H. Kuwata, S. Kawabata. *Infection and Immunity*. 2016. Vol. 84. Issue 7. P. 2042-2050. <https://doi.org/10.1128/IAI.00134-16>
- [10] Okahashi, N., Sumitomo, T., Nakata, M., Sakurai, A., Kuwata, H., & Kawabata, S. (2014). Hydrogen Peroxide Contributes to the Epithelial Cell Death Induced by the Oral Mitis Group of Streptococci. *PLOS ONE*. Vol. 9. Issue 1. P. e88136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088136>
- [11] Antibacterial and antibiofilm activities of eugenol on essential oil of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry (clove) leaf against periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* / Y. Zhang et al. *Microbial Pathogenesis*. 2017. Vol. 113. P. 396-402. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.054>
- [12] Rozhko S., Kutsyk R. Study of Early Adhesion of Some Oral Microflora Representatives to Basic Materials of Removable Dentures. *Galician Medical Journal*. 2019. Vol. 26. Issue 3. P. E201939. <https://doi.org/10.21802/gmj.2019.3.9>
- [13] Rozhko S., Kutsyk R. The influence of base resin of removable dentures on the planktonic growth of individual representatives of oral microflora. *Postępy Nauk Medycznych*. 2019. Issue 4. P. 131-135. <https://doi.org/10.25121/PNM.2019.32.4.131>
- [14] Mechanical and Physical Properties of Experimental Antifungal Denture Base Resins / K. Maldonado et al. *Oral Health and Dental Studies*. 2018. Vol. 1. Issue 1. P. 5. <https://doi.org/10.31532/oralhealthdentstud.1.1.005>
- [15] Denture base resins and microbial adhesion-current trends / D. G. Budała et al. *Romanian Journal of Medical and Dental Education*. 2020. Vol. 9. Issue 5. P. 15-20. <http://journal.adre.ro/denture-base-resins-and-microbial-adhesion-current-trends/>

References

- [1] Rozhko, S., & Paliichuk, I. (2019). Study of Complications in Patients Using Removable Dentures Over Different Periods. *Archive of Clinical Medicine*, 25(2), Article E201923. <https://doi.org/10.21802/acm.2019.2.3>
- [2] Dmytryshyn, T. M. (2019). Diagnosis of oral hygiene status in people of different age groups and with different duration of removable dentures use with the help of a new computer program. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 382-385. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169196>
- [3] Dmytryshyn, T. M. (2018). Analiz vzaiemozv'yazkiv mizh mikrobiolohichnyymi ta biokhimichnyymi, biofizychnymi pokaznykamy u patsientiv, yaki korystuiutsia znimnyimi protezamy. [Analysis of correlations between microbiological and biochemical, biophysical parameters in patients who use removable dentures]. *Svit medytsyny ta biolohii*, (2), 44-48. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-2-64-44-48> [in Ukrainian].
- [4] Redushko, Yu., Dmytryshyn, T., & Rozhko, O. (2020). Klinichniy stan tkanyin proteznoho lozha v patsientiv, yaki korystuiutsia riznymy adhezyvnymy zasobamy dlia pokrashchennia fiksatsii znimnykh proteziv [Clinical condition of prosthetic bed tissues in patients who use different adhesive means to improve fixation of removable dentures]. *Suchasna stomatolohiia*, (1), 96-99. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-96> [in Ukrainian].
- [5] Verbovska, R. I. (2019). Zastosuvannya likuvalno-proflaktychnoho kompleksu pry ortopedychnomu likuvanni patsientiv, yaki zastosovuiut adhezyvni sereidnyky dlia pokrashchennia mikrobiolohichnoho statusu rotovoi porozhnyiny [The use of therapeutic and prophylactic complex in orthopedic patients using adhesive means to improve the microbiological status of the oral cavity]. *Svit medytsyny ta biolohii*, (3), 23-28. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-3-69-23-28> [in Ukrainian].

- [6] Redanz, S., Cheng, X., Giacaman, R. A., Pfeifer, C. S., Merritt, J., & Kreth, J. (2018). Live and let die: Hydrogen peroxide production by the commensal flora and its role in maintaining a symbiotic microbiome. *Molecular Oral Microbiology*, 33(5), 337-352. <https://doi.org/10.1111/omi.12231>
- [7] Abranches, J., Zeng, L., Kajfasz, J. K., Palmer, S. R., Chakraborty, B., Wen, Z. T., Richards, V. P., Brady, L. J., & Lemos, J. A. (2018). Biology of Oral Streptococci. *Microbiology Spectrum*, 6(5), Article 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018>
- [8] Okahashi, N., Nakata, M., Sumitomo, T., Terao, Y., & Kawabata, S. (2013). Hydrogen Peroxide Produced by Oral Streptococci Induces Macrophage Cell Death. *PLoS ONE*, 8(5), Article e62563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062563>
- [9] Okahashi, N., Nakata, M., Kuwata, H., & Kawabata, S. (2016). Streptococcus oralis Induces Lysosomal Impairment of Macrophages via Bacterial Hydrogen Peroxide. *Infection and Immunity*, 84(7), 2042-2050. <https://doi.org/10.1128/IAI.00134-16>
- [10] Okahashi, N., Sumitomo, T., Nakata, M., Sakurai, A., Kuwata, H., & Kawabata, S. (2014). Hydrogen Peroxide Contributes to the Epithelial Cell Death Induced by the Oral Mitis Group of Streptococci. *PLoS ONE*, 9(1), Article e88136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088136>
- [11] Zhang, Y., Wang, Y., Zhu, X., Cao, P., Wei, S., & Lu, Y. (2017). Antibacterial and antibiofilm activities of eugenol from essential oil of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry (clove) leaf against periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Microbial Pathogenesis*, 113, 396-402. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.054>
- [12] Rozhko, S., & Kutsyk, R. (2019). Study of Early Adhesion of Some Oral Microflora Representatives to Basic Materials of Removable Dentures. *Galician Medical Journal*, 26(3), Article E201939. <https://doi.org/10.21802/gmj.2019.3.9>
- [13] Rozhko, S., & Kutsyk, R. (2019). The influence of base resin of removable dentures on the planktonic growth of individual representatives of oral microflora. *Postępy Nauk Medycznych*, (4), 131-135. <https://doi.org/10.25121/PNM.2019.32.4.131>
- [14] Maldonado, K., Xu, D., Wang, Y., Zhang, J. F., Hamdan, S., Wen, Z. T., Fidel, P. L., Noverr, M. C., & Xu, X. (2018). Mechanical and Physical Properties of Experimental Antifungal Denture Base Resins. *Oral Health and Dental Studies*, 1(1), Article 5. <https://doi.org/10.31532/oralhealthdentstud.1.1.005>
- [15] Budală, D. G., Boșinceanu, D. N., Surlari, Z., Virvescu, D. I., Baci, R., Bida, F. C., Balcoș, C., & Țănculescu, O. (2020). Denture base resins and microbial adhesion-current trends. *Romanian Journal of Medical and Dental Education*, 9(5), 15-20. <http://journal.adre.ro/denture-base-resins-and-microbial-adhesion-current-trends/>

Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19)

В. В. Бугерук^{id}*A,B,C,D,E, О. Б. Волошина^{id}A,C,E,F, І. В. Балашова^{id}C,E,F

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

Мета роботи – аналіз відомостей сучасної наукової літератури щодо етіопатогенезу, особливостей клініки, діагностики та можливостей лікування хворих із запальним ураженням міокарда на тлі COVID-19.

При COVID-19 можливий полісиндромний перебіг захворювання з запальним ураженням серця, що може тривати кілька місяців і погіршувати прогноз таких пацієнтів. Механізми запального пошкодження серця при COVID-19 включають пряме ураження вірусом SARS-CoV-2, гіперзапальний синдром вивільнення цитокінів, дисрегуляцію ренін-ангіотензинової системи. Усе це може нашаровуватися на переважанні правих відділів серця у хворих на багатоголишеву пневмонію, тромботичне ушкодження коронарних мікросудин та ішемію міокарда. Серцеве запалення маніфестує не тільки симптомами типового міокардиту, перикардиту, але і проявляється клінікою серцевої недостатності зі швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, гострим коронарним синдромом або раптовою смертю. При запальному ушкодженні кардіоміоцитів лабораторно виявляють підвищення рівня C-РP, BNP і NT-proBNP, D-димерів. Трансторакальна ЕхоКГ дає змогу оцінити дисфункцію лівого шлуночка, виявити накопичення рідини в перикарді. МРТ серця з використанням діагностичних критеріїв міокардиту (Lake-Louise Criteria) – інформативний діагностичний метод у разі гострого запалення міокарда. Візуалізаційні дослідження виконують тільки тоді, коли результати можуть вплинути на тактику ведення хворого за максимально коротким протоколом в інфекційному періоді.

Висновки. Експерти ESC (2020) не дають однозначних рекомендацій щодо лікування запального ушкодження міокарда, пов'язаного із SARS-CoV-2, оскільки поки що немає напрацьованих доказової медицини. Призначають адекватну терапію серцевої недостатності, аритмії, гострого коронарного синдрому, здійснюють профілактику тромботичних ускладнень. Вивчають можливості лікувального впливу на загальний запальний процес у хворих на COVID-19 системних глюкокортикостероїдів, внутрішньовенних імуноглобулінів, антитіл до рецептора прозапального IL-6, колхіцину.

Ключові слова:

COVID-19, міокардит, патологія, клініка, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 555-565

*E-mail: bugeruk.vv@gmail.com

Inflammatory damage to the myocardium in patients with novel coronavirus disease (COVID-19)

V. V. Buheluk, O. B. Voloshyna, I. V. Balashova

The aim. To analyze current evidence about etiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, and treatment of patients with COVID-19 associated myocarditis.

Multisystem inflammatory syndrome is possible in COVID-19 including inflammatory damage to the myocardium, which may last over several months and worsen the disease outcome. Mechanisms of inflammatory cardiac damage include direct damage by SARS-CoV-2, massive release of cytokines, dysregulation of the renin-angiotensin system. All these factors can aggravate pre-existing overload of the right heart chambers in patients with multifocal pneumonia, thrombosis of coronary arteries and myocardial ischemia. Inflammation of the myocardium manifests with typical symptoms of myocarditis and pericarditis. It can be accompanied by heart failure with rapid decompensation, arrhythmia, acute coronary syndrome or even sudden death. Laboratory findings in COVID-19 associated myocarditis include high levels of CRP, BNP, NT-proBNP, and D-dimer. Transthoracic echocardiography allows for an assessment of the left ventricular dysfunction and diagnosis of a pericardial effusion. Heart MRI according to the Lake Louise Diagnostic Criteria is the most sensitive diagnostic method in acute myocarditis. Medical imaging is indicated only in cases when results obtained can potentially influence the patient management tactics and should be performed according to the shortest protocol due to high risks of virus transmission.

Conclusions. ESC experts (2020) do not provide unanimous recommendations for the treatment of SARS-CoV-2 associated myocarditis, considering a lack of the evidence base. Patient management is limited to adequate treatment of heart failure, arrhythmia, acute coronary syndrome, and prevention of thrombotic complications. Ongoing studies are aiming to evaluate potential place of glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, antibodies against IL-6 receptor, colchicine in the treatment of COVID-19.

Key words:

COVID-19, myocarditis, pathology, clinical manifestation, treatment.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 555-565

Воспалительное поражение миокарда у больных коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19)

В. В. Бугерук, Е. Б. Волошина, И. В. Балашова

Цель работы – анализ данных современной научной литературы об этиопатогенезе, особенностях клиники, диагностики и возможностях лечения больных с воспалительным поражением миокарда на фоне COVID-19.

При COVID-19 возможно полисиндромное течение заболевания с воспалительным поражением сердца, которое может длиться несколько месяцев и ухудшать прогноз таких пациентов. Механизмы воспалительного повреждения сердца

Ключевые слова:

COVID-19, миокардит, патология, клиника, лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 555-565

при COVID-19 включають пряме пошкодження вірусом SARS-CoV-2, гіпервоспалительний синдром высвобождения цитокинів, дисрегуляцію ренин-ангіотензинової системи. Все це може наслідуватися на перегрузку правих відділів серця у больных мноhochаговою пневмонією, тромботическе пошкодження коронарних мікрососудів і ішемію міокарда. Сердечне запалення манифестує не тільки симптомами типичного міокардита, перикардита, но і клінікою сердечної недостаточності с быстрою декомпенсацією, сердечної аритмією, острым коронарним синдромом или внезапной смертю. При воспалительном пошкодженні кардіомиоцитів лабораторно відзначають підвищення рівня С-РР, ВNP и NT-проBNP, D-димеров. Трансторакальна ЕхоКГ дозволяє оцінити дисфункцію лівого желудочка, обнаружить накоплення рідини в перикарді. МРТ серця с использованием діагностических критерієв міокардита (Lake-Louise Criteria) вважають інформативним діагностическим методом при острым запаленні міокарда. Візуалізаційні дослідження проводяться тільки в тому випадку, якщо отримані результати впливають на тактику ведення хворого по максимально короткому протоколу в інфекційному періоді.

Выводи. Експерти ESC (2020) не дають однозначних рекомендацій щодо лікування запального ураження міокарда, асоційованого с SARS-CoV-2, поки відсутні доказательні дані. Назначають адекватну терапію сердечної недостаточності, аритмії, острым коронарного синдрому, проводять профілактику тромботических ускладнень. Вивчають можливості лікувального впливу на обший запалительний процес у больных COVID-19 системних глюкокортикостероїдів, внутривенних імуніглобулінів, антител к рецептору провоспалительного IL-6, колхіцину.

Широке пандемічне поширення інфекції SARS-CoV-2 зумовлює необхідність оперативного інформування лікарів різних спеціальностей щодо варіантів клінічного перебігу, особливостей ураження серцево-судинної системи та ризиків запального пошкодження серця у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19). Спираючись на сучасне керівництво Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 [1], рекомендації Американського товариства з інфекційних хвороб (IDSA) (<https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>) [2], низку опублікованих досліджень і клінічних випадків ведення хворих із COVID-19 асоційованим міокардитом, здійснили огляд сучасного стану розуміння етіопатогенезу, особливостей клініки, діагностики та менеджменту пацієнтів із запальним ураженням міокарда на тлі COVID-19.

Чимало пацієнтів можуть мати ураження серця в контексті COVID-19, що збільшує ризик внутрішньогоспітальної смертності [1]. Так, за даними китайських дослідників, пацієнти з активним ураженням міокарда та підвищеним рівнем тропонінів (Тн) мають дуже високий ризик із рівнем смертності до 40 % [3]. Пацієнти з вірусним ураженням міокарда на тлі основного серцево-судинного захворювання мають ще вищий ризик [3]. Педіатричне товариство інтенсивної допомоги (PICS) [4] констатує збільшення кількості зареєстрованих випадків мультисистемного запального захворювання з пошкодженням міокарда в дітей із позитивним результатом на COVID-19.

Оцінювання симптомів COVID-19, що персистують, у 143 пацієнтів, які одужали і були виписані з італійських госпіталів, здійснювали в середньому протягом 60 днів від часу їх виникнення. З'ясували, що п'ята частина (21,7 %) хворих скаржилися на біль у грудях [5]. За результатами проспективного обсерваційного дослідження 100 пацієнтів університетського госпіталю в місті Франкфурт (ФРН) [6], запалення міокарда часто виявляли і в пацієнтів, які нещодавно вилікувались від COVID-19. Усі ці пацієнти мали активні серцеві симптоми, їх обстежували в середньому через 71 день після встановлення діагнозу COVID-19. Хворі не мали респіраторних проблем і мали негативні результати тесту із застосуванням полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) наприкінці періоду ізоляції. За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серцево-судинної

системи виявили ураження серця в 78 % пацієнтів, ознаки запалення міокарда, що триває, – в 60 %, котре супроводжувалось утворенням рубців. Високочутливий Тн Т підвищений (понад 3 пг/мл) у 71 пацієнта, істотно підвищений (понад 13,9 пг/мл) – у 5 осіб. Крім того, обстежені реконвалесценти від COVID-19 мали більші об'єми лівого шлуночка (ЛШ) і масу ЛШ, знижену фракцію викиду (ФВ) ЛШ порівняно з контрольними групами хворих без коронавірусної хвороби [6]. Ураження серця відбувалось незалежно від важкості інфекції, загального перебігу COVID-19, часу від первинного діагнозу та наявності серцевих симптомів. Автори вважають, що запальне ураження серця не залежить від важкості початкових проявів хвороби, триває і поза періодом гострих проявів, без суттєвої тенденції до зменшення МРТ і серологічних ознак протягом періоду відновлення [6]. Це може свідчити про потенційно суттєвіший тягар серцевого запалення для все більшої кількості населення, потребує вивчення віддалених наслідків.

Патолофізіологія. COVID-19 – передусім респіраторне захворювання, але в багатьох пацієнтів виникають серцево-судинні проблеми, зокрема запальне ураження серця та міокардит [7]. Потенційні численні етіопатогенетичні фактори розвитку міокардиту, що пов'язаний із SARS-CoV-2, в умовах пандемії COVID-19 активно вивчають. Схематичне зображення основних механізмів ушкодження серця у хворих на COVID-19 наведено на *рис. 1*.

Механізми запального пошкодження серця при COVID-19 включають пряме ураження вірусом SARS-CoV-2 [8, 10–12], гіперзапальний синдром вивільнення цитокинів [21, 22], дисрегуляцію ренин-ангіотензинової системи [16, 19]. Все це може нашаровуватися на переваженню правих відділів серця в пацієнтів із багатоголищовою вірусною пневмонією [1], тромботичне ушкодження коронарних мікрососудів та ішемію міокарда [24].

Аналогічно з іншими важкими запальними та респіраторними захворюваннями найбільш імовірною причиною вважають пряме некоронарогенне ураження міокарда. Нині маємо обмежені дані про окремі випадки прямого виявлення вірусу в міокарді [8]. Опубліковане повідомлення про високе вірусне навантаження в 4 пацієнтів, які надалі мали блискавичний розвиток міокардиту [9]. Потенційні механізми пошкодження міокарда, зумовлені COVID-19, можуть бути пов'язані з прямим пошкодженням кардіомиоцитів унаслідок міграції

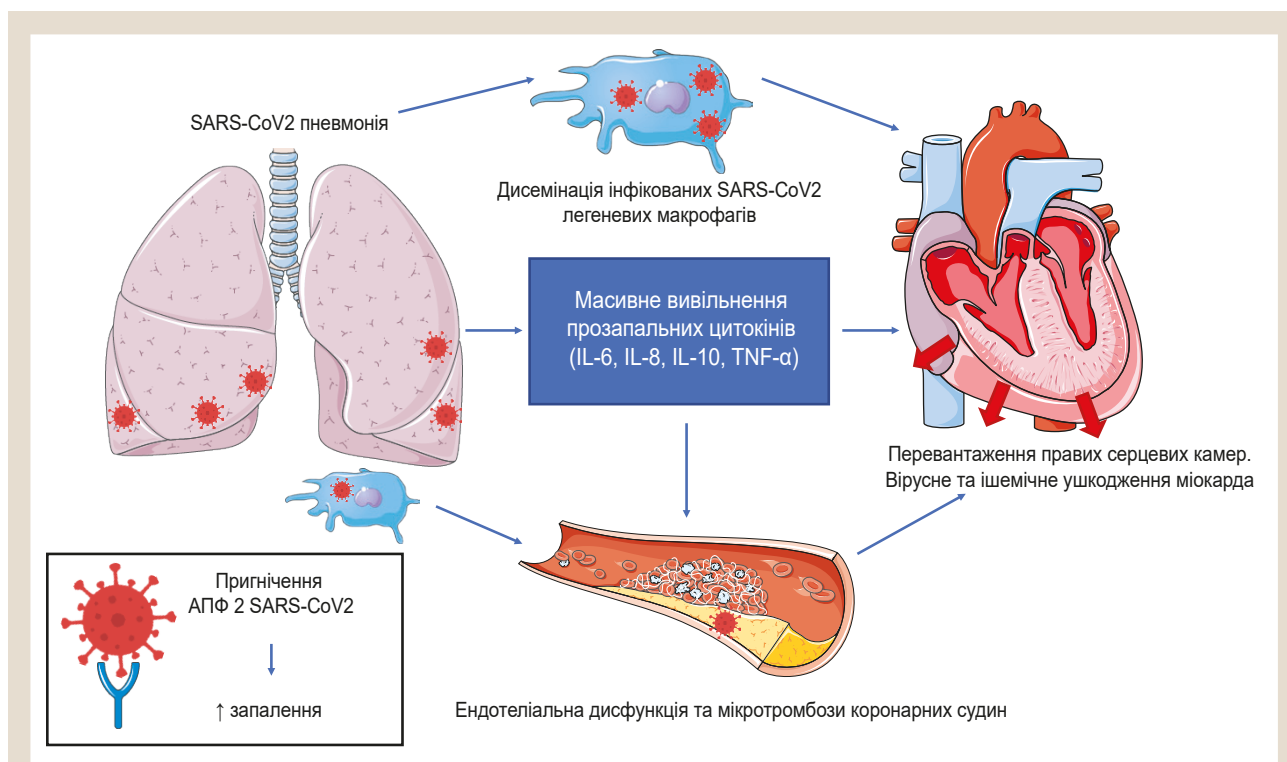


Рис. 1. Основні механізми розвитку ушкодження міокарда у хворих на COVID-19.

інфікованих вірусом макрофагів із легень, оскільки під час аутопсії пацієнтів [10] та ендоміокардіальної біопсії виявлена інфільтрація міокарда макрофагами [11]. Патогістологічне дослідження підтвердило наявність інтерстиціальних мононуклеарних запальних інфільтратів у тканинах серця пацієнта з COVID-19, що дало авторам підстави стверджувати: саме інвазія кардіоміоцитів вірусом SARS-CoV-2 – в основі серцевих порушень [12].

Підвищена увага науковців зосереджена на питанні щодо можливості коронавірусу SARS-CoV-2 використовувати ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) 2 для потрапляння у клітини. Ренін-ангіотензинова система та АПФ 2 мають особливу патофізіологічну роль у кардіоваскулярній системі. АПФ 2 експресується в серці людини, клітинах судинного ендотелію та перичитах [13]. Вважають, що понад 7,5 % клітин міокарда мають АПФ 2 позитивну експресію [14]. АПФ 2 – багатofункціональний білок, і його основна фізіологічна роль полягає у ферментативному перетворенні ангіотензину II на ангіотензину 1–7, ангіотензину I – на ангіотензину 1–9, що є серцево-судинними протективними пептидами [15]. У контексті COVID-19 АПФ 2 може функціонувати як рецептор до коронавірусу [16]. Для входження у клітину SARS-CoV-2 використовують S-глікопротеїн («шипоподібний» білок) і трансмембранну серинову протеазу (TMPRSS2), що «скорочує» S-глікопротеїн. Амінокінцевою частиною (з атомом азоту на кінці) вірус приєднується до АПФ 2, а карбоксильною частиною (з атомом вуглецю на кінці) притягується до клітинної мембрани для з'єднання з нею [17,18]. Індуковане вірусом пригнічення АПФ 2 може послаблювати його функцію та зменшити протизапальний потенціал, а також посилити ефекти ангіотензину II [19].

Ще один рецептор, через який SARS-CoV-2 потрапляє у клітини, – кластер диференціювання 209 (CD 209) [20]. CD 209 експресується в макрофагах, які зумовлюють інвазію вірусу в імунні клітини міокарда та судинних тканин. У складних випадках COVID-19 спостерігали системне підвищення численних цитокінів (включаючи інтерлейкін (IL)-2, IL-6, IL-7, IL-8), гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, хемокинів CXCL10 і CC ліганд 2, фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) [21]. Це відповідає характеристикам гіперзапального стану з синдромом вивільнення цитокінів (СВЦ). Змінена судинна проникність може спричинити некардіогенний набряк легень, зумовлює розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), а також мультиорганної дисфункції. Прозапальні цитокіни, особливо IL-6, різко підвищують рівень С-реактивного протеїну (С-РР). Високий рівень IL-6 у сироватці крові – загальна ознака СВЦ, IL-6 також є клінічним предиктором смертності від COVID-19 [22]. Отже, IL-6 може бути потенційною мішенню в лікуванні СВЦ.

На ранній стадії COVID-19 розвивається лімфопенія, що потенційно пов'язана зі зменшенням CD4+ і деяких CD8+ Т-клітин [19]. Це призводить до дисбалансу вродженої та набутої імунної відповіді, затримки вірусного кліренсу та гіперстимуляції макрофагів і нейтрофілів. У відповідь активується продукція інтерферону I типу, що має вирішальне значення для ослаблення вірусів і збалансованої імунної реакції. Постійна імунна активація в окремих пацієнтів, як-от люди похилого віку або люди з серцево-судинними ризиками, може викликати синдром, подібний до гемофагоцитозу, з неконтрольованою ампліфікацією продукції цитокінів та активацією адаптивних механізмів автоімунного типу через механізми молекулярної мімікрії [19].

У разі ураження кардіоваскулярної системи відбувається вивільнення високочутливих тропонінів і натрійуретичних пептидів, що є особливо прогностично важливими [1]. СВЦ (так званий «цитокіновий шторм»), гіпоксія, серцева адренергічна гіперактивація викликають надмірне навантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що призводить до апоптозу кардіоміоцитів [23]. Запалення в судинній системі [24] – причина дифузної мікроангіопатії з тромбоутворенням. Ураження серця може бути і вторинним щодо легеневого процесу, оскільки гострі легеневі uszkodження викликають збільшення серцевого навантаження та можуть спричинити виникнення чи декомпенсацію вже наявної серцевої недостатності (СН) [1].

Особливості клінічних проявів та можливі ускладнення міокардиту. Міокардит розвивається в пацієнтів із COVID-19 через кілька днів після початку лихоманки [1] та може тривати кілька місяців [6]. Серцеве запалення маніфестує не тільки клінікою типового міокардиту, міоперикардиту, але і проявляється клінікою СН зі швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, гострим коронарним синдромом (ГКС) чи раптовою смертю. У керівництві ESC щодо діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 [1] рекомендується припускати наявність міокардиту в пацієнтів із COVID-19 і гострим боєм у грудях, відхиленнями сегмента S-T, серцевою аритмією та гемодинамічною нестабільністю. Припущення про міокардит обґрунтоване і в пацієнтів із COVID-19 і гострою СН або кардіогенним шоком без кардіоваскулярних розладів в анамнезі [1]. Необхідно звернути увагу на те, що можуть бути виявлені дилатація ЛШ, глобальний чи мультисегментарний гіпокінез ЛШ на ехокардіографії (ЕхоКГ), підвищення рівня кардіальних тропонінів, мозкових натрійуретичних пептидів (BNP та NT-proBNP) без істотних ознак коронарної хвороби серця [1].

Обмежений клінічний досвід показує, що SARS-CoV2 може викликати блискавичний міокардит. Один із перших описаних випадків фульмінантного пов'язаного з COVID-19 летального міокардиту – у дворічного хлопчика [25]. Дитина мала контакт із ВІЛ-інфікованим хворим на COVID-19. Під час госпіталізації визначена нудота, блювання, втрата апетиту, рентгенологічно – двобічна легенева інтерстиціальна інфільтрація. Далі швидко розвинувся респіраторний дистрес із ниткоподібним пульсом, артеріальний тиск не вимірювався, летаргія та гепатомегалія визначені вже наступного дня. Тн Т підвищений у 30 разів, але встановлені нормальні гострофазові показники. Стан кардіогенного шоку не мав реакції на інотропи. Під час канюляції для екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) здійснили біопсію міокарда. Патогістологічне дослідження показало ознаки дилатаційної кардіоміопатії, вторинної щодо вірусного міокардиту, та позитивну реакцію на обернену транскриптазу ПЛР COVID-19 у серцевій тканині. Отже, виявили вірусний генوم у міокарді одночасно з локальним запаленням.

Ще один випадок, що описаний у фахових виданнях, стосується 38-річного чоловіка з болями у грудях, гіпотонією, двобічною пневмонією з плевральним випотом і підйомом сегмента S-T, але з нормальною коронарною КТ-ангіограмою [26]. ЕхоКГ показала дилатацію

та помітне зменшення ФВ ЛШ, перикардальний випіт завтовшки 2 мм. Тн Т і рівні BNP істотно підвищені. Пацієнт одужав після приймання високих доз глюкокортикостероїда й імуноглобуліну разом, призначення інших терапевтичних заходів.

Італійські лікарі (Ломбардія) [24] повідомляють про 53-річну жінку без попереднього захворювання серця. Через тиждень після появи симптомів застуди розвинулася виражена систолічна дисфункція зі зниженням ФВ ЛШ до 35 %. Виявили ознаки дифузного набряку міокарда, випіт у перикарді за даними МРТ, підвищення рівня високочутливого Тн Т (0,59 нг/мл) та NT-proBNP (8465 пг/мл) у крові. Пневмонія не виявлена, діагноз COVID-19 підтверджено серологічно. Біопсію міокарда не виконували. Хвора отримувала емпіричну терапію кардіотропними, противірусними препаратами, стероїдами та гідроксихлорохіном, результат лікування – одужання.

Описано випадок міоперикардиту з тампонадою серця у 82-річної мультиморбідної пацієнтки з COVID-19 [27]. Хвора протягом 5 днів мала продуктивний кашель без ознак важкого ураження легень на КТ, лихоманку з ознобом, періодично діарею. Тест на COVID-19 позитивний. На ЕКГ виявлені нові дифузні інверсії зубця Т і подовжений понад 500 мс інтервал Q-T. Тропонін – невелике підвищення, ангінальних симптомів немає. Гідроксихлорохін та азитроміцин не отримувала. ЕхоКГ показала збережену функцію ЛШ, невеликий загальний випіт у перикарді, апікальний гіпокінез. Наступні серійні ЕхоКГ показали наростання перикардального випоту, розвиток раннього діастолічного колапсу правого шлуночка, що є ознакою тампонади. Отримувала противірусну терапію та потребувала перикардіоцентезу з евакуацією 400 см³ ексудату.

Експерти ESC рекомендують вважати міокардит при COVID-19 потенційною причиною прискорення розвитку кардіогенного шоку з порушенням перфузії життєво важливих органів [1]. Дані про гостру СН у хворих на COVID-19 обмежені. В одному повідомленні у 23 % госпіталізованих пацієнтів виникла СН, частіше СН діагностували у випадках із летальним фіналом порівняно з хворими, які вижили (52 % проти 12 %, $p < 0,0001$) [28]. Гостра СН може ускладнити клінічний перебіг COVID-19, особливо у складних випадках. Міокардит поряд із гострим порушенням коронарного кровообігу, ішемією, ГРДС, гострим ураженням нирок, гіперволемією, стрес-індукованою кардіоміопатією, тахіаритміями може бути основним механізмом розвитку гострої СН [1]. Полісегментарна пневмонія при COVID-19 погіршує гемодинамічний статус хворого через важку гіпоксемію, дегідратацію та гіперперфузію [1]. Клінічна картина, попереднє резюме коморбідності та результати візуалізації органів грудної клітини, які виявляють кардіомегалію чи двобічний плеврит, мають важливе значення для діагностики СН [1]. Доцільним може бути виконання трансторакальної ЕхоКГ біля ліжка хворого. Особливо потрібно запобігати інфікуванню пацієнта персоналом чи через обладнання і навпаки. Стратегія лікування гострої СН не відрізняється в пацієнтів із COVID-19 і без нього [1].

Широкий спектр порушень серцевого ритму ускладнює перебіг запального ураження серця при

COVID-19 [1]. Важкий перебіг захворювання також потенційно пов'язують із серцевою аритмією, котра може бути спричинена міокардитом, що пов'язаний із вірусною інфекцією [29]. В повідомленні про 138 пацієнтів із COVID-19 зареєстрована аритмія (без уточнень виду) в 16,7 % хворих, і поширеність збільшилася до 44,4 % у 16 пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії [29].

Гіпоксемія та системний гіперзапальний статус можуть призвести до розвитку нових пароксизмів фібриляції передсердь (ФП). У пацієнтів із важкою пневмонією, ГРДС і сепсисом частота виникнення ФП під час госпіталізації висока. В недавньому звіті серед 355 померлих хворих на COVID-19 (середній вік – 79,5 року, 30 % жінок), ретроспективний аналіз показав, що 24,5 % хворих мали історію ФП [30]. Конкретними факторами, що спричиняють ФП у хворих на COVID-19, крім запального пошкодження міокарда, можуть бути гіпокаліємія та гіпомagneмія (викликані нудотою, анорексією, діареєю або медикаментами), метаболічний ацидоз, застосування інотропних (особливо добутаміну та дофаміну) та протівірусних засобів, диссинхронія вентилятора, перевантаження об'ємом, гіперсимпатикотонія, ішемія, бактеріальна суперінфекція [31]. Системне запалення у хворого на вірусну пневмонію та міокардит може збільшити запальну активність в атеросклеротичних бляшках коронарних артерій, зробивши їх нестабільними та вразливими до розривів [32].

Особливості лабораторної та інструментальної діагностики. Рутинні лабораторні дані: прискорення швидкості зсідання еритроцитів, підвищення рівня фібриногену, С-РР і лімфоцитопенія – можуть свідчити про COVID-19 пневмонію. При запальному ушкодженні кардіоміоцитів можливе підвищення рівня серцевих біомаркерів [1]. Звертають увагу, що підвищення концентрації серцевих Тн Т і Тн І у понад 5 разів від верхньої межі норми може свідчити про розвиток міокардиту, але можливе і в разі розвитку шоку при COVID-19, важкій дихальній недостатності, тахікардії, системній гіпоксемії, синдромі Такоцубо або інфаркті міокарда 1 типу (ІМ1Т), що спричинені COVID-19 [33–35]. У дослідженні Т. Guo et al. [3] підвищені рівні Тн Т через ураження серця були пов'язані з істотно вищою смертністю. Частіше це були хворі чоловіки, особи старшого віку та пацієнти з більшою коморбідністю (гіпертонія, ішемічна хвороба серця) [3].

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні 3219 пацієнтів із діагнозом COVID-19 оцінювали прогностичну силу маркерів серцевих ушкоджень, що циркулюють [39]. У пацієнтів з ураженням серця відсоток нейтрофілів і С-реактивного білка (СРБ) швидко й одночасно збільшувались після початку захворювання, одразу після цього збільшувався рівень креатинінази-МВ, міоглобіну та високочутливого Тн І. Суттєве зростання рівня ІЛ-6 відбувалося тільки після збільшення цих маркерів ушкодження міокарда та було суттєво підвищеним саме в пацієнтів із клінічними ознаками кардіоваскулярного захворювання. BNP і NT-proBNP як кількісні біомаркери гемодинамічного стресу міокарда та СН часто підвищувались у пацієнтів із важкими запальними захворюваннями, особливо у хворих із правощлуночковим гемодинамічним стресом

[34,36]. У хворих на міокардит також може бути підвищеним рівень D-димерів, що утворюються при розпаді мономерів фібрину та вказують на утворення тромбину чи показують неспецифічну реакцію гострої фази на інфекційне запалення. Також D-димери можуть бути маркером дисемінованого внутрішньосудинного згортання на тлі кардіогенного шоку [37]. Маркери активованої коагуляції чи порушення фібринолізу можуть спричинити гостре пошкодження міокарда з ураженням коронарних капілярів [1].

Рутинні інструментальні методи обстеження, як-от ЕКГ (ознаки аритмії, ішемії міокарда, порушення фази реполяризації) та рентгенографія органів грудної клітки (кардіомегалія, вірусна пневмонія), можуть дати важливу попередню діагностичну інформацію [1]. Оскільки чутливість рентгенографії грудної клітки відносно низька щодо виявлення пневмонії під час COVID-19, пацієнти з високим рівнем клінічної настороженості (тахіпноє, гіпоксемія), але з неоднозначними рентгенологічними даними мають бути направлені на КТ грудної клітки [38]. Специфічні відхилення на ЕКГ у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV2 не описані [1], тому в таких хворих застосовують класичні критерії ЕКГ для серцевих захворювань. У разі COVID-19 міокардиту описали типову елевацію сегмента S-T [24]. Angeli F. et al. [39] повідомляють про широкий спектр ЕКГ-порушень (стійкі відхилення ST-T, фібриляція передсердь і синдром браді-тахі), виявлених під час дослідження 50 стаціонарних хворих на COVID-19. Виявили, що у 38 % пацієнтів із відхиленнями на ЕКГ реєстрували аномально високі рівні сироваткового високочутливого Тн І.

Коли немає симптомів або відхилень на ЕКГ, типових для ІМ1Т, ехокардіографічне дослідження може бути корисним для уточнення діагнозу [1]. Для оцінювання пацієнтів із припущенням про наявність міокардиту, пов'язаного з SARS-CoV-2, та диференціальної діагностики дуже важлива трансторакальна ЕхоКГ, що дає змогу визначити дисфункцію ЛШ при СН, виявити накопичення рідини в перикарді [40]. Під час усіх медичних процедур важливо приділяти максимум уваги запобіганню поширенню інфекції серед медичного персоналу. У хворих на COVID-19, за ESC [1] ЕхоКГ та інші візуалізаційні дослідження виконують тільки тоді, коли результати можуть вплинути на тактику ведення хворого. ЕхоКГ виконують за максимально коротким протоколом, зосередившись тільки на отриманні зображень, необхідних для відповіді на клінічне питання, мінімізуючи контакт пацієнта з апаратом і дослідником [1]. Треба вживати оптимальних заходів для запобігання інфекційному забрудненню від пацієнта до пацієнта, сканерів, обладнання для опрацювання зображень [1].

МРТ серця (якщо доступне) вважають кращим діагностичним методом в разі гострого запалення міокарда [1]. Діагностичні критерії міокардиту під час МРТ дослідження серця (Lake-Louise Criteria) передбачають:

- локальне чи дифузне підвищення інтенсивності сигналу на T2-зважених зображеннях;
- підвищене співвідношення між інтенсивністю сигналу від міокарда та від скелетних м'язів у ранню фазу контрастування;
- наявність бодай однієї ділянки накопичення контрастного препарату (гадолінію) в фазі затримки, що

може свідчити про некротичні чи фібротичні ураження серцевого м'язу [41].

Виявлення хоча б двох із цих критеріїв на тлі клінічної картини дає діагностувати міокардит. МРТ серця дає змогу підтвердити ушкодження міоцитів та/або рубцевих ущільнень, що викликані запальним процесом, якщо критерій 3 є позитивним. Встановлені дисфункція ЛШ і перикардальний випіт – додаткова інформація для підтвердження міокардиту. Одним із показань для невідкладного МРТ сканування може бути припущення про розвиток гострого міокардиту. Типовими симптомами вважають підвищений рівень тропонінів, шлуночкову дисфункцію, важкі аритмії, котрі не можна пояснити іншими методами діагностики й візуалізації [42]. Обов'язковим є контроль функції нирок до застосування контрасту, оскільки ниркова функція може бути знижена в пацієнтів із COVID-19, а це може бути протипоказанням для клінічно невідкладного МРТ-сканування [1].

Ризик інфекційного забруднення під час МРТ нижчий, ніж при ЕхоКГ, але також використовують протоколи скороченого обстеження, що спрямоване на розв'язання клінічної проблеми. Спеціально виділений МРТ-сканер для пацієнтів із припущенням про наявність або підтвердженням COVID-19 є суттєвою перевагою [1]. Експерти товариства серцево-судинного магнітного резонансу (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance) вважають, що доцільними є тільки клінічно невідкладні скани МРТ в умовах пандемії COVID-19 [43].

Коронарна комп'ютерна ангіографія має бути переважним методом виключення супутнього коронарного ураження серця. Ендомиокардальна біопсія не рекомендована для пацієнтів із COVID-19 і припущенням про міокардит [1], хоча гістологічне дослідження – найбільш перевірений метод підтвердження діагнозу.

У дослідженні [44] наведено опис клінічного випадку з даними всебічного (включаючи МРТ серця) обстеження пацієнта з COVID-19 та ураженням міокарда. Fischer Q. et al. опублікували звіт про ізольований міокардит у 15-річного хлопця без попередніх серцево-судинних захворювань, якого госпіталізували у відділення невідкладної допомоги з постійним болем у грудях і помірною (<38 °C) лихоманкою протягом 3 днів без респіраторних симптомів; КТ грудної клітки – в нормі. Фізикально: артеріальний тиск 100/60 мм рт. ст., ЧСС 75 за хвилину, насичення киснем 98 %, температура тіла 36,9 °C. На ЕКГ – дифузна елевація S-T без реципрокних відхилень. ПЦР мазка з носоглотки – позитивний результат на SARS-CoV-2. У крові – підвищення СРБ (41 мг/л при нормі <6 мг/л) із нормальними лейкоцитами ($6,1 \times 10^9$ /л), підвищення серцевого Тн до 6,1 мкг/л (99 верхній контрольний рівень – 0,045 мкг/л). NT-proBNP і D-димер у нормі. Трансторакальна ЕхоКГ: помірний дифузний гіпокінез із ФВ ЛШ 50 %, нормальний тиск у легеневій артерії без дилатації нижньої порожнистої вени, незначний випіт у перикарді біля бокової стінки ЛШ до 5 мм завтовшки. МРТ серця показало помірну дисфункцію ЛШ із ФВ 48 % і нормальну функцію правого шлуночка, аномальну гіперінтенсивність на T2-зваженому зображенні з залученням задньобокової стінки ЛШ, пов'язану з гострим інтерстиціальним набряком міокарда. Визначили пізні субепікардальне пост-гадолінієве посилення у відповідній ділянці. Отже, результати

МРТ серця відповідали всім критеріям Lake Louise [41] і типові для гострого міокардиту. Пацієнта лікували бісопрололом 2,5 мг/добу та раміприлом 2,5 мг щодня. Хлопець виписаний із лікарні на 5 день. ЕхоКГ у день виписування показала нормалізацію ФВ ЛШ (55 %) із нормальним серцевим викидом.

Диференціальний діагноз. Пацієнти із COVID-19 можуть мати симптоматику кардіальної патології, що зумовлена інфекцією або не пов'язана з нею. Навіть без ураження серця у хворих на COVID-19 можливі симптоми, характерні для серцево-судинних захворювань (біль у грудях, задишка, навіть шок). Пов'язане з інфекцією запальне ураження серця треба розглядати під час диференціальної діагностики. Слід враховувати і можливість виникнення ГКС (ІМ з елевацією або без елевації сегмента S-T), гострої СН, аритмії, тромбоемболічних ускладнень, кардіогенного шоку та зупинки серця. Ці синдроми потребують швидкої діагностики та лікування, їх не можна ігнорувати через наявність вірусної інфекції при COVID-19 [1]. Експерти Американського коледжу кардіологів (ACC), Американського коледжу лікарів невідкладної допомоги (ACCP) у спільній заяві [45] рекомендують системний підхід до лікування пацієнтів із гострим ІМ під час пандемії COVID-19. Широку диференціальну діагностику в разі підйому сегмента S-T (включаючи міокардит, пов'язаний із COVID) потрібно розглядати ще до вибору стратегії реперфузії.

Особливості ведення хворих. ESC у керівництві щодо діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 [1] наводить: поки що не можна надати однозначні рекомендації для лікування запального ушкодження міокарда, що пов'язане з SARS-CoV-2, оскільки є обмаль доказів щодо ефективності й ризику різних стратегій лікування в пацієнтів із COVID-19. Агресивна підтримка, заснована на ранніх прогностичних показниках із прогнозованою корекцією, потенційно може покращити відновлення хворих на COVID-19 з ураженням серця. Надзвичайно важливою є адекватна терапія СН, аритмії, ГКС, тромбоемболічних ускладнень. Конкретні, засновані на фактичних даних стратегії лікування COVID-19 будуть визначені глобальною співпрацею з багатьох принципів підходів, що триває [19].

Немає клінічних доказів взаємозв'язку лікування інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів до ангіотензину II (БРА) та сприйнятливості до інфекції та клінічним перебігом хвороби [1]. Припинення медикаментозного лікування в пацієнтів із СН може збільшити ризик її декомпенсації [46]. Доступні дані не підтримують припинення приймання інгібіторів АПФ і БРА, тому рекомендовано, щоб хворі на СН продовжували отримувати планову терапію, зокрема бета-блокатори, інгібітори АПФ, БРА або сакубітріл/валсартан, антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів незалежно від COVID-19 [1,47]. Пацієнти із COVID-19 можуть стати гіпотензивними внаслідок дегідратації та погіршення гемодинаміки, тому слід брати до уваги необхідність оперативної корекції доз препаратів [1].

Базові ЕКГ перед початком противірусного лікування, особливо коли є недавні попередні ЕКГ й немає клінічних показань (наприклад, непояснена втрата свідомості), на думку ESC, необов'язкові [1]. Це заощаджує

час медпрацівників і зменшує ризик внутрішньолікарняного поширення інфекції. Під час лікування рекомендовано виключити можливість суттєвого подовження інтервалу Q-Tс >500 мс або понад 60 мс порівняно з початковою тривалістю. Дуже важливо в таких пацієнтів контролювати фактори, що зумовлюють пролонгацію інтервалу Q-Tс: дисбаланс електролітів, супутні баластні медикаменти і брадикардію [1]. Після одужання від коронавірусної інфекції та в разі припущення про розвиток постміокардитичної кардіоміопатії з життєво важливими порушеннями серцевого ритму експерти ESC рекомендують оцінити необхідність профілактичного застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора, катетерної абляції чи портативного дефібрилятора [1].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для лікування серцевого запалення при вірусних інфекціях майже не розглядають. У рекомендаціях щодо лікування та ведення пацієнтів із COVID-19 експерти IDSA [2] наводять: НПЗП через підвищення регуляції АПФ-2 у клітинах людини можуть обтяжувати перебіг COVID-19. Хоча причинно-наслідкових доказів несприятливих наслідків застосування НПЗП під час лікування COVID-19 не підтверджено, класичні ризики застосування НПЗП (серцево-судинні, шлунково-кишкові та ниркові побічні явища) треба враховувати.

У дослідженні [48] вивчали зв'язок між застосуванням НПЗП і несприятливим прогнозом у пацієнтів з ускладненим перебігом респіраторної (не COVID-19) інфекції. Залучили 7747 пацієнтів з ускладненим перебігом респіраторної інфекції, підтвердженої методом ПЛР, які застосовували НПЗП як мінімум за 2 місяці до звернення за медичною допомогою або тривало в дозі, не меншій за половину добової. Встановили, що у відділення інтенсивної терапії частіше потрапляли пацієнти, котрі застосовували НПЗП, порівняно з тими, хто не отримував препарати цієї групи: 20,0 % і 13,3 % відповідно. Рівень смертності вірогідно не відрізнявся у групах пацієнтів, які застосовували та котрі не отримували НПЗП: 7,1 % і 7,8 % відповідно. Зробили висновок, що тривале застосування НПЗП потенційно підвищує частоту необхідності надання інтенсивної медичної допомоги (коефіцієнт ризику (RR) = 1,51, 95 % ДІ 1,26–1,81), але не пов'язане з підвищенням ризику смертельного наслідку.

У пацієнтів, в яких спостерігають підвищення рівня серцевих біомаркерів, є ознаки системного запалення та низька ймовірність ГКС, інгібування запального каскаду може лікувати міокардит і зменшувати ушкодження серця. Гіпотеза про синдром цитокинового шторму при важкому запаленні під час інфекції COVID-19, що спричиняє серцеве ураження, спонукає використовувати системні стероїди та імуноглобуліни. Нині немає клінічних випробувань та офіційних рекомендацій щодо ефективної протизапальної терапії в пацієнтів із запальним ураженням серця та COVID-19 [1], які підтримували б цей терапевтичний підхід.

Поступово накопичується клінічний досвід лікування хворих. Так, Li Angela et al. [49] опублікували клінічний випадок, в якому описано можливість лікування міоперикардиту у хворого на COVID-19 за допомогою протизапальної терапії. 60-річний чоловік з анамнезом гіпертонічної хвороби та гіперліпідемією госпіталізова-

ний у Нью-Йорку у відділення невідкладної допомоги з гарячкою протягом 8 днів, кашлем, посиленням задихки, легким болем у животі та діареєю, незважаючи на 3-денне приймання азитроміцину в амбулаторних умовах. ПЛР із назофарингеального мазка позитивна на SARS-CoV-2. Рентгенографія грудної клітки виявила двобічні інфільтрати у легенях. Лабораторні дані: лімфоцитопенія, підвищені маркери запалення, порушення функції печінки, підвищений рівень тропоніну, креатинінази та креатинінази-МВ. На ЕКГ – дифузне підвищення сегмента S-T, що виявлене вперше, інтервал Q-Tс – 437 мс. Трансторакальна ЕхоКГ – виражена сегментарна систолічна дисфункція ЛШ, ФВ – 15–20 % із гіпокінезом верхівки, дистальної передньо-перетинкової, передньої та латеральної стінок, із невеликим перикардальним випотом. Хворого інтубували через гостру гіпоксемічну дихальну недостатність. На підставі дифузних змін на ЕКГ, висновків ЕхоКГ і лабораторних даних про системне запалення почали лікування фульмінантного міоперикардиту за допомогою 4-денного режиму внутрішньовенного введення імуноглобуліну (ВВІГ) 20 г на добу та метилпреднізолону (50 мг кожні 6 годин). Майже добу потребував гемодинамічної підтримки епінефрином, доки після введення високих доз стероїдів та ВВІГ не поліпшилася гемодинаміка, а лабораторні показники продемонстрували відновлення перфузії органів і зменшення запалення. ЕхоКГ на 6 день у лікарні виявила поліпшення систолічної функції ЛШ у пацієнта, контроль на 35 день підтвердив продовження відновлення ЛШ. Відхилення S-T і зубця Т під час ЕКГ на 13 день уже не зареєстрували. Автори вважають, що цільова протизапальна терапія міокардиту у важких пацієнтів із COVID-19 може зменшити високий рівень смертності, який, як правило, пов'язаний із підвищеним рівнем тропоніну в них [16].

Однак доказові дані щодо протизапальної терапії кортикостероїдами (дексаметазоном) у госпіталізованих хворих на COVID-19 у дослідженні RECOVERY поки напрацьовані тільки для хворих із потребою в кисневій підтримці та в пацієнтів із тривалою лихоманкою, підвищеним рівнем маркерів запалення, не враховуючи ураження серця [50]. У межах дослідження дексаметазон призначали перорально (розчин чи таблетки) або внутрішньовенно в дозі 6 мг один раз на добу протягом 10 днів. Експерти вважають: призначення дексаметазону доцільне після завершення періоду початкової віремії (перші 1–5 днів), при збереженні лихоманки та високих показників запальної реакції організму. Небажано використовувати глюкокортикоїди в ранній фазі хвороби, бо це може призвести до небажаних результатів (затримка елімінації вірусів з організму, бактеріальна чи мікозна суперінфекція) [51]. Пацієнти з рівнем С-РР менше ніж 100 мг/л мають меншу ймовірність виникнення синдрому цитокинового шторму та можуть зазнати більше шкоди, ніж користі, що пов'язана з лікуванням глюкокортикоїдами, ризик потрапити на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) чи померти збільшується в них майже втричі під час застосування гормонів [51].

Американське товариство з інфекційних хвороб (IDSA) 25 червня 2020 р. оновило вказівки щодо використання кортикостероїдів у хворих на COVID-19 [2]. Госпіталізованим пацієнтам із важкою формою

COVID-19 ($SpO_2 \leq 94$ % на повітрі приміщення; ті, хто потребує додаткового кисню, ШВЛ чи ЕКМО), рекомендовані глюкокортикоїди. Згідно з рекомендаціями, дексаметазон можна вводити в дозі 6 мг щодня до 10 днів або до виписування (яке раніше за 10 днів), внутрішньовенно чи перорально. Експерти визначили: коли дексаметазон недоступний, його можна замінити еквівалентними сумарними добовими дозами альтернативних глюкокортикоїдів (еквівалентні 6 мг/день дексаметазону – 32 мг/день метилпреднізолону або 40 мг/добу преднізону). Також експерти IDSA констатують [2], що потенційна користь ВВІГ для лікування SARS-CoV2 не відома, незважаючи на повідомлення про його використання в кількох пацієнтів із COVID-19, а також що необхідні дослідження для визначення потенціалу ВВІГ у лікуванні SARS-CoV-2 інфекції.

У пацієнтів із COVID-19 досліджують і нові протизапальні агенти, наприклад антитіла до рецептора прозапального агента IL-6 (тоцилізумаб), який успішно застосовують при ревматоїдному артриті. Поки що для лікування госпіталізованих хворих на COVID-19 IDSA (2020) рекомендує тоцилізумаб тільки в контексті клінічних досліджень через брак доказових даних [2]. Опубліковано пресреліз фармкомпанії-виробника (<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>) про результати багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого дослідження тоцилізумабу у стаціонарних пацієнтів із важкою COVID-пневмонією (дослідження COVACTA) з попередніми результатами за вимогами доказової медицини: не виявлені переваги перед плацебо щодо поліпшення клінічного статусу і летальності до 28 днів.

Вивчають також відомий протизапальний препарат колхіцин. У відкритому рандомізованому дослідженні ефективності додавання колхіцину до стандартної терапії хворих на COVID-19 [52] у 105 пацієнтів частота клінічного погіршення була нижчою в разі додавання колхіцину; час до клінічного погіршення коротший у контрольній групі, ніж при прийманні колхіцину. Не виявили вірогідну різницю за серцевим (високочутливий серцевий тропонін) і запальним біомаркерами. У пацієнтів групи з колхіцином менше підвищувався D-димер плазми порівняно з хворими контрольної групи [52].

Підвищена системна запальна та прокоагулянтна активність, дисліпідемія можуть зберігатись у госпіталізованих із приводу позалікарняної пневмонії доволі довго після лікування інфекції [53]. Клінічні ефекти пневмонії пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань протягом 10-річного спостереження [53]. Імовірно, пандемічні випадки інфікування коронавірусами SARS-CoV-2 матимуть аналогічні несприятливі наслідки, отже, реконвалесценти потребують спостереження та призначення тривалих профілактичних заходів.

Висновки

1. Під час COVID-19 можливий полісиндромний перебіг захворювання, включаючи запальне ураження серця, що може тривати кілька місяців і погіршувати прогноз.

2. Механізми запального пошкодження серця в разі COVID-19 включають пряме ураження вірусом SARS-

CoV-2, гіперзапальний синдром вивільнення цитокінів, дисрегуляцію ренін-ангіотензинової системи. Це може нашаровуватися на перевантаження правих відділів серця у хворих на багатогнищеву пневмонію, тромботичне ушкодження коронарних мікросудин та ішемію міокарда.

3. Серцеве запалення маніфестує не лише симптомами типового міокардиту, перикардиту, але й проявляється клінікою серцевої недостатності зі швидкою декомпенсацією, серцевою аритмією, ГКС або раптовою смертю.

4. У разі запального ушкодження кардіоміоцитів лабораторно виявляють підвищення рівня C-RP, BNP і NT-proBNP, D-димерів. Трансторакальна ЕхоКГ дає змогу оцінити дисфункцію ЛШ, виявити накопичення рідини в перикарді. МРТ серця з використанням діагностичних критеріїв міокардиту (Lake-Louise) – інформативний діагностичний метод при гострому запаленні міокарда. Візуалізаційні дослідження виконують тільки тоді, коли результати можуть вплинути на тактику ведення хворого за максимально коротким протоколом у гострому інфекційному періоді.

5. Експерти ESC не дають однозначних рекомендацій щодо лікування запального ушкодження міокарда, пов'язаного з SARS-CoV-2, оскільки поки немає даних доказової медицини. Рекомендують призначати адекватну терапію серцевої недостатності, аритмії, ГКС, а також здійснювати профілактику тромботичних ускладнень. Вивчають можливості лікувального впливу системних глюкокортикостероїдів, внутрішньовенних імуноглобулінів, антитіл до рецептора прозапального IL-6, колхіцину у хворих на COVID-19.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.10.2020

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](https://orcid.org/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](https://orcid.org/0000-0002-7685-7313)

Балашова І. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, асистент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7529-4045](https://orcid.org/0000-0002-7529-4045)

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.

Balashova I. V., MD, PhD, Senior Researcher, 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.

Балашова И. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *European Society of Cardiology*. 2020. URL : <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
- [2] Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 / A. Bhimraj et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. ciaa478. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
- [3] Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- [4] Royal College of Paediatrics and Child Health. PICS Statement regarding novel presentation of multi-system inflammatory disease. *Paediatric Critical Care Society*. 27 April 2020. URL : <https://pccsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease/>
- [5] Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. *JAMA*. 2020. Vol. 324. Issue 6. P. 603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- [6] Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 11. P. 1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- [7] COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17. Issue 5. P. 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- [8] COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? / M. Imazio et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 15. P. 1127-1131. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>
- [9] Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu et al. *Science China Life Sciences*. 2020. Vol. 63. Issue 3. P. 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- [10] Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms / S. Babapoor-Farrokhran et al. *Life Sciences*. 2020. Vol. 253. P. 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
- [11] Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock / G. Tavazzi et al. *European Journal of Heart Failure*. 2020. Vol. 22. Issue 5. P. 911-915. <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
- [12] Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu et al. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8. Issue 4. P. 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- [13] The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen et al. *Cardiovascular Research*. 2020. Vol. 116. Issue 6. P. 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- [14] Chen C., Zhou Y., Wang D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020. Vol. 45. Issue 3. P. 230-232. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
- [15] The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7) / R. Santos et al. *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98. Issue 1. P. 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [16] Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li et al. *Nature*. 2003. Vol. 426. Issue 6965. P. 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- [17] SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann et al. *Cell*. 2020. Vol. 181. Issue 2. P. 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [18] Matheson N. J., Lehner P. J. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science*. 2020. Vol. 369. Issue 6503. P. 510-511. <https://doi.org/10.1126/science.abc6156>
- [19] The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System / P. P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li. *Circulation*. 2020. Vol. 142. Issue 1. P. 68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
- [20] The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome / Z. Li et al. *Chinese Medical Journal*. 2003. Vol. 116. Issue 7. P. 981-984. URL : <https://europepmc.org/article/med/12890366>
- [21] 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](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- [22] Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan et al. *Intensive Care Medicine*. 2020. Vol. 46. Issue 5. P. 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- [23] COVID-19 and Cardiovascular Disease / K. J. Clerkin et al. *Circulation*. 2020. Vol. 141. Issue 20. P. 1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- [24] Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R. M. Inciardi et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- [25] Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant / S. Kesici, H. H. Aykan, D. Orhan, B. Bayrakci. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 31. P. 3021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa515>
- [26] Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin / H. Hu, F. Ma, X. Wei, Y. Fang. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. Issue 2. P. 206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
- [27] Acute Myopericarditis with Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19 / R. Purohit et al. *American Journal of Case Reports*. 2020. Vol. 21. P. e925554. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925554>
- [28] 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [29] 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>
- [30] Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 18. P. 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- [31] European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) / G. Boriani et al. *EP Europace*. 2019. Vol. 21. Issue 1. P. 7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>
- [32] Systemic Infections Cause Exaggerated Local Inflammation in Atherosclerotic Coronary Arteries: Clues to the Triggering Effect of Acute Infections on Acute Coronary Syndromes / M. Madjid et al. *Texas Heart Institute Journal*. 2007. Vol. 34. Issue 1. P. 11-18.
- [33] Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State / M. Arentz et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 16. P. 1612-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- [34] Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- [35] Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19 / J. J. Qin et al. *Hypertension*. 2020. Vol. 76. Issue 4. P. 1104-1112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>
- [36] Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 6. P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [37] How to use D-dimer in acute cardiovascular care / E. Giannitsis et al. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2017. Vol. 6. Issue 1. P. 69-80. <https://doi.org/10.1177/2048872615610870>
- [38] Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China / W. Yang et al. *Journal of Infection*. 2020. Vol. 80. Issue 4. P. 388-393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
- [39] Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia / F. Angeli et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 78. P. 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.015>
- [40] Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / J. Čelutkienė et al. *European Journal of Heart Failure*. 2020. Vol. 22. Issue 2. P. 181-195. <https://doi.org/10.1002/ehf.1678>
- [41] Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations / V. M. Ferreira et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 72. Issue 24. P. 3158-3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
- [42] Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75. Issue 18. P. 2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>

- [43] SCMR'S COVID-19 Preparedness Toolkit / C. Bucciarelli-Ducci et al. *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 25 March 2020. URL : <https://scmr.org/page/COVID19>
- [44] Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient / Q. Fischer, N. Brillat-Savarin, G. Ducrocq, P. Ou. *European Heart Journal. Case Reports*. 2020. Vol. 4. Issue F11. P. 1-5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa180>
- [45] Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP) / E. Mahmud et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76. Issue 11. P. 1375-1384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>
- [46] Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial / B. P. Halliday et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 393. Issue 10166. P. 61-73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32484-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32484-x)
- [47] Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P. M. Seferovic et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21. Issue 10. P. 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ehf.1531>
- [48] Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Adverse Outcomes Among Patients Hospitalized With Influenza / L. C. Lund et al. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3. Issue 7. P. e2013880. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13880>
- [49] Management of COVID-19 myopericarditis with reversal of cardiac dysfunction after blunting of cytokine storm: a case report / A. Li, Y. Garcia-Bengochea, R. Stechel, B. M. Azari. *European Heart Journal. Case Reports*. 2020. Vol. 4. Issue F11. P. 1-6. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa224>
- [50] Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. *Oxford University*. 16 June 2020. URL : <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>
- [51] Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19 / M. J. Keller et al. *Journal of Hospital Medicine*. 2020. Vol. 15. Issue 8. P. 489-493. <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>
- [52] Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial / S. G. Deffereos et al. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3. Issue 6. P. e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- [53] Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease / V. F. Corrales-Medina et al. *JAMA*. 2015. Vol. 313. Issue 3. P. 264-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
- [8] Imazio, M., Klingel, K., Kindermann, I., Brucato, A., De Rosa, F. G., Adler, Y., & De Ferrari, G. M. (2020). COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*, 106(15), 1127-1131. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>
- [9] Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., ... Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, 63(3), 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- [10] Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*, 253, Article 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
- [11] Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., Belliato, M., Sciutti, F., Bottazzi, A., Sepe, P. A., Resasco, T., Camporotondo, R., Bruno, R., Baldanti, F., Paolucci, S., Pelenghi, S., Iotti, G. A., Mojoli, F., & Arbustini, E. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 22(5), 911-915. <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
- [12] 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](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- [13] Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y., & Xiong, C. (2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*, 116(6), 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- [14] Chen, C., Zhou, Y., & Wang, D. W. (2020). SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 45(3), 230-232. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
- [15] Santos, R., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alineina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, 98(1), 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [16] Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- [17] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Muller, M. A., Drosten, C., & Pohlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [18] Matheson, N. J., & Lehner, P. J. (2020). How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science*, 369(6503), 510-511. <https://doi.org/10.1126/science.abc6156>
- [19] Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 142(1), 68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
- [20] Li, Z., Guo, X., Hao, W., Wu, Y., Ji, Y., Zhao, Y., Liu, F., & Xie, X. (2003). The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chinese Medical Journal*, 116(7), 981-984. <https://europepmc.org/article/med/12890366>
- [21] 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. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- [22] Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- [23] Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L., Schwartz, A., & Uriel, N. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141(20), 1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- [24] Inciardi, R. M., Lupi, L., Zaccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D., Cani, D. S., Cerini, M., Farina, D., Gavazzi, E., Maroldi, R., Adamo, M., Ammirati, E., Sinagra, G., Lombardi, C. M., & Metra, M. (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- [25] Kesici, S., Aykan, H. H., Orhan, D., & Bayrakci, B. (2020). Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *European Heart Journal*, 41(31), 3021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa515>
- [26] Hu, H., Ma, F., Wei, X., & Fang, Y. (2021). Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*, 42(2), 206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>

References

- [1] European Society of Cardiology. (2020). *ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic*. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
- [2] Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Laverigne, V., Baden, L., Cheng, V. C., Edwards, K. M., Gandhi, R., Muller, W. J., O'Horo, J. C., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, Article ciaa478. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
- [3] Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- [4] Royal College of Paediatrics and Child Health. (2020, April 27). *PICS Statement regarding novel presentation of multi-system inflammatory disease*. Paediatric Critical Care Society. <https://pccsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease/>
- [5] Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- [6] Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(11), 1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- [7] Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

- [27] Purohit, R., Kanwal, A., Pandit, A., Patel, B. M., Meininger, G. R., Brown, J. J., Kaliyadan, A. G., & Saini, A. (2020). Acute Myopericarditis with Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19. *American Journal of Case Reports*, 21, Article e925554. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925554>
- [28] 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [29] 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>
- [30] Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- [31] Boriani, G., Fauchier, L., Aguinaga, L., Beattie, J. M., Blomstrom Lundqvist, C., Cohen, A., Dan, G. A., Genovesi, S., Israel, C., Joung, B., Kalarus, Z., Lampert, R., Malavasi, V. L., Mansourati, J., Mont, L., Potpara, T., Thornton, A., Lip, G., & ESC Scientific Document Group. (2019). European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*, 21(1), 7-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euy110>
- [32] Madjid, M., Vela, D., Khalili-Tabrizi, H., Casscells, S. W., & Litovsky, S. (2007). Systemic Infections Cause Exaggerated Local Inflammation in Atherosclerotic Coronary Arteries: Clues to the Triggering Effect of Acute Infections on Acute Coronary Syndromes. *Texas Heart Institute journal*, 34(1), 11-18.
- [33] Arentz, M., Kim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 323(16), 1612-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- [34] Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 5(7), 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- [35] Qin, J. J., Cheng, X., Zhou, F., Lei, F., Akolkar, G., Cai, J., Zhang, X. J., Blet, A., Xie, J., Zhang, P., Liu, Y. M., Huang, Z., Zhao, L. P., Lin, L., Xia, M., Chen, M. M., Song, X., Bai, L., Chen, Z., Zhang, X., ... Li, H. (2020). Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension*, 76(4), 1104-1112. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>
- [36] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisei, A., Cleland, J., Kozhuharov, N., Coats, A., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr., & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1494>
- [37] Giannitsis, E., Mair, J., Christersson, C., Siegbahn, A., Huber, K., Jaffe, A. S., Peacock, W. F., Plebani, M., Thygesen, K., Möckel, M., Mueller, C., Lindahl, B., & Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). (2017). How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 6(1), 69-80. <https://doi.org/10.1177/2048872615610870>
- [38] Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., Dai, J., Sun, Q., Zhao, F., Qu, J., & Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*, 80(4), 388-393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
- [39] Angeli, F., Spanevello, A., De Ponti, R., Visca, D., Marazzato, J., Palmiotto, G., Feci, D., Reboldi, G., Fabbri, L. M., & Verdecchia, P. (2020). Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *European Journal of Internal Medicine*, 78, 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.015>
- [40] Čelutkienė, J., Lainscak, M., Anderson, L., Gayat, E., Grapsa, J., Harjola, V. P., Manka, R., Nihoyannopoulos, P., Filardi, P. P., Vrettou, R., Anker, S. D., Filippatos, G., Mebazaa, A., Metra, M., Piepoli, M., Ruschitzka, F., Zamorano, J. L., Rosano, G., & Seferovic, P. (2020). Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 22(2), 181-195. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1678>
- [41] Ferreira, V. M., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Kramer, C. M., Carbone, I., Sechtem, U., Kindermann, I., Gutberlet, M., Cooper, L. T., Liu, P., & Friedrich, M. G. (2018). Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(24), 3158-3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
- [42] Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., Brown, T. S., Der Nigoghossian, C., Zidar, D. A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J. A., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Krumholz, H. M., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- [43] Bucciarelli-Ducci, C., Bryant, J., Carr, J., Dyke, C., Elliott, M., Lawton, C. B., Ordovas, K., Plein, S., Powell, A., Raman, S., Technologist Section, & Clinical Practice Committee. (2020, March 25). *SCMR'S COVID-19 Preparedness Toolkit*. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. <https://scmr.org/page/COVID19>
- [44] Fischer, Q., Brillat-Savarin, N., Ducrocq, G., & Ou, P. (2020). Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient. *European Heart Journal. Case Reports*, 4(F11), 1-5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa180>
- [45] Mahmud, E., Dauerman, H. L., Welt, F., Messenger, J. C., Rao, S. V., Grines, C., Mattu, A., Kirtane, A. J., Jauhar, R., Meraj, P., Rokos, I. C., Rumsfeld, J. S., & Henry, T. D. (2020). Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Journal of the American College of Cardiology*, 76(11), 1375-1384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>
- [46] Halliday, B. P., Wassall, R., Lota, A. S., Khaliq, Z., Gregson, J., Newsome, S., Jackson, R., Rahneva, T., Wage, R., Smith, G., Venneri, L., Tayal, U., Auger, D., Midwinter, W., Whiffin, N., Rajani, R., Dungu, J. N., Pantazis, A., Cook, S. A., & Ware, J. S. (2019). Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet*, 393(10166), 61-73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32484-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32484-x)
- [47] Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J., de Boer, R. A., Drexler, H., Ben Gal, T., Hill, L., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Anker, M. S., Lainscak, M., Lewis, B. S., McDonagh, T., Metra, M., Milicic, D., Mullens, W., Piepoli, M. F., ... Coats, A. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 21(10), 1169-1186. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1531>
- [48] Lund, L. C., Reilev, M., Hallas, J., Kristensen, K. B., Thomsen, R. W., Christiansen, C. F., Sørensen, H. T., Johansen, N. B., Brun, N. C., Voldstedlund, M., Støvring, H., Thomsen, M. K., Christensen, S., & Pottegård, A. (2020). Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Adverse Outcomes Among Patients Hospitalized With Influenza. *JAMA Network Open*, 3(7), Article e2013880. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13880>
- [49] Li, A., Garcia-Bengochea, Y., Stechel, R., & Azari, B. M. (2020). Management of COVID-19 myopericarditis with reversal of cardiac dysfunction after blunting of cytokine storm: a case report. *European Heart Journal. Case Reports*, 4(F11), 1-6. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa224>
- [50] (2020, June 16). *Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19*. Oxford University. <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>
- [51] Keller, M. J., Kitsis, E. A., Arora, S., Chen, J. T., Agarwal, S., Ross, M. J., Tomer, Y., & Southern, W. (2020). Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *Journal of Hospital Medicine*, 15(8), 489-493. <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>
- [52] Deftereos, S. G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. A., Siasos, G. D., Giotaki, S. G., Gargalios, P., Metallidis, S., Sianos, G., Baltagiannis, S., Panagopoulos, P., Doianitis, K., Rando, E., Syrigos, K., Kotanidou, A., Koulouris, N. G., Milonis, H., Sipsas, N., Gogos, C., Tsoukalas, G., Olympios, C. D., ... GRECCO-19 investigators. (2020). Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 3(6), Article e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- [53] Corrales-Medina, V. F., Alvarez, K. N., Weissfeld, L. A., Angus, D. C., Chirinos, J. A., Chang, C. C., Newman, A., Loehr, L., Folsom, A. R., Elkind, M. S., Lyles, M. F., Kronmal, R. A., & Yende, S. (2015). Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*, 313(3), 264-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>

Роль екзосом у механізмах розвитку запалення у хворих на серцево-судинну патологію та внесок у терапевтичний потенціал стовбурових клітин

П. Ф. Музиченко ¹, Ж. М. Мінченко ², Т. І. Гавриленко ³, В. А. Черняк ⁴,
С. В. Демідов ⁴, Н. О. Рижкова ³, О. А. Підгайна ³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, ³ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, ⁴Київський національний університет імені Тараса Шевченка, 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:
екзосоми,
запалення,
серцево-судинна
патологія,
стовбурові клітини.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 566-574

*E-mail:
metest@ukr.net

Мета роботи – на підставі аналізу фахової літератури щодо ролі екзосом у механізмах розвитку запалення та використання для клітинної терапії стовбурових клітин при різних патологічних станах встановити та обґрунтувати перспективи застосування екзосом як прогностичних маркерів перебігу захворювання та використання їхнього терапевтичного потенціалу при серцево-судинній патології.

Світові набутки в дослідженні стовбурових клітин різного походження з позицій морфофункціональної, молекулярно-генетичної, цитогенетичної, імуногенетичної та цитологічної характеристик сприяють розвитку галузі регенеративної медицини в контексті розроблення нових методологічних рішень до використання стовбурових клітин та їхніх складових, зокрема екзосом, для клітинної терапії різних патологічних станів.

Дослідження свідчать про можливість опосередкованого впливу екзосом на активацію імунної відповіді, координацію процесів клітинного старіння, презентацію антигенів. Наведено окремі факти щодо їхнього можливого впливу на відновлення структури і функцій уражених органів і судин, пошкоджених у результаті різних патологічних процесів, зокрема під час захворювань серцево-судинної системи.

У зв'язку з дослідженнями механізмів залучення екзосом в імунні процеси показані перспективи їх використання у практичній медицині, особливо в галузі розроблення нових підходів для отримання біологічних препаратів нового покоління та використання екзосом як маркерів перебігу мультифакторіальної патології.

Вивчення участі екзосом у механізмах розвитку запалення та судинної дисфункції при атеросклерозі актуальне для фундаментальних досліджень, практичної медицини, адже їхня головна фізіологічна роль полягає у здійсненні комунікації між імунокомпетентними клітинами.

Висновки. Розширення знань щодо молекулярно-біологічних механізмів впливу екзосом на імунологічні процеси у хворих на серцево-судинну патологію дасть змогу розширити спектр діагностичних і прогностичних критеріїв формування імунозапальних реакцій, ендотеліальної дисфункції, окреслити шляхи до персоніфікації вибору програм терапії, що може відкрити підходи до створення принципово нового покоління ліків.

Key words:
exosomes,
inflammation,
cardiovascular
diseases,
stem cells.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (4), 566-574

The role of exosomes in the mechanisms of inflammation development in patients with cardiovascular pathology and the contribution to therapeutic potential of stem cells

P. F. Muzychenko, Zh. M. Minchenko, T. I. Havrylenko, V. A. Cherniak, S. V. Demidov, N. O. Ryzhkova, O. A. Pidhaina

The aim – based on the analysis of the scientific literature focused on understanding the role of exosomes in the mechanisms of inflammation development and application of stem cells for cellular therapy in different pathological conditions, to identify and substantiate the prospects of using the exosomes as prognostic markers of a disease progression and application of their therapeutic potential in cardiovascular pathology.

Global trends in the study of stem cells of different origins from the perspective of morphofunctional, molecular-genetic, cytogenetic, immunogenetic and cytological characteristics contribute significantly the development of regenerative medicine in the context of developing new methodological solutions for the use of stem cells and their components, particularly exosomes, for cell therapy of various pathological conditions. Studies show the indirect effect of exosomes on the immune response activation, coordination of cellular senescence processes and antigen presentation. There are also evidence of their impact on the structural and functional restoration of affected organs and blood vessels.

The application potential of exosomes in practical medicine, particularly in the area of new approaches development to synthesize the newer biopharmaceuticals and as markers of multifactorial pathology course in conjunction with studies on the mechanisms of exosome involvement into immune processes is discussed.

The study on the exosome-mediated mechanisms of inflammation in atherosclerosis is relevant, given the fact that their main physiological role is to implement the link between immunocompetent cells.

Conclusions. Improving knowledge of the molecular biological mechanisms of the exosome influence on immunological processes in patients with cardiovascular pathology allows to expand the range of diagnostic and prognostic criteria for the formation of immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction and to outline ways to personify the choice of therapeutic programs, which, in turn, can open approaches to develop fundamentally newer pharmaceuticals.

Роль экзосом в механизмах развития воспаления у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и вклад в терапевтический потенциал стволовых клеток

П. Ф. Музыченко, Ж. Н. Минченко, Т. И. Гавриленко, В. А. Черняк, С. В. Демидов, Н. А. Рыжкова, Е. А. Подгайна

Цель работы – на основании анализа научной литературы, посвященной выяснению роли экзосом в механизмах развития воспаления и применению для клеточной терапии стволовых клеток при различных патологических состояниях, установить и обосновать перспективы использования экзосом в качестве прогностических маркеров течения заболевания и применения их терапевтического потенциала при сердечно-сосудистой патологии.

Глобальные тенденции в изучении стволовых клеток с позиций морфофункциональных, молекулярно-генетических, цитогенетических, иммуногенетических и цитологических характеристик способствуют развитию индустрии регенеративной медицины в контексте разработки новых методологических решений для использования стволовых клеток и их компонентов, в частности экзосом, для клеточной терапии различных патологических состояний. Исследования показывают косвенное влияние экзосом на активацию иммунного ответа, координацию процессов клеточного старения и представление антигенов. Установлены факты возможности их влияния на восстановление структуры и функций пораженных органов и сосудов, в частности при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Во взаимосвязи с исследованиями механизмов вовлечения экзосом в иммунные процессы рассмотрены перспективы их применения в практической медицине, особенно в сфере разработки новых подходов для получения биологических препаратов нового поколения и использования экзосом в качестве маркеров течения мультифакториальной патологии.

Изучение участия экзосом в механизмах развития воспаления при атеросклерозе актуально и для фундаментальных исследований, и для практической медицины, так как их основная физиологическая роль заключается в реализации связи между иммунокомпетентными клетками.

Выводы. Расширение знаний о молекулярно-биологических механизмах влияния экзосом на иммунологические процессы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией позволит расширить спектр диагностических и прогностических критериев формирования иммуновоспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции, а также наметить пути персонализации выбора терапевтических программ, которые могут открыть подходы к созданию принципиально нового поколения лекарственных препаратов.

Ключевые слова:

экзосомы, воспаление, сердечно-сосудистая патология, стволовые клетки.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 566-574

Мета роботи

На підставі аналізу фахової літератури щодо ролі екзосом у механізмах розвитку запалення та використання для клітинної терапії стовбурових клітин при різних патологічних станах встановити та обґрунтувати перспективи застосування екзосом як прогностичних маркерів перебігу захворювання та використання їхнього терапевтичного потенціалу при серцево-судинній патології.

Світові набутки в дослідженні стовбурових клітин різного походження з позицій морфофункціональної, молекулярно-генетичної, цитогенетичної, імуногенетичної та цитологічної характеристик сприяють розвитку галузі регенеративної медицини в контексті розроблення нових методологічних рішень щодо використання стовбурових клітин для клітинної терапії різних патологічних станів. У цьому аспекті найбільш перспективним клітинним типом вважають мультипотентні мезенхімальні стромальні/стовбурові (ММСК) клітини [1] і гемопоетичні клітини-попередники [2,3]. Це пов'язано з можливістю їх отримання з тканин дорослого організму, відносно низькою інвазивністю взяття матеріалу, можливістю отримання великої кількості клітин на етапі виділення. Важливе значення має їхня здатність до самооновлення, спрямованого мультилінійного диференціювання, гіпоімуногенності, проліферативного потенціалу, а головне – стабільності генетичного матеріалу під час культивування *in vitro*. Це дасть змогу використовувати генетичні критерії як інформативні маркери ефективності цієї програми

терапії впродовж тривалого супроводу реципієнтів на різних етапах лікування [4–6].

Такими складовими вважають екзосоми, мікроскопічні нанорозмірні позаклітинні везикули (30–120 нм у діаметрі), фізіологічна функція яких полягає у здійсненні комунікації з іншими клітинами та зумовлює основний спосіб впливу стовбурових клітин на їхні потенційні мішені [7–10]. Взаємодія екзосом із клітинами-мішенями здійснюється шляхом зв'язку їхніми трансмембранними і «внутрішніми» білками з відповідними рецепторами на поверхні клітини. Найчастіше в такій взаємодії з боку екзосом беруть участь антигени головного комплексу гістосумісності (Major Histocompatibility Complex, МНС) I та II класів [11], тетраспанині [12], рецептори трансферину [13]. У ліганд-рецепторній взаємодії беруть участь «внутрішні» білки екзосом – білки теплового шоку (heat-shock proteins, HSP) HSP60 і HSP70. Крім деяких «спільних» білків екзосом, за таким типом взаємодіють із клітиною мішенню специфічні білки, характерні для клітини-донора, що визначають провідний функціональний статус екзосом, наприклад білки імунних клітин (CD14, CD91, CD94/CD56 [14], TLR-2 і TLR-4 [15]), маркери натуральних кілерів (НК) та їхні цитотоксичні білки (FasL і перфорин) [16].

В окремих публікаціях наведені беззаперечні факти щодо певних механізмів регенерувального впливу стовбурових клітин людини на відновлення функцій судин, пошкоджених у результаті різних патологічних процесів, зокрема при серцево-судинній патології [17,18]. Вважа-

ють, що в одному з механізмів задіяні генетичні структури – молекули мікроРНК, які представлені малими некодувальними молекулами РНК завдовжки 18–25 нм і беруть участь у транскрипційній і посттранскрипційній регуляції експресії генів шляхом РНК-інтерференції, тобто комплементарного зв'язування РНК-індукованого комплексу виключення гена (RISC) із мРНК, яка й забезпечує її «глушення» або розривання залежно від ступеня комплементарності мікроРНК із мРНК [19]. Такі мікроРНК секретуються низкою клітин: клітинами імунної системи [20], крові [21], стовбуровими [22] та іншими клітинами організму людини. Всі вони секретують екзосоми з різним вмістом мікроРНК, що відповідає відповідним фізіологічним завданням конкретних екзосом. Так, доведено, що екзосоми різних субпопуляцій Т-клітин містять різні мікроРНК [23]. При атеросклерозі екзосоми, збагачені мікроРНК-126, генерують і передають паракринні сигнали тривоги клітинам-мішеням судин, індукуючи CXCL12-залежний судинний захист [24]. Опубліковані дослідження, які показали важливу роль мікроРНК у передачі сигналів від нейронів до еритроцитів у ЦНС [25], під час диференціювання м'язових клітин [26], мезенхімальних стовбурових клітин [27].

Екзосоми містять різні біоактивні молекули: білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, які беруть участь у міжклітинній комунікації паракринним або ендокринним шляхом для підтримання гомеостазу й адаптивного реагування на будь-який стимул стресу. Вважають, що екзосоми можуть бути транспортером доставлення лікарських засобів; заслуговує уваги і досвід використання екзосом як діагностичних біомаркерів і терапевтичних інструментів при різних неоплазіях [28,29].

Так, опубліковані відомості щодо високого діагностичного потенціалу екзосом під час нейродегенеративних захворювань, вони є стійкими біомаркерами для верифікації хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера [30]. Крім того, екзосомальний транспорт задіяний у розвитку трансмісивних нейродегенеративних захворювань, викликаних пріонами [31].

Аналіз екзосом – активний інструмент виявлення порушень різного ґенезу в системі імунітету – від імуносупресії до системних аутоімунних захворювань, як-от системний червоний вовчак [32].

Доведено, що екзосоми, котрі вивільнені зі стовбурових, ендотеліальних клітин, клітин гладких м'язів, жирових клітин, тромбоцитів, кардіоміоцитів, мають провідне значення в розвитку та прогресуванні ішемічної хвороби серця шляхом участі в серцево-судинних міжклітинних паракринних та ендокринних зв'язках через мікроРНК та інші медіатори. Відомо, що екзосоми, вивільнені з клітин різних типів, мають різні біологічні функції (і шкідливі, і захисні), залежать від стану клітини та її мікрооточення. Увага до властивостей екзосом нині посилилася у зв'язку з можливістю виділення їх із фракції крові, що циркулює. Екзосоми вважають потенційно перспективними в контексті ефективності адресного доставлення ліків. Найбільш задіяні системи адресного доставлення – ліпосоми та полімерні наноструктури [33,34], але вони мають суттєві недоліки: ліпосоми, незважаючи на високий ступінь біосумісності, є недостатньо стабільними, а наноструктури характеризуються зависокою стабільністю, не завжди відповідають стандартам безпеки

та неімуногенності. З цих позицій екзосоми володіють певними перевагами, як-от природне походження, тривалий період напіврозпаду, який забезпечує їхню стабільність і біосумісність. Крім того, перспективність використання їх як носіїв лікарських препаратів зумовлена морфологічними характеристиками, здатністю до інтерналізації внаслідок біохімічних властивостей і розміру (30–120 нм), поверхневого заряду мембрани (за розміром екзосоми доволі великі для швидкого видалення через нирковий фільтр, але малі, аби їх могли поглинути макрофаги) [35]. Дзета-потенціал мембран екзосом визначає їхню стабільність і взаємодію з біологічними системами.

Вибір джерела клітин для отримання екзосом – важливий етап планування їх використання для доставлення ліків. Від типу донорських клітин будуть залежати кінцеві властивості отриманих екзосом [36] і кінцева вартість препарату. Найбільша увага сконцентрована на мультипотентних мезенхімальних стромальних клітинах, що є клітинами-попередниками з різних типів тканин. Їх вважають найбільш функціонально і диференційно пластичними. Ще одна перевага цих клітин – низький ризик туморогенності. Не менш важливим джерелом вважають гемопоетичні клітини, які сьогодні використовують активніше в різних видах імунотерапії, як-от у замісній клітинній терапії, коли трансплантовані клітини повинні сприяти відновленню імунного гомеостазу [37], а також у терапії, що заснована на паракринному ефекті, зумовленому синтезом низки біологічних активних молекул, які передаються за участю екзосом [38]. Так, паракринний ефект використовують для лікування серцево-судинних захворювань [39] та ішемії нижніх кінцівок [40] упродовж ауто- та алотерапії. Поряд з тим така терапія обмежена технологічними труднощами виділення екзосом – це дорогий і доволі складний процес [38].

Імунобіологічні функції екзосом, виділених із плазми крові, щодо доставлення РНК, білків і сигнальних молекул у різні типи клітин також зумовлюють їхній високий потенціал як якісних терапевтичних агентів.

Отже, результати досліджень свідчать про можливість опосередкованого впливу екзосом на активацію імунної відповіді, здійснення координації процесів клітинного старіння, презентації антигенів. Також наведені факти щодо можливості їхнього впливу на відновлення структури та функцій уражених органів і судин. Так, екзосоми, секретовані гемопоетичними стовбуровими клітинами, мультипотентними клітинами строми, стовбуровими клітинами серця, мають здатність захистити від апоптозу клітини, збережені в ушкоджених тканинах, стимулювати їхню проліферацію та відновлення судин, оскільки на їхній поверхні виявлені антиапоптичні, проліферативні ростові фактори та цитокіни (фактор росту ендотелію судин і цитокіни SCF і SDF-1) [41]. Цей факт указує на можливість застосування програм терапії з використанням екзосом під час лікування ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та ішемії нижніх кінцівок як транспортерів для певних видів ліків на рівні клітини – мішень.

Вважають, що екзосоми відіграють важливу роль в адаптації організму до серцево-судинних захворювань, незважаючи на дещо суперечливий характер відомостей, що викладені у фаховій літературі. Так, одні автори

довели, що екзосоми, які переносять фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), під час гіпоксії активно беруть участь у процесах запалення і ремоделювання серця [42]. Інші дослідження доводять, що екзосоми здійснюють про-ангіогенну, про-коагулянтну і протизапальну дію, а також регулюють тонус судин [43]. Екзосомальні білки і РНК можуть бути маркерами серцево-судинних захворювань [44–47].

Екзосоми переносять також низку медіаторів, зокрема цитокінів. Найчастіше в екзосомах виявляють ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , ФНП- α , ІЛ-6 і фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF) [48–51]. Екзосоми переносять і хемокіни, наприклад ІЛ-8 (CXCL8) і фракталін (CX3CL1) [52]. У разі онкологічної патології вони переносять CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 і CCL20 [53]. Розрізняють механізми поглинення екзосом клітиною-мішенню: клатрин-опосередкований ендцитоз, кавеолін-залежний ендцитоз, фагоцитоз, макропіноцитоз і ендосомальне злиття мембран. Важливе місце посідають тетраспаніни, які виконують численні функції: беруть участь у клітинній адгезії, рухомості, активації та проліферації, а також у процесах везикулярно-клітинного злиття [12].

На мембрані екзосоми знаходяться не тільки рецептори до інтегринів, але й самі інтегрини: глікопротеїн CD11a, який взаємодіє з молекулами міжклітинної адгезії (Intercellular adhesion molecule, ICAM) ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 та ICAM-4. За даними фахової літератури, CD11a бере участь в імунних процесах, зокрема у взаємодії між лейкоцитами й ендотеліальними клітинами, опосередковує цитотоксичну дію Т-лімфоцитів і антитіло-залежну цитотоксичну дію гранулоцитів і моноцитів шляхом взаємодії з інтегрином β 2, утворюючи інтегрин LFA-1. Екзосоми дендритних клітин взаємодіють з CD4+ лімфоцитами через комплекс рецепторів MHC і LFA-1-ICAM-1, а для поглинання дендритними клітинами екзосом від CD8+ лімфоцитів необхідні комплекси рецепторів pMHC/TCR і LFA-1-ICAM-1 [54–56].

Ці дані свідчать про певні успіхи в дослідженні механізмів залучення екзосом в імунні процеси, окреслено перспективи використання екзосом у практичній медицині в галузі розробки нових підходів для отримання біологічних препаратів нового покоління і використання екзосом як маркерів перебігу мультифакторіальної патології. Із цих позицій цікавий і перспективний аспект – вивчення дії екзосом на фактори розвитку запальної реакції та імунної відповіді у хворих на ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда в експерименті, оскільки, за сучасними уявленнями, саме імунозапальні реакції та ендотеліальну дисфункцію вважають хронічним запальним процесом, який є патогенетичним підґрунтям для формування атеросклеротичної бляшки з тромболітичною оклюзією судин. У механізмі розвитку запалення і зокрема при атеросклерозі беруть участь усі імунокомпетентні клітини: лімфоцити, моноцити/макрофаги, нейтрофіли, – а на стадії ініціації атеросклеротичного процесу активними учасниками подій є ендотеліальні клітини. Вони відіграють важливу роль не тільки в регуляції тонусу судин, згортання крові й фібринолізу, але й у всіх фазах гострого і хронічного запалення. У процесі розвитку атеросклерозу спостерігають активацію

імунокомпетентних, ендотеліальних і гладком'язових клітин, а також посилення продукції ними цитокінів, що сприяє захисту організму вже на початкових фазах запалення. Але позитивна роль цих процесів стає проблематичною, коли ступінь активації перестає бути адекватним і коли спочатку захисний механізм стає патологічним процесом, що виявляється як імунопатологічні реакції (автоімунні та/або імунозапальні реакції тощо) [17,18,57–59].

Активовані лейкоцити – джерела прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1, -6, -8 (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8) тощо. Ця особливість визначає важливі ланки участі цитокінів в атерогенезі: вони здатні активувати продукцію хемоатрактантів – білків, що регулюють спрямований рух лейкоцитів у зону запалення; у складному механізмі лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії цитокіни стимулюють експресію молекул клітинної адгезії. ФНП- α і ІЛ-1 беруть участь у регуляції рівня ферментів, що руйнують міжклітинну речовину в атеросклеротичній бляшці, зумовлюючи її нестабільність. Результати досліджень свідчать: вищий рівень цитокінів у крові виявляють у хворих на інфаркт міокарда та нестабільну стенокардію порівняно з пацієнтами зі стабільним перебігом захворювання. Концентрація цитокінів у разі стабільної стенокардії підвищується з посиленням тяжкості захворювання, досягаючи максимальних значень при III–IV функціональному класі.

Один із важливих етапів розвитку запальної відповіді на ішемію та пошкодження – адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин (ЕК), що здійснюється за участю молекул клітинної адгезії. На початковому етапі короточасна адгезія лейкоцитів до ендотелію судин здійснюється через L-, P- і E-селектини. Молекули P-селектину містяться в ЕК і тромбоцитах: E-селектини виявляють на поверхні активованого ендотелію; L-селектин постійно експресується на поверхні лейкоцитів. Надалі міцніша адгезія відбувається за участю інтегринів лейкоцитів, що містять один із трьох різних α -ланцюгів (CD11a, CD11b, CD11c) і загальну β -субодиницю (CD18) та є лігандами для молекул адгезії ендотелію з суперсімейства імуноглобулінів: міжклітинної молекули адгезії-1 (intercellular adhesion molecule 1; ICAM-1), молекули судинної адгезії-1 (vascular cellular adhesion molecule 1; VCAM1) і тромбоцитарно-ендотеліальної молекули клітинної адгезії (platelet/endothelial cell adhesion molecule; PECAM). Інтегрини, ICAM-1, VCAM-1 і PECAM забезпечують лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію, трансендотеліальну міграцію лейкоцитів, а також адгезію клітин до позаклітинного матриксу. На поверхні нестимульованих лейкоцитів ICAM-1 майже немає, у крові виявляють дуже низький рівень її розчинної форми (sICAM-1). Фактори ризику ішемічної хвороби серця, як-от гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, куріння, порушення толерантності до глюкози, ожиріння, зумовлюють підвищення рівня sICAM-1 в крові. Стимуляторами експресії ICAM-1 є ІЛ-1 β , ФНП- α , окиснені ліпопротеїди низької щільності (окЛПНЩ), С-реактивний білок, напруження зсуву. У процесах адгезії та наступної міграції лейкоцитів в уражену судинну стінку, крім молекул адгезії, беруть участь і хемокіни, що належать до сімейства хемотаксичних цитокінів із низькою молекулярною масою (5–20 кД) та

об'єднуються наявністю в NH₂-термінальному домені чотирьох амінокислотних залишків цистеїну. Залежно від кількості та розташування консервативних залишків цистеїну розрізняють 4 класи хемокінів: CC (два цистеїнових залишки знаходяться поруч), CXC (два цистеїнових залишки розділені однією амінокислою), C (немає першого і третього цистеїнових залишків), CX₃C (між двома цистеїновими залишками розташовані три амінокислоти). Хемокіни продукуються макрофагами, T-лімфоцитами, клітинами ендотелію.

Біологічна активність малих цитокінів зумовлена передусім хемоатрактивною активністю щодо різних типів лейкоцитів. Їхні ефекти опосередковуються через хемокінові рецептори, один і той самий рецептор може зв'язуватися з кількома хемокінами, а певний хемокін може бути лігандом для кількох рецепторів. Вважають, що трансендотеліальна міграція лейкоцитів здійснюється за хемотаксичним градієнтом, здебільшого за участі трьох хемокінів: моноцитарного хемотаксичного білка (monocyte chemoattractant protein, MCP; підродина CC); інтерлейкіну-8 (interleukin-8, IL-8; підродина CXC) і фракталкіну (сімейство CX₃C). Відомо, що хемокіни впливають на здатність інтегринів забезпечувати клітинну адгезію: після контакту з ендотелієм лейкоцити просуваються по поверхні, сприймаючи сигнали хемотаксичних агентів, що регулюють активацію інтегринів, тим самим готуючи клітину до міцної адгезії. Дія того чи іншого хемокіна залежить не тільки від прямого впливу на клітину-мішень, але й від особливостей взаємодії з іншими факторами хемотаксису. Так, окиснені ЛПНЩ збільшують експресію CXCR2 моноцитами, призводячи до адгезії та міграції цих клітин під впливом IL-8 [60,61].

Ендотеліальна дисфункція – в основі багатьох серцево-судинних захворювань. Тому при атеросклерозі все більше уваги приділяють ролі судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР, VEGF). Оскільки VEGF – специфічний мітоген для ендотеліальних клітин, його роль у патогенезі формування патологічно змінених судин активно вивчають. VEGF діє селективно на судинний ендотелій, забезпечуючи його стабільність, спричиняючи проліферацію, міграцію та формування тубул ЕК. VEGF передусім сприяє диференціації мононуклеарних клітин-попередників (CD34+) в ендотеліальні клітини. Моношар ЕК, що покриває внутрішню поверхню судинної стінки, має численні фізіологічні функції, включаючи згортання крові, контроль судинної проникності, підтримання судинного тонусу та регуляцію виходу лейкоцитів із судин. Ендотелій – метаболічно активний ендокринний орган, що є джерелом багатьох факторів і медіаторів, критично важливих для підтримання гомеостазу. Вони включають вазодилататори (окис азоту, простаглілін), вазоконстриктори (ендотелін-1, тромбоксан А₂, простагландин H₂ і компоненти ренін-ангіотензінової системи), різні про- і антитромботичні фактори (тканинний фактор, фактор активації тромбоцитів, фактор Вілебранда), активатори та інгібітори фібринолізу, активні метаболіти арахідонової кислоти, молекули адгезії лейкоцитів, цитокіни, трансформувальні фактори росту, про- і протизапальні медіатори. Усі ці фактори відіграють роль у патогенезі атеросклерозу.

У нормі судинний ендотелій підтримує нетромбогенну й незапальну поверхню. Одна з особливостей ЕК – наявність у них поверхневих молекул, котрі забезпечують нормальний рух крові судинами. Ці клітинно-асоційовані молекули, що знаходяться на клітинах, які циркулюють, та ЕК, відповідальні також за міграцію клітин у довколишні тканини й утворення тромбів. Лейкоцити, тромбоцити можуть прилипати до ЕК у субендотеліальній зоні, утворюючи шар, який швидко реагує на пошкодження тканини й інфекції. Ця мультиклітинна взаємодія є основною перед фазою запалення і гомеостазу. Такий самий, але неконтрольований зв'язок цих клітин з ЕК призводить до тромбоутворення і підтримує запальні процеси. VEGF відіграє важливу регуляторну роль, спричиняючи експресію ендотеліальних адгезивних факторів і модулюючи адгезію лейкоцитів і тромбоцитів. Так він регулює міграцію ендотеліальних клітин і експресію матриксних металопротеїназ. Неопаногенез має важливе значення під час транспортування запальних клітин в ішемізовану тканину, а також доставлення харчування і кисню [62].

У цьому контексті актуальне дослідження участі екзосом у механізмах розвитку запалення при атеросклерозі, оскільки їхня головна фізіологічна роль полягає у здійсненні комунікації між імунотропними клітинами. На це необхідно зважувати і під час дослідження терапевтичного потенціалу клітин-попередників, бо передбачають, що екзосоми є предикторами впливу стовбурових клітин на їхні потенційні мішені. Дослідження терапевтичного потенціалу стовбурових клітин за участю екзосом у механізмах розвитку запалення у хворих на атеросклероз не здійснювали. Розроблення цього наукового напрямку перспективне і для фундаментальних досліджень, і для практичної медицини, оскільки визначення в експерименті функціональних особливостей про- та протизапальних факторів імунітету (ФНП-α, IL-6, IL-8, IL-10), судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР), секретованих спонтанно та під дією екзосом, сприяє розширенню знань щодо молекулярно-біологічних механізмів їхнього впливу на імунологічні процеси у хворих на ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда.

Висновки

Розширення знань щодо молекулярно-біологічних механізмів впливу екзосом на імунологічні процеси у хворих на серцево-судинну патологію дасть змогу розширити спектр діагностичних і прогностичних критеріїв формування імунозапальних реакцій, ендотеліальної дисфункції та окреслити шляхи до персоналізації вибору програм терапії, що може відкрити підходи до створення принципово нового покоління ліків.

Фінансування

Робота виконана як фрагмент НДР «Вивчення інтегральних реакцій судин та їх окремих клітинних компонентів у відповідь на застосування терапевтичних екзосом з мезенхімальних клітин людини у порівнянні з реакцією на ефект екзосом, що отримані з крові хворих при різних патологічних станах», № держреєстрації 0119U101218.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2020

Відомості про авторів:

Музиченко П. Ф., д-р мед. наук, професор каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7876-106X](https://orcid.org/0000-0001-7876-106X)

Мінченко Ж. М., д-р біол. наук, професор, зав. лабораторії імунотетики, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9152-5595](https://orcid.org/0000-0002-9152-5595)

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

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

Черняк В. А., д-р мед. наук, професор, директор Університетської клініки, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0464-3615](https://orcid.org/0000-0002-0464-3615)

Демідов С. В., д-р біол. наук, професор, зав. каф. загальної та медичної генетики, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна.

Scopus ID: 54889017700

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

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

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

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

Information about authors:

Muzychenko P. F., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Minchenko Zh. M., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Immunogenetics, SI "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

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

Cherniak V. A., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the University Clinic, Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine.

Demidov S. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Medical Genetics, Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine.

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

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

Сведения об авторах:

Музыченко П. Ф., д-р мед. наук, профессор каф. оперативной хирургии и топографической анатомии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Минченко Ж. М., д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией иммуногенетики, ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев, Украина.

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

Черняк В. А., д-р мед. наук, профессор, директор Университетской клиники, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина. Демидов С. В., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. общей и медицинской генетики, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина.

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

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

Список літератури

- [1] 150 лет концепции «стволовая клетка» / Ю. В. Суханов, Е. А. Вороняк, А. В. Васильев, В. В. Терских. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2018. Т. 104. № 1. С. 18-30.
- [2] Tiercy J. M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016. Vol. 101. Issue 6. P. 680-687. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.141119>
- [3] Хоменко В. І. Роль реєстрів донорів гемопоетичних стовбурових клітин для аlogenної трансплантації. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018. № 1-2. С. 49-54.
- [4] Chapter 9. Thirty years of experience in radiation immunogenetics since the Chernobyl accident. *Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath* / eds. D. Bazyka et al. Kyiv : DIA, 2016. P. 190-211. URL : https://nrcrm.gov.ua/downloads/2017/monograph_last.pdf
- [5] Иммуногенетика и трансплантация кроветворных стволовых клеток / Р. М. Хаитов и др. *Иммунология*. 2017. Т. 38. № 4. С. 184-192. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-184-192>
- [6] Хоменко В. І. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин: системно-історичний аспект. *Клітинна та органна трансплантологія*. 2018. Т. 6. № 2. С. 112-117. <https://doi.org/10.22494/cot.v6i2.85>
- [7] Badierah R. A., Uversky V. N., Redwan E. M. Dancing with Trojan horses: an interplay between the extracellular vesicles and viruses. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021. Vol. 39. Issue 8. P. 3034-3060. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1756409>
- [8] Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions / M. Yáñez-Mó et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. 27066 <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- [9] Biology, Pathophysiological Role, and Clinical Implications of Exosomes: A Critical Appraisal / A. T. Jan et al. *Cells*. 2019. Vol. 8. Issue 2. P. 99. <https://doi.org/10.3390/cells8020099>
- [10] Экзосомы: от биологии к клинике / Е. М. Самойлова и др. *Гены и клетки*. 2017. Т. 12. № 24. С. 7-19. <https://doi.org/10.23868/201707024>
- [11] Exosomes: Mechanisms of Uptake / K. J. McKelvey et al. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2015. Vol. 4. P. 7. <https://doi.org/10.5772/61186>
- [12] Hornung S., Dutta S., Bitan G. CNS-Derived Blood Exosomes as a Promising Source of Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 38. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00038>
- [13] Altered Iron Metabolism and Impact in Cancer Biology, Metastasis, and Immunology / R. Brown et al. *Frontiers in Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00476>
- [14] Zininga T., Ramatsui L., Shonhai A. Heat Shock Proteins as Immunomodulators. *Molecules*. 2018. Vol. 23. Issue 11. P. 2846. <https://doi.org/10.3390/molecules23112846>
- [15] Myelin Pathology: Involvement of Molecular Chaperones and the Promise of Chaperonotherapy / F. Scalia et al. *Brain Sciences*. 2019. Vol. 9. Issue 11. P. 297. <https://doi.org/10.3390/brainsci9110297>
- [16] Natural-Killer-Derived Extracellular Vesicles: Immune Sensors and Interactors / C. Federici et al. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00262>
- [17] Hansson G. K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of Internal Medicine*. 2015. Vol. 278. Issue 5. P. 483-493. <https://doi.org/10.1111/joim.12406>
- [18] Козлов В. А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18. № 1. С. 7-17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>
- [19] Weiberg A., Bellinger M., Jin H. Conversations between kingdoms: small RNAs. *Current Opinion in Biotechnology*. 2015. Vol. 32. P. 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.12.025>

- [20] Desd'in-Mico G., Mittelbrunn M. Role of exosomes in the protection of cellular homeostasis. *Cell Adhesion & Migration*. 2017. Vol. 11. Issue 2. P. 127-134. <https://doi.org/10.1080/19336918.2016.1251000>
- [21] Assessing cellular and circulating miRNA recovery: the impact of the RNA isolation method and the quantity of input material / V. El-Khoury et al. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 19529. <https://doi.org/10.1038/srep19529>
- [22] Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications / K. W. Witwer et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 1609206. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1609206>
- [23] Kunze-Schumacher H., Krueger A. The Role of MicroRNAs in Development and Function of Regulatory T Cells – Lessons for a Better Understanding of MicroRNA Biology. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 2185. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02185>
- [24] Hartmann P., Schober A., Weber C. Chemokines and microRNAs in atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015. Vol. 72. Issue 17. P. 3253-3266. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1925-z>
- [25] Selective Deletion of Astroglial FMRP Dysregulates Glutamate Transporter GLT1 and Contributes to Fragile X Syndrome Phenotypes In Vivo / H. Higashimori et al. *The Journal of Neuroscience*. 2016. Vol. 36. Issue 27. P. 7079-7094. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1069-16.2016>
- [26] Exosome biogenesis, secretion and function of exosomal miRNAs in skeletal muscle myogenesis / B. Yue et al. *Cell Proliferation*. 2020. Vol. 53. Issue 7. P. e12857. <https://doi.org/10.1111/cpr.12857>
- [27] MicroRNAs regulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (Review) / S. Peng et al. *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 14. Issue 1. P. 623-629. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5335>
- [28] Joyce D. P., Kerin M. J., Dwyer R. M. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2016. Vol. 139. Issue 7. P. 1443-1448. <https://doi.org/10.1002/ijc.30179>
- [29] Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression / E. D'Asti et al. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2016. Vol. 36. Issue 3. P. 383-407. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0296-1>
- [30] Van Giau V., An S. S. Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2016. Vol. 360. P. 141-52. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.005>
- [31] Coleman B. M., Hill A. F. Extracellular vesicles – Their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2015. Vol. 40. P. 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.007>
- [32] Perez-Hernandez J., Cortes R. Extracellular Vesicles as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus. *Disease Markers*. 2015. P. 613536. <https://doi.org/10.1155/2015/613536>
- [33] Internalization of Vectorized Liposomes Loaded with Plasmid DNA in C6 Glioma Cells / P. A. Mel'nikov et al. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 163. Issue 1. P. 114-122. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3750-x>
- [34] Treatment of glioma by cisplatin-loaded nanogels conjugated with monoclonal antibodies against Cx43 and BSAT1 / V. P. Baklaushev et al. *Drug Delivery*. 2015. Vol. 22. Issue 3. P. 276-85. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.876460>
- [35] From structures to functions: insights into exosomes as promising drug delivery vehicles / J. Ren et al. *Biomaterials Science*. 2016. Vol. 4. Issue 6. P. 910-921. <https://doi.org/10.1039/C5BM00583C>
- [36] Immunogenetics in stem cell donor registry work: The DKMS example (Part 1) / A. H. Schmidt et al. *International Journal of Immunogenetics*. 2020. Vol. 47. Issue 1. P. 13-23. <https://doi.org/10.1111/iji.12471>
- [37] Differentiation of V2a interneurons from human pluripotent stem cells / J. C. Butts et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. Vol. 114. Issue 19. P. 4969-4974. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608254114>
- [38] Gomzikova M. O., Rizvanov A. A. Current Trends in Regenerative Medicine: From Cell to Cell-Free Therapy. *BioNanoScience*. 2017. Vol. 7. P. 240-245. <https://doi.org/10.1007/s12668-016-0348-0>
- [39] Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation / X. Teng et al. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015. Vol. 37. Issue 6. P. 2415-2424. <https://doi.org/10.1159/000438594>
- [40] Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia by promoting angiogenesis in mice / G. W. Hu et al. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015. Vol. 6. Issue 1. P. 10. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0054-6>
- [41] Chalanani A. et al. Live-Cell Imaging of Protease Activity: Assays to Screen Therapeutic Approaches. *Protein Terminal Profiling. Methods in molecular biology* / ed. O. Schilling. 1st ed. New York : Humana Press, 2017. Vol. 1574. P. 215-225. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6850-3_16
- [42] Advances in Exosomes Derived from Different Cell Sources and Cardiovascular Diseases / B. Liang et al. *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020. P. 7298687. <https://doi.org/10.1155/2020/7298687>
- [43] The Art of Intercellular Wireless Communications: Exosomes in Heart Disease and Therapy / M. Patil et al. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019. Vol. 7. P. 315. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00315>
- [44] Nouraei N., Mowla S. J. miRNA therapeutics in cardiovascular diseases: promises and problems. *Frontiers in Genetics*. 2015. Vol. 6. P. 232. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00232>
- [45] Chistiakov D. A., Orekhov A. N., Bobryshev Y. V. Cardiac Extracellular Vesicles in Normal and Infarcted Heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. Issue 1. P. 63. <https://doi.org/10.3390/ijms17010063>
- [46] Yuan M. J., Maghsoudi T., Wang T. Exosomes Mediate the Intercellular Communication after Myocardial Infarction. *International Journal of Medical Sciences*. 2016. Vol. 13. Issue 2. P. 113-116. <https://doi.org/10.7150/ijms.14112>
- [47] Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis / I. E. Hoefler et al. *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. Issue 39. P. 2635-2642. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv236>
- [48] Cypryk W., Nyman T. A., Matikainen S. From Inflammasome to Exosome – Does Extracellular Vesicle Secretion Constitute an Inflammasome-Dependent Immune Response? *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 2188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02188>
- [49] Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway / W. Gao et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016. Vol. 20. Issue 12. P. 2318-2327. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12923>
- [50] Barnes B. J., Somerville C. C. Modulating Cytokine Production via Select Packaging and Secretion From Extracellular Vesicles. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01040>
- [51] Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis / Y. Zeng et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 1629865. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1629865>
- [52] Contribution of neuroblastoma-derived exosomes to the production of pro-tumorigenic signals by bone marrow mesenchymal stromal cells / R. Nakata et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2017. Vol. 6. Issue 1. P. 1332941. <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1332941>
- [53] Vilgelm A. E., Richmond A. Chemokines Modulate Immune Surveillance in Tumorigenesis, Metastasis, and Response to Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00333>
- [54] Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF- κ B in endothelial cells / N. Tang et al. *FASEB journal*. 2016. Vol. 30. Issue 9. P. 3097-3106. <https://doi.org/10.1096/fj.201600368RR>
- [55] The CD169 sialoadhesin molecule mediates cytotoxic T-cell responses to tumour apoptotic vesicles / L. V. Black et al. *Immunology & Cell Biology*. 2016. Vol. 94. Issue 5. P. 430-438. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.11>
- [56] CD169+ Macrophages Capture and Dendritic Cells Instruct: The Interplay of the Gatekeeper and the General of the Immune System / J. Grabowska et al. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 2472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02472>
- [57] Влияние иммунопатологических реакций на ремоделирование миокарда и развитие систолической дисфункции сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией / А. В. Руденко и др. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2017. Т. 6. № 3. С. 418-428.
- [58] Рецепторы врожденного иммунитета при атеросклерозе и ревматоидном артрите (обзор литературы) / В. Н. Коваленко и др. *Журнал НАМН України*. 2015. Т. 21. № 2. С. 170-180.
- [59] Имунные маркеры риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / Е. А. Подгайна и др. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2016. Т. 5. № 3. С. 441-449.
- [60] Libby P., Nahrendorf M., Swirski F. K. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. Vol. 67. Issue 9. P. 1091-1103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048>
- [61] Swirski F. K., Nahrendorf M., Libby P. Mechanisms of Myeloid Cell Modulation of Atherosclerosis. *Microbiology Spectrum*. 2016. Vol. 4. Issue 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0026-2015>
- [62] Роль фактора роста эндотелию сосудов при острых формах ишемической болезни сердца / Т. И. Гавриленко, Н. О. Рижкова, О. М. Пархоменко, Н. В. Довгань. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65. № 5. С. 33-39. <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033>

References

- [1] Sukhanov, Yu. V., Vorotelyak, E. A., Vasiliev, A. V., & Terskikh, V. V. (2018). 150 let kontseptsii «stvolovaya kletka» [150 years of concept of stem cell]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova*, 104(1), 18-30. [in Russian].
- [2] Tiercy, J. M. (2016). How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*, 101(6), 680-687. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.141119>
- [3] Khomenko, V. I. (2018). Rol reiestriv donoriv hemopoetychnykh stovburovykh klityn dlia alohennoi transplantatsii [Role of the registries of hematopoietic stem cell donors in allogeneic transplantation]. *Imunohiia ta alerholohiia: nauka i praktyka*, (1-2), 49-54. [in Ukrainian].
- [4] Bazyka, D., Sushko, V., Chumak, A., Chumak, V., & Yanovych, L. (Eds.). (2016). Chapter 9. Thirty years of experience in radiation immunogenetics since the Chernobyl accident. *Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath* (pp. 190-211). DIA. https://nrcrm.gov.ua/downloads/2017/monograph_last.pdf
- [5] Khaïtov, R. M., Alekseev, L. P., Trofimov, D. Yu., Kofiad, I. V., & Alekseeva, P. L. (2017). Immunogenetika i transplantatsiya krovetvornykh stvolovykh kletok [Immunogenetics and transplantation of hematopoietic stem cells]. *Immunologiya*, 38(4), 184-192. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-184-192> [in Russian].
- [6] Khomenko, V. I. (2018). Transplantatsiia hemopoetychnykh stovburovykh klityn: systemno-istorychnyi aspekt [Transplantation of hematopoietic stem cells: historical aspects]. *Klitynna ta orhanna transplantolohiia*, 6(2), 112-117. <https://doi.org/10.22494/cot.v6i2.85> [in Ukrainian].
- [7] Badierah, R. A., Uversky, V. N., & Redwan, E. M. (2021). Dancing with Trojan horses: an interplay between the extracellular vesicles and viruses. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(8), 3034-3060. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1756409>
- [8] Yáñez-Mó, M., Siljander, P. R., Andreu, Z., Zavec, A. B., Borrás, F. E., Buzas, E. I., Buzas, K., Casal, E., Cappello, F., Carvalho, J., Colás, E., Cordeiro-da Silva, A., Fais, S., Falcon-Perez, J. M., Ghoibrial, I. M., Giebel, B., Gimona, M., Graner, M., Gursel, I., Gursel, M., ... De Wever, O. (2015). Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *Journal of Extracellular Vesicles*, 4(1), Article 27066. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- [9] Jan, A. T., Rahman, S., Khan, S., Tasduq, S. A., & Choi, I. (2019). Biology, Pathophysiological Role, and Clinical Implications of Exosomes: A Critical Appraisal. *Cells*, 8(2), Article 99. <https://doi.org/10.3390/cells8020099>
- [10] Samoylova, E. M., Kalsin, V. A., Bespalova, V. A., Devichensky, V. M., & Baklaushev, V. P. (2017). Ekzozomy: ot biologii k klinike [Exosomes: from biology to clinics]. *Geny i kletki*, 12(24), 7-20. <https://doi.org/10.23868/201707024> [in Russian].
- [11] McKelvey, K. J., Powell, K. L., Ashton, A. W., Morris, J. M., & McCracken, S. A. (2015). Exosomes: Mechanisms of Uptake. *Journal of Circulating Biomarkers*, 4, Article 7. <https://doi.org/10.5772/61186>
- [12] Hornung, S., Dutta, S., & Bitan, G. (2020). CNS-Derived Blood Exosomes as a Promising Source of Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, Article 38. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00038>
- [13] Brown, R., Richardson, K. L., Kabir, T. D., Trinder, D., Ganss, R., & Leedman, P. J. (2020). Altered Iron Metabolism and Impact in Cancer Biology, Metastasis, and Immunology. *Frontiers in Oncology*, 10, Article 476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00476>
- [14] Zininga, T., Ramatsui, L., & Shonhai, A. (2018). Heat Shock Proteins as Immunomodulators. *Molecules*, 23(11), Article 2846. <https://doi.org/10.3390/molecules23112846>
- [15] Scalia, F., Marino Gammazza, A., Conway de Macario, E., Macario, A., & Cappello, F. (2019). Myelin Pathology: Involvement of Molecular Chaperones and the Promise of Chaperonotherapy. *Brain Sciences*, 9(11), Article 297. <https://doi.org/10.3390/brainsci9110297>
- [16] Federici, C., Shahaj, E., Cecchetti, S., Camerini, S., Casella, M., Iessi, E., Camisaschi, C., Paolino, G., Calvieri, S., Ferro, S., Cova, A., Squarcina, P., Bertuccini, L., Iosi, F., Huber, V., & Lugini, L. (2020). Natural-Killer-Derived Extracellular Vesicles: Immune Sensors and Interactors. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00262>
- [17] Hansson, G. K., Libby, P., & Tabas, I. (2015). Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of Internal Medicine*, 278(5), 483-493. <https://doi.org/10.1111/joim.12406>
- [18] Kozlov, V. A. (2019). Immunnaya paradigma i immunosuppressornaya dominantna v patogeneze osnovnykh zabolovanii sovremenogo cheloveka [Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of the modern man]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 18(1), 7-17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17> [in Russian].
- [19] Weiberg, A., Bellinger, M., & Jin, H. (2015). Conversations between kingdoms: small RNAs. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 207-215. <http://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.12.025>
- [20] Desd' in-Mico, G. & Mittelbrunn, M. (2017). Role of exosomes in the protection of cellular homeostasis. *Cell Adhesion & Migration*, 11(2), 127-134. <http://doi.org/10.1080/19336918.2016.1251000>
- [21] El-Khoury, V., Pierson, S., Kaoma, T., Bernardin, F., & Berchem, G. (2016). Assessing cellular and circulating miRNA recovery: the impact of the RNA isolation method and the quantity of input material. *Scientific Reports*, 6, Article 19529. <https://doi.org/10.1038/srep19529>
- [22] Witwer, K. W., Van Balkom, B., Bruno, S., Choo, A., Dominici, M., Gimona, M., Hill, A. F., De Kleijn, D., Koh, M., Lai, R. C., Mitsialis, S. A., Ortiz, L. A., Rohde, E., Asada, T., Toh, W. S., Weiss, D. J., Zheng, L., Giebel, B., & Lim, S. K. (2019). Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *Journal of Extracellular Vesicles*, 8(1), Article 1609206. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1609206>
- [23] Kunze-Schumacher, H., & Krueger, A. (2020). The Role of MicroRNAs in Development and Function of Regulatory T Cells – Lessons for a Better Understanding of MicroRNA Biology. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 2185. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02185>
- [24] Hartmann, P., Schober, A., & Weber, C. (2015). Chemokines and microRNAs in atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(17), 3253-3266. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1925-z>
- [25] Higashimori, H., Schin, C. S., Chiang, M. S., Morel, L., Shoneye, T. A., Nelson, D. L., & Yang, Y. (2016). Selective Deletion of Astroglial FMRP Dysregulates Glutamate Transporter GLT1 and Contributes to Fragile X Syndrome Phenotypes In Vivo. *The Journal of Neuroscience*, 36(27), 7079-7094. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1069-16.2016>
- [26] Yue, B., Yang, H., Wang, J., Ru, W., Wu, J., Huang, Y., Lan, X., Lei, C., & Chen, H. (2020). Exosome biogenesis, secretion and function of exosomal miRNAs in skeletal muscle myogenesis. *Cell Proliferation*, 53(7), Article e12857. <https://doi.org/10.1111/cpr.12857>
- [27] Peng, S., Gao, D., Gao, C., Wei, P., Niu, M., & Shuai, C. (2016). MicroRNAs regulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (Review). *Molecular Medicine Reports*, 14(1), 623-629. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5335>
- [28] Joyce, D. P., Kerin, M. J., & Dwyer, R. M. (2016). Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer. *International Journal of Cancer*, 139(7), 1443-1448. <https://doi.org/10.1002/ijc.30179>
- [29] D'Asti, E., Chennakrishnaiah, S., Lee, T. H., & Rak, J. (2016). Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 36(3), 383-407. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0296-1>
- [30] Van Giau, V., & An, S. S. (2016). Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 360, 141-152. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.005>
- [31] Coleman, B. M., & Hill, A. F. (2015). Extracellular vesicles – Their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 40, 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.007>
- [32] Perez-Hernandez, J., & Cortes, R. (2015). Extracellular Vesicles as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus. *Disease Markers*, 2015, Article 613536. <https://doi.org/10.1155/2015/613536>
- [33] Mel'nikov, P. A., Baklaushev, V. P., Gabashvili, A. N., Nukolova, N. V., Kuznetsov, I. I., Cherepanov, S. A., Koshkin, F. A., Leopold, A. V., & Chekhonin, V. P. (2017). Internalization of Vectorized Liposomes Loaded with Plasmid DNA in C6 Glioma Cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 163(1), 114-122. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3750-x>
- [34] Baklaushev, V. P., Nukolova, N. N., Khalansky, A. S., Gurina, O. I., Yusubalieva, G. M., Grinenko, N. P., Gubskiy, I. L., Melnikov, P. A., Kardashova, K., Kabanov, A. V., & Chekhonin, V. P. (2015). Treatment of glioma by cisplatin-loaded nanogels conjugated with monoclonal antibodies against Cx43 and BSAT1. *Drug Delivery*, 22(3), 276-285. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.876460>
- [35] Ren, J., He, W., Zheng, L., & Duan, H. (2016). From structures to functions: insights into exosomes as promising drug delivery vehicles. *Bio-materials Science*, 4(6), 910-921. <https://doi.org/10.1039/c5bm00583c>
- [36] Schmidt, A. H., Sauter, J., Baier, D. M., Daiss, J., Keller, A., Klusmeier, A., Mengling, T., Rall, G., Riethmüller, T., Schöff, G., Solloch, U. V., Torosian, T., Means, D., Kelly, H., Jagannathan, L., Paul, P., Giani, A. S., Hildebrand, S., Schumacher, S., Markert, J., ... Schetelig, J. (2020). Immunogenetics in stem cell donor registry work: The DKMS example (Part 1). *International Journal of Immunogenetics*, 47(1), 13-23. <https://doi.org/10.1111/iji.12471>
- [37] Butts, J. C., McCreedy, D. A., Martinez-Vargas, J. A., Mendoza-Camacho, F. N., Hookway, T. A., Gifford, C. A., Taneja, P., Noble-Haueslein, L., & McDevitt, T. C. (2017). Differentiation of V2a interneurons from human pluripotent stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(19), 4969-4974. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608254114>
- [38] Gomzikova, M. O., & Rizvanov, A. A. (2017). Current Trends in Regenerative Medicine: From Cell to Cell-Free Therapy. *BioNanoScience*, 7, 240-245. <https://doi.org/10.1007/s12668-016-0348-0>

- [39] Teng, X., Chen, L., Chen, W., Yang, J., Yang, Z., & Shen, Z. (2015). Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37(6), 2415-2424. <https://doi.org/10.1159/000438594>
- [40] Hu, G. W., Li, Q., Niu, X., Hu, B., Liu, J., Zhou, S. M., Guo, S. C., Lang, H. L., Zhang, C. Q., Wang, Y., & Deng, Z. F. (2015). Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia by promoting angiogenesis in mice. *Stem Cell Research & Therapy*, 6(1), Article 10. <https://doi.org/10.1186/scri546>
- [41] Chalasani, A., Ji, K., Sameni, M., Mazumder, S. H., Xu, Y., Moin, K., & Sloane, B. F. (2017). Live-Cell Imaging of Protease Activity: Assays to Screen Therapeutic Approaches. In O. Schilling (Ed.), *Protein Terminal Profiling* (1st ed, Vol. 1574, 215-225). *Methods in molecular biology*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6850-3_16
- [42] Liang, B., He, X., Zhao, Y. X., Zhang, X. X., & Gu, N. (2020). Advances in Exosomes Derived from Different Cell Sources and Cardiovascular Diseases. *BioMed Research International*, 2020, Article 7298687. <https://doi.org/10.1155/2020/7298687>
- [43] Patil, M., Henderson, J., Luong, H., Annamalai, D., Sreejit, G., & Krishnamurthy, P. (2019). The Art of Intercellular Wireless Communications: Exosomes in Heart Disease and Therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, Article 315. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00315>
- [44] Nouraei, N., & Mowla, S. J. (2015). miRNA therapeutics in cardiovascular diseases: promises and problems. *Frontiers in Genetics*, 6, Article 232. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00232>
- [45] Chistiakov, D. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2016). Cardiac Extracellular Vesicles in Normal and Infarcted Heart. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), Article 63. <https://doi.org/10.3390/ijms17010063>
- [46] Yuan, M. J., Maghsoudi, T., & Wang, T. (2016). Exosomes Mediate the Intercellular Communication after Myocardial Infarction. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(2), 113-116. <https://doi.org/10.7150/ijms.14112>
- [47] Hoefler, I. E., Steffens, S., Ala-Korpela, M., Bäck, M., Badimon, L., Bouchat-Piallat, M. L., Boulanger, C. M., Caligiuri, G., Dimmeler, S., Egidio, J., Evans, P. C., Guzik, T., Kwak, B. R., Landmesser, U., Mayr, M., Monaco, C., Pasterkamp, G., Tuñón, J., Weber, C., & ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology. (2015). Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *European Heart Journal*, 36(39), 2635-2642. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv236>
- [48] Cypriak, W., Nyman, T. A., & Matikainen, S. (2018). From Inflammasome to Exosome – Does Extracellular Vesicle Secretion Constitute an Inflammasome-Dependent Immune Response? *Frontiers in Immunology*, 9, Article 2188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02188>
- [49] Gao, W., Liu, H., Yuan, J., Wu, C., Huang, D., Ma, Y., Zhu, J., Ma, L., Guo, J., Shi, H., Zou, Y., & Ge, J. (2016). Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(12), 2318-2327. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12923>
- [50] Barnes, B. J., & Somerville, C. C. (2020). Modulating Cytokine Production via Select Packaging and Secretion From Extracellular Vesicles. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 1040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01040>
- [51] Zeng, Y., Yao, X., Liu, X., He, X., Li, L., Liu, X., Yan, Z., Wu, J., & Fu, B. M. (2019). Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis. *Journal of Extracellular Vesicles*, 8(1), Article 1629865. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1629865>
- [52] Nakata, R., Shimada, H., Fernandez, G. E., Fanter, R., Fabbri, M., Malvar, J., Zimmermann, P., & DeClerck, Y. A. (2017). Contribution of neuroblastoma-derived exosomes to the production of pro-tumorigenic signals by bone marrow mesenchymal stromal cells. *Journal of Extracellular Vesicles*, 6(1), Article 1332941. <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1332941>
- [53] Vilgelm, A. E., & Richmond, A. (2019). Chemokines Modulate Immune Surveillance in Tumorigenesis, Metastasis, and Response to Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 10, Article 333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00333>
- [54] Tang, N., Sun, B., Gupta, A., Rempel, H., & Pulliam, L. (2016). Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF- κ B in endothelial cells. *FASEB Journal*, 30(9), 3097-3106. <https://doi.org/10.1096/fj.201600368RR>
- [55] Black, L. V., Saunderson, S. C., Coutinho, F. P., Muhsin-Sharafaldine, M. R., Damani, T. T., Dunn, A. C., & McLellan, A. D. (2016). The CD169 sialoadhesin molecule mediates cytotoxic T-cell responses to tumour apoptotic vesicles. *Immunology & Cell Biology*, 94(5), 430-438. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.111>
- [56] Grabowska, J., Lopez-Venegas, M. A., Affandi, A. J., & den Haan, J. (2018). CD169+ Macrophages Capture and Dendritic Cells Instruct: The Interplay of the Gatekeeper and the General of the Immune System. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 2472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02472>
- [57] Rudenko, A., Gavrilenko, T., Rasputnyak, O., Lomakovskiy, A., Rizhkova, N., & Podgaynaya, E. (2017). Vliyanie immunopatologicheskikh reaktsii na remodelirovaniye miokarda i razvitiye sistolicheskoi disfunktsii serdtsa u patsientov s ishemicheskoi kardiomiopatiei [Influence of immunopathological reactions on myocardial remodeling and development of systolic dysfunction of the heart in patients with ischemic cardiomyopathy]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 6(3), 418-428. [in Russian].
- [58] Kovalenko, V. N., Gavrilenko, T. I., Ryzhkova, N. A., Parkhomenko, A. N., Iliencko, I. N., & Lomakovskiy, A. N. (2015). Retseptory vrozhdennogo immuniteta pri ateroskleroze i revmatoidnom artrite (obzor literatury) [Receptors of innate immunity at atherosclerosis and rheumatoid arthritis (review of literature)]. *Zhurnal NAMN Ukrainy*, 21(2), 170-180. [in Russian].
- [59] Podgaynaya, E., Gavrilenko, T., Lomakovskiy, A., Rizhkova, N., & Yakushko, L. (2016). Immunnye markery riska razvitiya serdechno-sosudistyykh sobytiy u patsientov so stabil'noi ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa [Immune markers of the risk of cardiovascular events in patients with stable cardiac ischemia]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 5(3), 441-449. [in Russian].
- [60] Libby, P., Nahrendorf, M., & Swirski, F. K. (2016). Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *Journal of the American College of Cardiology*, 67(9), 1091-1103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048>
- [61] Swirski, F. K., Nahrendorf, M., & Libby, P. (2016). Mechanisms of Myeloid Cell Modulation of Atherosclerosis. *Microbiology Spectrum*, 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0026-2015>
- [62] Gavrilenko, T. I., Ryzhkova, N. O., Parkhomenko, O. M., & Dovgan, N. V. (2019). Rol faktora rostu endoteliiu sudyn pry hostrykh formakh ishemichnoi khvoroby serdtsia [Physiological significance of vascular endothelial growth factor in patients with acute forms of coronary artery disease]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(5), 33-39. <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033> [in Ukrainian].

Сучасний погляд на бездренажну перкутанну нефролітотрипсію

С. О. Возіанов^{id A,C,E,F}, А. І. Сагалевич^{id *A-F}, А. І. Бойко^{id C,E,F}, Ф. З. Гайсенюк^{id C,E,F},
В. В. Когут^{id B,C,E,F}, Б. В. Джуран^{id A,C,E,F}, М. Д. Соснін^{id B,E,F}

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

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

Сечокам'яна хвороба посідає друге місце серед урологічних захворювань після запальних процесів і перше місце серед хірургічних утручань в урологічних стаціонарах. Проблема лікування цього захворювання полягає у тривалих термінах реабілітації та втрати працездатності, що призводить до істотного збільшення витрат і зумовлює необхідність змін у тактиці лікування пацієнтів. Від часу появи й донині перкутанна нефролітотрипсія (ПНЛ) – стандарт у лікуванні нефролітіазу при розмірах конкремента понад 1,5–2,0 см. У разі стандартного виконання ПНЛ закінчується встановленням нефростомічного дренажу сформованим паренхіматозним каналом, але відомі варіанти завершення операції без нефростомічного дренажу з сечовідним JJ-стентом (безнефростомна ПНЛ), а також взагалі без нефростоми та сечовідного JJ-стента (повністю бездренажна ПНЛ). Застосування бездренажних методик – одна з найбільш дискусійних тем у перкутанній нефролітотрипсії з погляду їхньої безпеки й ефективності.

Мета роботи – на підставі даних наукової літератури проаналізувати результати та безпечність виконання перкутанної нефролітотрипсії з використанням бездренажних методик. Аналіз наукової літератури свідчить: бездренажні методики ПНЛ – безпечний метод виконання перкутанних операцій, у разі їхнього застосування знижується рівень болю та потреба у знеболювальних препаратах у післяопераційному періоді, зменшується тривалість післяопераційного ліжка-дня, пришвидшується відновлення пацієнта після операції на тлі зменшення витрат на лікування.

Висновки. Бездренажні ПНЛ рекомендовані для широкого впровадження в урологічну практику, але варто відзначити, що ці методики необхідно застосовувати в окремих пацієнтів, а також коли оперуючий хірург має чималий досвід виконання перкутанних операцій.

Ключові слова:
нефролітіаз,
черезшкірна
нефролітотрипсія,
нефростомія,
бездренажна
перкутанна
нефролітотрипсія.

**Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 575-582**

***E-mail:**
sagalevich260570@
gmail.com

A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy

S. O. Vozianov, A. I. Sahalevych, A. I. Boiko, F. Z. Haiseniuk, V. V. Kohut, B. V. Dzhuran, M. D. Sosnin

Urolithiasis ranks second among urological diseases, after inflammatory processes, and first among surgical interventions in urological hospitals. The problem of this disease treatment is a long-term rehabilitation and disablement, which entails a significant increase in costs and requires changes in the tactics of treatment of patients. Since its introduction until today, percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is the standard treatment for nephrolithiasis with a stone size of more than 1.5–2.0 cm. In its standard version, PCNL ends with the placement of nephrostomy catheter through the formed parenchymal channel, but there are techniques of the surgery completion either without nephrostomy catheter with a JJ stent – tubeless PCNL, or without nephrostomy and JJ stent at all – totally tubeless PCNL. However, nowadays, the use of tubeless and totally tubeless techniques is one of the most controversial topics in percutaneous nephrolithotomy in terms of safety and efficacy in their application.

Aim. To analyze the results and safety of percutaneous nephrolithotomy by means of tubeless and totally tubeless techniques based on scientific evidence. Analysis of the scientific literature shows that tubeless and totally tubeless PCNL techniques are a safe method of percutaneous surgery and their application reduces pain and analgesic requirements in the postoperative period, shortens the length of postoperative hospital stay, and enhances recovery after surgery in patients, therefore resulting in cost-saving treatment.

Conclusions. Tubeless and totally tubeless PCNLs are recommended for widespread use in urological practice, but it is worth to mention that these techniques should be performed in selected patients and by an operating surgeon with significant experience in percutaneous surgery.

Key words:
nephrolithiasis,
percutaneous
ultrasonic
lithotripsy,
nephrostomy,
tubeless
percutaneous
nephrolithotomy.

**Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (4), 575-582**

Современный взгляд на бездренажную перкутанную нефролитотрипсию

С. А. Возианов, А. И. Сагалевич, А. И. Бойко, Ф. З. Гайсенюк, В. В. Когут, Б. В. Джуран, Н. Д. Соснин

Мочекаменная болезнь занимает второе место среди урологических заболеваний после воспалительных процессов и первое среди хирургических вмешательств в урологических стационарах. Проблема лечения этого заболевания заключается в долгосрочных сроках реабилитации и потере трудоспособности, что влечет за собой увеличение затрат и требует изменений в тактике лечения пациентов. С момента возникновения и по сей день перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) – стандарт в лечении нефролитиаза при размерах конкремента более 1,5–2,0 см. В стандартном исполнении ПНЛ заканчивается установкой нефростомического дренажа по ранее сформированному паренхиматозному каналу, но известны варианты окончания операции и без нефростомического дренажа с мочеточниковым JJ-стентом (безнефростомная ПНЛ), а также вовсе без нефростоми и мочеточникового JJ-стента (полностью бездренажная ПНЛ). Использование бездренажных методик – одна из наиболее дискуссионных тем в перкутанной нефролитотрипсии в контексте безопасности и эффективности их использования.

Ключевые слова:
нефролитиаз,
чрескожная
нефролитотрипсия,
нефростомия,
бездренажная
перкутанная
нефролитотрипсия.

**Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 575-582**

Цель работы – на основании данных научной литературы проанализировать результаты и безопасность выполнения перкутанной нефролитотрипсии с использованием бездренажных методик. Анализ научной литературы свидетельствует, что бездренажные методики ПНЛ – безопасный вариант проведения перкутанных операций, при их использовании снижается уровень боли и потребность в обезболивании в послеоперационном периоде, уменьшается длительность послеоперационного койко-дня и ускоряется восстановление пациента после проведения операции на фоне сокращения финансовых затрат на лечение.

Выводы. Бездренажные ПНЛ рекомендованы для широкого внедрения в урологическую практику, но стоит отметить, что эти методики нужно использовать только у отдельных пациентов, а также при наличии у оперирующего хирурга значительного опыта проведения перкутанных операций.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) посідає друге місце серед урологічних захворювань після запальних процесів і перше місце серед хірургічних утручань в урологічних стаціонарах. Проблема лікування пацієнтів із СКХ полягає у тривалих термінах реабілітації та втрати працездатності, що призводить до істотного збільшення витрат та зумовлює необхідність змін у тактиці лікування [1].

Перкутанна нефролітотрипсія (ПНЛ) – частина мінімально інвазивної хірургії, що дає змогу видаляти будь-які конкременти нирок із мінімальним пошкодженням, не порушуючи функцію органа [2]. ПНЛ є методом вибору для лікування каменів нирки розміром понад 1,5–2,0 см, каменів нижньої чашки нирки розміром більше ніж 1,0 см, а також коралоподібних конкрементів [3,4].

Активне впровадження ПНЛ підвищило ефективність лікування хворих на СКХ і зменшило кількість відкритих хірургічних утручань, що пов'язані з цим захворюванням, до 2,0–5,0 % у всьому світі [5]. Від часу появи ця операція відіграє визначальну роль у лікуванні нефролітазу, незважаючи на нові виклики, зроблені сучасними технологіями, що пов'язані з розвитком цифрової, фіброволоконної оптики, та дає змогу виконати ретроградне видалення каменів нирок.

Головна перевага ПНЛ – відносна дешевизна, передбачуваність, надійність і ефективність [6] порівняно з іншими методами лікування СКХ. Відомо, що на завершальному етапі виконання ПНЛ встановлюють нефростомічний дренаж для забезпечення механічного гемостазу перкутанного каналу й адекватного дренивання чашково-мискової системи нирки, що викликає обструкцію та паранефральний запалив [7].

За останнє десятиріччя опубліковані результати досліджень, що підтвердили: не обов'язково встановлювати нефростомічні дренажі під час ПНЛ, особливо коли немає інтраопераційних ускладнень, а також на тлі дотримання презиційної техніки виконання операції. Однак бездренажні методики не позбавлені певних ризиків та ускладнень, що підтримує дискусію щодо їхнього застосування.

Мета роботи

На підставі даних наукової літератури проаналізувати результати та безпечність виконання перкутанної нефролітотрипсії з використанням бездренажних методик.

Здійснили огляд досліджень, в яких оцінювали безпеку й ефективність використання різних методик виконання ПНЛ. Під час пошуку інформації щодо бездренажних нефролітотрипсій варто зауважити: в англійських джерелах операція без встановлення нефростоми, але зі встановленням сечовідного JJ-стента називається tubeless, а в українських – безнефростомна, без

встановлення нефростоми та сечовідного стента (totally tubeless) – повністю бездренажна. Упродовж наукового пошуку звертали увагу на такі параметри: стан, вільний від камення (SFR), рівень післяопераційного болю, потреба в знеболювальних, кількість післяопераційних ліжко-днів, наявність післяопераційної лихоманки, рівень зниження гемоглобіну, необхідність переливання крові, а також на економічну складову під час використання бездренажних методик ПНЛ.

Розвиток перкутанної нефролітотрипсії розпочався у 1976 р., коли I. Fernstrom і B. Johansson [8] уперше описали заплановане виконання цієї операції у трьох пацієнтів. Відтоді методики виконання цієї операції постійно удосконалювались. Це пов'язано зі стандартизацією операції та технологічним прогресом, а саме удосконаленням рентгенологічних та ультразвукових апаратів для доступу до нирки, стандартизацією дилаторів типу Amplatz, Alken, балонних дилаторів [9,10], розвитком та удосконаленням контактних літотрипторів (ультразвукових, лазерних, пневматичних) [11] тощо.

Уперше повністю бездренажне виконання 100 операцій ПНЛ ще на початку впровадження перкутанної хірургії описала група авторів на чолі з J. Wickham у 1984 р. [12]. Автори наголосили: наприкінці операції необхідно оглянути перкутанний канал, і коли кровотечі немає, встановлення нефростоми та сечовідного катетера не обов'язкове. Пацієнта можна виписувати вже через 24 години після операції. Але тоді ця методика не мала активної підтримки, оскільки N. Winfield et al. у 1986 р. доповіли [13], що після бездренажної нефролітотрипсії у двох пацієнтів виникла складна кровотеча та запалив сечі, що зумовило необхідність виконання гемотрансфузії та встановлення сечовідного JJ-стента. Після цього методика бездренажної ПНЛ була розкритикована, й автори рекомендували на завершальному етапі завжди дренивати чашково-мискову систему нирки за допомогою нефростоми та видаляти її мінімально через 24–48 годин після операції, що згодом стало стандартною практикою.

Ці рекомендації були чинними до 1997 р., коли G. Bellman et al. [14] показали результати виконання 50 безнефростомних ПНЛ, в яких дренивання верхніх сечовідних шляхів виконали за допомогою сечовідного JJ-стента, та порівнювали їх зі стандартною ПНЛ із нефростомією. Визначили, що в безнефростомній групі післяопераційний ліжко-день становив 0,6 доби проти 4,6 доби у контрольній групі, потреба у знеболювальних становила 11,58 мг морфіну сульфату проти 36,06 мг, а пероральне знеболення було необхідним протягом 5,9 доби проти 11,7 доби відповідно. Пацієнти в безнефростомній групі поверталися до нормальної діяльності через 17,8 дня проти 26,6 дня в контрольній групі.

Після цього в науковій літературі почали активно з'являтися відомості про виконання безнефростомної нефролітотрипсії. Так, у 1998 р. K. Delnay et al. [15] опублікували результати виконання 33 безнефростомних нефролітотрипсій, що не спричинили виникнення істотних ускладнень, і стан, вільний від каміння (SFR), дорівнював 94,0 %, середня тривалість післяопераційного перебування – не більше ніж 1,5 доби.

У 2002 р. J. Limb і G. Bellman [16] доповіли про 86 випадків перкутанної нефролітотрипсії та 26 ендоскопічних без встановлення нефростомі. Але в цій роботі наголошено, що в 6 пацієнтів виникла післяопераційна кровотеча, яка зумовила необхідність переливання крові; в одного із цих хворих виявили псевдоаневризму, що потребувала виконання селективної емболізації. Але SFR становив 93,0 %, середній післяопераційний ліжко-день – 1,25 доби.

Післяопераційні характеристики в разі виконання безнефростомної ПНЛ у 71 пацієнтів порівняли з методикою ПНЛ із нефротомією оцінювали N. Gupta et al. [17]. Під час цього дослідження стан, вільний від каміння, не досягли два пацієнти, в яких використали нефростомну методику, та троє осіб, котрі прооперовані за безнефростомною методикою, що зумовило необхідність виконання повторної ПНЛ або дистанційної літотрипсії. Але пацієнти з безнефростомної групи мали вдвічі менший середній післяопераційний ліжко-день – 1,14 та 2,42 відповідно.

Аналогічні дані отримали I. Singh et al. [18], котрі порівнювали дві групи по 30 ПНЛ за безнефростомною та нефростомною методиками виконання ПНЛ. SFR у безнефростомної групи становив 90,0 %, у другій групі – 93,3 %, що спричинило необхідність наступних ендоскопічних втручань. Середнє перебування у стаціонарі становило 2,10 проти 3,98 ліжко-днів, а середня потреба в анальгетиках (диклофенак) – 415 мг проти 568 мг відповідно. Переливання крові було необхідне одному пацієнтові, якому виконали ПНЛ із нефростомією.

Один із важливих недоліків безнефростомної нефролітотрипсії – необхідність у виконанні цистоскопії для видалення сечовідного стента у віддаленому післяопераційному періоді, що потребує знеболення та використання цистоскопічного обладнання, а інколи й операційної. Для мінімізації названих маніпуляцій пропонували різні варіанти безнефростомних ПНЛ. Так, у 2003 р. J. Yew, G. Bellman [19] запропонували модифікацію безнефростомної нефролітотрипсії шляхом розміщення сечовідного JJ-стента з ниткою, що виходить через уретру та фіксується до шкіри; це дає змогу видалити стент без цистоскопії, потягнувши за нитку. Але автори визначили, що кілька пацієнтів неавтоматично передчасно знімали свої сечовідні стенти, випадково зачепивши нитки.

Наведені недоліки стимулювали пошуки з удосконалення методики виконання безнефростомної ПНЛ. У 2006 р. A. Shpall et al. [20] описали власну техніку виконання безнефростомної операції, коли до ниркового кінця сечовідного JJ-стента фіксували нитки, що виводили через перкутанний канал назовні. Ця методика мала кілька позитивних ефектів: по-перше, не було необхідності у виконанні цистоскопії, а стент видаляли просто потягнувши за перкутанний кінець нитки, що не

призводило до дискомфорту пацієнта під час цистоскопії, не витрачалися кошти на маніпуляцію; по-друге, був постійний контроль над паренхіматозним каналом, який можна було відновити просто потягнувши за нитки, а в разі післяопераційної кровотечі з перкутанного каналу встановити нефростомічний дренаж.

Після наведених досліджень у закордонній науковій літературі все частіше почали висвітлювати результати безнефростомної ПНЛ [21–25]. У вітчизняній науковій літературі виконання безнефростомної ПНЛ описала група авторів на чолі з А. Сагалевичем [26]. Вони виконали 21 безнефростомну ПНЛ, термін госпіталізації в безнефростомній групі становив 2,5 дня, що вдвічі менше, ніж у разі застосування методики ПНЛ із нефростомією – 5,2 дня. Під час виконання бездренажної ПНЛ післяопераційних ускладнень не було. Автори наголосили, що безнефростомну методику застосовували в окремих пацієнтів із розмірами солітарних конкрементів до 2,5 см, тривалість операції має становити не більше ніж 60 хв. Втім ця методика потребує продовження накопичення досвіду застосування. У 2018 р. автори описали [27] ще 14 випадків виконання антеградної ПНЛ при каменях верхньої третини сечовода з закінченням за безнефростомною методикою, котру запропонував Shpall.

У 2020 р. A. Sahalevych et al. [28] запропонували варіант виконання безнефростомної ПНЛ, використовуючи замість сечовідного стента страхову нитку. Так, наприкінці операції в сечовивідні шляхи проводили нитку (пролен № 0), дистальний кінець якої залишали ззовні уретри, а проксимальний виводили через перкутанний канал назовні. Загалом метод імітує безнефростомну ПНЛ, а страхова нитка дає змогу контролювати паренхіматозний канал і порожнинну систему нирки. У разі кровотечі в ранньому післяопераційному періоді для підтримання гемостазу або дренивання збиральної системи нирки можливе встановлення нефростомічної трубки або сечовідного стента, використовуючи нитку як провідник. При цьому немає потреби використовувати цистоскопічне обладнання та операційну.

У 2017 р. Y. Hun et al. [29] виконали метааналіз 14 рандомізованих досліджень, порівнювали методики безнефростомної ПНЛ і ПНЛ із нефростомією, що застосовані в 1448 пацієнтів. Результати роботи показали, що в разі використання безнефростомної методики час операції менший на 3,79 хв, термін перебування в лікарні коротший на 1,27 дня, а час повернення до повсякденної активності швидший на 4,24 дня. Визначили також нижчі показники післяопераційного болю за візуальною аналоговою шкалою на 16,55, пацієнти потребували меншого післяопераційного знеболення наркотичними анальгетиками на 1,09 мг. Автори визначили, що не було значущих відмінностей за зниженням гемоглобіну, показників SFR і післяопераційної лихоманки.

Якщо раніше автори використовували безнефростомну ПНЛ для невеликих каменів нирки (1,0–2,0 см), то у 2020 р. Ya-Che Lee et al. [30] опублікували результати лікування 86 пацієнтів із каменями в нирці та верхніх відділах сечоводу $\geq 3,0$ см за безнефростомною методикою ПНЛ. Автори зробили висновок, що вона безпечна та ефективна, характеризується коротшим терміном перебування в стаціонарі, меншою потребою в анальгетиках порівняно з ПНЛ з нефростомією. Ці

дослідження підтвержені висновками S. Khadgi et al. [31], котрі оприлюднили результати лікування пацієнтів із солітарними конкрементами >2,0 см. Утім автори обмежили використання цієї методики при множинних перкутанних доступах до нирки.

Fageed R. et al. [32] показали результати виконання 210 безнефростомних ПНЛ із великими (3,5 ± 2,8 см) і коралоподібними конкрементами нирки, використовуючи тубус нефроскопа 26 Fr і 30 Fr; виконували 1–4 доступи до нирки. Автори визначили, що інтра- та післяопераційні ускладнення безнефростомної ПНЛ зіставні з такими для методики ПНЛ із нефростомою. У результаті спостережень зробили висновок, що безнефростомна ПНЛ ефективна та безпечна навіть на тлі множинних перкутанних доступів до нирки.

Вивчаючи дані фахової літератури про використання безнефростомних ПНЛ, варто наголосити: під час виконання бездренажних методик ПНЛ часто застосовували термокоагуляцію перкутанно-парехіматозного каналу та гемостатики місцевої дії. Так, M. Aron et al. [33] та Y. Jou et al. [34] незалежно один від одного повідомили про діатермічну коагуляцію парехіматозного тракту для застосування безнефростомної методики ПНЛ, не зафіксували випадки кровотечі в післяопераційному періоді. Автори рекомендували його як простий, безпечний та ефективний кровоспинний засіб, однак визначили, що виконати коагуляцію під час сильної кровотечі не завжди можна через обмежену видимість судини, що кровоточить.

Перше дослідження з використанням фібринового клею як гемостатичного герметика перкутанно-парехіматозного каналу виконала група авторів на чолі з A. Mikhail [35]. Автори отримали хороші гемостатичні результати в 43 пацієнтів. Ці результати підтвержені в наступних серіях досліджень інших авторів [36,37]. У 2008 р. D. Schilling et al. [38] показали ефективність використання желатинової кровоспинної матриці (FloSeal). Але визначили, що використовувати ці гемостатики слід обережно, оскільки їх потрапляння в порожнинну систему нирки може викликати обструкцію чашково-мискової системи, зумовлюючи необхідність додаткових маніпуляцій.

Здійснюючи дослідження в цьому напрямі, S. Aghamir et al. [39] використовували герметик на основі целюлози (Surgicel) для тампонування перкутанно-парехіматозного каналу, що виявилось доволі ефективним і в гемостатичному аспекті, і для профілактики екстравазації сечі. У проспективному дослідженні 50 пацієнтів I. Singh et al. [40] оцінювали роль, безпеку й ефективність застосування гемостатика, що розсмоктується, на основі желатину (Spongostan); з'ясували раціональність його використання в безнефростомній нефролітотрипсії. Всі автори наголосили, що використання таких методик потребує додаткових витрат, використання цих матеріалів нині активно дискутується та перебуває на етапі вивчення.

Широке впровадження безнефростомних ПНЛ дало змогу M. Ergos [41] вивчити використання цієї методики в лікуванні нефролітіазу в геріатричних пацієнтів. З'ясували, що ця методика – безпечна й ефективна хірургічна процедура під час лікування пацієнтів літнього віку з великими нирковими каменями (>3,0 см), як і ПНЛ

із нефростомією. Безнефростомна ПНЛ виявилася вигіднішою з погляду часу перебування у стаціонарі, тривалості операції та післяопераційного використання наркотичних анальгетиків.

Крім безнефростомної методики ПНЛ, є також повністю бездренажна методика, що вперше виконана J. Wickham et al. в 1984 р. [12], але на тривалий час забута, бо це був етап становлення перкутанної хірургії, і повторити результати лікування іншим авторам було складно.

Відродження бездренажної методики відбулось на початку 2000 років, коли H. Karami et al. [42] порівняли результати повністю бездренажної ПНЛ і ПНЛ із нефростомією, по 30 осіб у кожній групі. Автори констатували однакову ефективність лікування у групах дослідження – 90,0 % SFR. Але середня тривалість післяопераційного ліжко-дня та післяопераційна лихоманка були вдвічі меншими в пацієнтів, прооперованих за повністю бездренажною методикою: 1,5 дня проти 3,0 дня, 3,3 % проти 6,6 % відповідно. Середня потреба в післяопераційному знеболенні (пентазозин) також вказувала на пріоритет бездренажної ПНЛ (30 мг проти 90 мг). У підсумку автори показали ефективність і безпечність виконання повністю бездренажної ПНЛ для хворих, які обрані за чіткими критеріями.

Аналогічні дослідження здійснили S. Aghamir et al. [43] і V. Gupta et al. [44]. У результаті встановили, що в разі застосування повністю бездренажної методики тривалість госпіталізації та потреба у знеболювальних була менша. SFR однаковий при обох методиках, але вибірка пацієнтів занадто мала, що спричинило потребу в наступних дослідженнях. У 2008 р. T. Crook et al. [45] проаналізували 100 повністю бездренажних ПНЛ, що виконані протягом 1996–2006 рр., середній розмір каменя нирки становив 15,9 мм. Доступ вважали важким у 2,0 % випадків; гемотрасфузію виконали тільки одному пацієнтові (1,0 %), в одного хворого (1,0 %) розвинувся сепсис. Частота повторних госпіталізацій у цьому дослідженні становила 1,0%, середній показник післяопераційного ліжко-дня – 2,9 дня. Автори зробили висновок про безпечність виконання повністю бездренажної методики у правильно визначених пацієнтів.

Продовжуючи дослідження щодо використання бездренажних методик, M. Agrawal et al. [46] опублікували аналіз ретроспективного порівняння виконання ПНЛ із нефростомою, безнефростомної та повністю бездренажної ПНЛ за останні 10 років. Автори зробили висновок: бездренажні ПНЛ можна виконувати визначеним пацієнтам із розміром каменів нирки не більше ніж 3,0 см, операцію треба виконувати з одного доступу. Дослідники визначили, що головними умовами завершення ПНЛ бездренажним методом є 100 % SFR, відсутність кровотечі та перфорації порожнинної системи нирки під час операції. Автори встановили перевагу бездренажних ПНЛ унаслідок зменшення післяопераційного болю, потреби у знеболенні та післяопераційного перебування пацієнтів у лікарні.

У 2016 р. P. Tirtayasa et al. опублікували результати порівняння бездренажних методик [47]. Показали, що безнефростомні або повністю бездренажні нефролітотрипсії істотно перевершують ПНЛ із нефростомією за терміном госпіталізації, вираженістю післяопераційного

болі, а також забезпечують швидші терміни реабілітації. З'ясували, що частота можливих інтраопераційних ускладнень безнефростомних і повністю бездренажних методик майже однакова. Втім автори показали низку ситуацій, коли необхідне встановлення нефростомі. Дослідники вважають, що рішення про необхідність встановлення нефростомі після нефролітотрипсії залежить тільки від досвіду хірурга та його клінічного мислення.

Важливими є результати метааналізу 16 рандомізованих досліджень, що виконаний J. Lee et al. [48]. Автори порівнювали ПНЛ із нефростомою, безнефростомну та повністю бездренажну методики ПНЛ. Встановили, що час операції та необхідність у переливанні крові невірогідно відрізнялись у разі застосування різних методик ПНЛ, але післяопераційне зниження гемоглобіну, рівень болю та тривалість післяопераційного ліжко-дня були вищими при ПНЛ із нефростомією. Це можна вважати аргументом для активного використання безнефростомних і повністю бездренажних методик.

Ці висновки підтверджені в метааналізі рандомізованих досліджень Zhong-Jun Chen et al. [49]. Автори показали, що безнефростомна ПНЛ нині відома як безпечна й економічна методика, яку можна використовувати в першій лінії лікування замість ПНЛ із нефростомою. Втім автори наголосили: це стосується тільки правильно визначених хворих із конкрементами нирки.

На перевагу використання повністю бездренажної методики вказує і те, що, незважаючи на всі позитивні риси безнефростомної нефролітотрипсії, вона має низку недоліків. Один із них – встановлення сечовідного стента на 5–14 післяопераційних днів. Проблема полягає не тільки в організації його видалення, але й пов'язана з розвитком післяопераційних стент-асоційованих симптомів у 30–80 % пацієнтів, катетер-асоційовані інфекції сечових шляхів виникають у 22–34 % хворих, клінічно значущий рефлюкс-пієлонефрит – у 5,4–32,1 % випадків [50,51]; все це – ще один фактор популяризації метода повністю бездренажної ПНЛ. У 2016 р. N. Moosanejad et al. [52] здійснили рандомізоване клінічне дослідження, порівнюючи повністю бездренажні нефролітотрипсії з нефростомними методиками, зробили висновок, що нормальний сечовід, який перестальтує, – найкраща дренажна трубка.

Щодо економічної обґрунтованості використання бездренажних методик, варто звернути увагу на дослідження J. Sandela et al. [53]. Автори показали: за середніми показниками вартість «безнефростомних» ПНЛ у США становила 1638 \$, ПНЛ із нефростомою – 3750 \$ (43,7 % дорожче). У 2014 р. S. Choi et al. [54] у Кореї оцінили економічну ефективність повністю бездренажної нефролітотрипсії шляхом порівняння витрат із нефростомною методикою виконання ПНЛ. Так, середня сума медичних витрат у разі використання бездренажної методики становила 2398,2 ± 549,1 \$, у разі ПНЛ із нефростомою – 2845,7 ± 824,2 \$. Автори вважають, що повністю бездренажна методика є прийнятною, безпечною та економічно доцільною альтернативою перкутанній нефролітотрипсії з нефростомією.

Не менш важливий фактор зниження витрат на лікування пацієнтів – час перебування пацієнта у стаціонарі. Опубліковані роботи, в яких показано можливість виконання бездренажних ПНЛ в амбулаторних умовах.

Так, M. El-Tabey et al. [55] ефективно виконали 60 амбулаторних безнефростомних ПНЛ у 84 пацієнтів (71,4 %). Автори показали, що бездренажні ПНЛ можна виконувати в амбулаторних умовах, але треба дотримуватися чітких критеріїв відбору пацієнтів.

В огляді T. Krocak et al. [56] показано: середня денна вартість стандартного лікарняного ліжка становить 799,12 \$. Амбулаторна безнефростомна ПНЛ – тільки один приклад того, як новий метод може кинути виклик хірургічній догмі, за якою пацієнтів після ПНЛ треба госпіталізувати в післяопераційному періоді. Виконання ПНЛ в амбулаторних умовах може сприяти зниженню витрат у системах охорони здоров'я у усьому світі. Автори вважають, що перехід від стаціонарної до амбулаторної бездренажної ПНЛ призведе до зниження витрат на 35 %, наприклад, у Канаді це може призвести до економії понад 3000 \$ на одну ПНЛ.

Треба наголосити, що бездренажні ПНЛ не тільки сприяють зниженню катетер-асоційованої інфекції, але й зменшують поширення нозокоміальних інфекцій внаслідок відсутності післяопераційних дренажів і коротких термінів перебування пацієнта в стаціонарі. Це стало особливо актуальним сьогодні, коли вживають протиепідемічні заходи, що спрямовані на боротьбу з пандемією COVID-19.

У зв'язку з тенденцією до застосування бездренажних методик ПНЛ, їхньою безпечністю й ефективністю, що доведена, зменшенням економічних витрат, бездренажні ПНЛ є провідними методиками, мають бути впроваджені в хірургічне лікування нефролітіазу. Втім усі дослідники наголошують: виконання цих операцій залишається за досвідченими хірургами, що дає змогу констатувати позитивні результати у правильно визначених пацієнтів.

Висновки

1. Бездренажні методики проведення ПНЛ – метод вибору під час перкутанних операцій при нефролітіазі. Це пов'язано з меншим рівнем болю та потребою в знеболювальних у післяопераційному періоді, меншою тривалістю післяопераційного ліжко-дня, пришвидшує відновлення пацієнта після операції на тлі зменшення витрат на лікування.

2. Ці методики рекомендовані до впровадження в урологічних стаціонарах, але необхідно наголосити: застосовувати їх потрібно тільки в окремих пацієнтів та коли оперуючий хірург має чималий досвід виконання перкутанних операцій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 23.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 07.04.2021

Відомості про авторів:

Возіанов С. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шуплика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3782-0902](https://orcid.org/0000-0003-3782-0902)

Сагалевич А. І., д-р мед. наук, доцент каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5273-6907](https://orcid.org/0000-0001-5273-6907)

Бойко А. І., канд. мед. наук, доцент каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0423-7470](https://orcid.org/0000-0003-0423-7470)

Гайсенюк Ф. З., д-р мед. наук, професор каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8860-8410](https://orcid.org/0000-0002-8860-8410)

Когут В. В., канд. мед. наук, доцент каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8210-326X](https://orcid.org/0000-0002-8210-326X)

Джурман Б. В., канд. мед. наук, доцент каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3085-5862](https://orcid.org/0000-0003-3085-5862)

Соснін М. Д., канд. мед. наук, доцент каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9937-9943](https://orcid.org/0000-0001-9937-9943)

Information about authors:

Vozianov O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Sahaleyvych A. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Boiko A. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Haiseniuk F. Z., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Kohut V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Dzhanur B. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Sosnin M. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Возианов С. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. урологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Сагалевич А. И., д-р мед. наук, доцент, доцент каф. урологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Бойко А. И., канд. мед. наук, доцент каф. урологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Гайсенюк Ф. З., д-р мед. наук, профессор каф. урологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Когут В. В., канд. мед. наук, доцент каф. урологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Джурман Б. В., канд. мед. наук, доцент каф. урологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Соснин Н. Д., канд. мед. наук, доцент каф. урологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Список літератури

- [1] Wong M. Y. An update on percutaneous nephrolithotomy in the management of urinary calculi. *Current Opinion in Urology*. 2001. Vol. 11. Issue 4. P. 367-372. <https://doi.org/10.1097/00042307-200107000-00005>
- [2] Renal parenchyma injury after percutaneous nephrolithotomy tract dilatations in pig and cadaveric kidney models / E. Emiliani, M. Taiso, M. Baghdadi, O. Traxer. *Central European Journal of Urology*. 2017. Vol. 70. Issue 1. P. 69-75. <https://doi.org/10.5173/cej.2017.930>
- [3] Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II / D. Assimos et al. *The Journal of Urology*. 2016. Vol. 196. Issue 4. P. 1161-1169. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.091>
- [4] Urolithiasis / C. Türk et al. *European Association of Urology*. URL : <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
- [5] Percutaneous Nephrolithotomy Among Patients with Renal Anomalies: Patient Characteristics and Outcomes; a Subgroup Analysis of the Clinical Research Office of the Endourological Society Global Percutaneous Nephrolithotomy Study / P. J. Osther et al. *Journal of Endourology*. 2011. Vol. 25. Issue 10. P. 1627-1632. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0146>
- [6] Percutaneous Nephrolithotomy for Complex Pediatric Renal Calculus Disease / M. R. Desai, R. A. Kukreja, S. H. Patel, S. D. Bapat. *Journal of Endourology*. 2004. Vol. 18. Issue 1. P. 23-27. <https://doi.org/10.1089/089277904322836613>
- [7] Choosing the ideal nephrostomy tube / E. M. Paul, R. Marcovich, B. R. Lee, A. D. Smith. *BJU International*. 2003. Vol. 92. Issue 7. P. 672-677. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04454.x>
- [8] Fernström I., Johansson B. Percutaneous Pyelolithotomy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 1976. Vol. 10. Issue 3. P. 257-259. <https://doi.org/10.1080/21681805.1976.11882084>
- [9] The mechanism of balloon angioplasty / W. Castaneda-Zuniga et al. *Radiology*. 1980. Vol. 135. Issue 3. P. 565-571. <https://doi.org/10.1148/radiology.135.3.7384437>
- [10] Alken P. The telescope dilators. *World Journal of Urology*. 1985. Vol. 3. Issue 1. P. 7-10. <https://doi.org/10.1007/bf00326880>
- [11] Grocela J. A., Dretler S. P. Intracorporeal Lithotripsy. Instrumentation and Development. *Urologic Clinics of North America*. 1997. Vol. 24. Issue 1. P. 13-23. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70351-7](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70351-7)
- [12] Percutaneous Nephrolithotomy: One Stage or Two? / J. E. A. Wickham, R. A. Miller, M. J. Kellett, S. R. Payne. *Journal of Urology*. 1985. Vol. 134. Issue 3. P. 634. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47339-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47339-3)
- [13] Winfield H. N., Weyman P., Clayman R. V. Percutaneous Nephrostolithotomy: Complications of Premature Nephrostomy Tube Removal. *Journal of Urology*. 1986. Vol. 136. Issue 1. Pt. 1. P. 77-79. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)44733-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)44733-1)
- [14] Tubeless percutaneous renal surgery / G. C. Bellman et al. *The Journal of Urology*. 1997. Vol. 157. Issue 5. P. 1578-1582.
- [15] Delnay K. M., Wake R. W. Safety and efficacy of tubeless percutaneous nephrostolithotomy. *World Journal of Urology*. 1998. Vol. 16. Issue 6. P. 375-377. <https://doi.org/10.1007/s003450050084>
- [16] Limb J., Bellman G. C. Tubeless percutaneous renal surgery: review of first 112 patients. *Urology*. 2002. Vol. 59. Issue 4. P. 527-531. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01627-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01627-2)
- [17] Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. A Comparative Study with Standard Percutaneous Nephrolithotomy / N. P. Gupta, P. Kesarwani, R. Goel, M. Aron. *Urologia Internationalis*. 2005. Vol. 74. Issue 1. P. 58-61. <https://doi.org/10.1159/000082711>
- [18] Singh I., Singh A., Mittal G. Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy: Is it Really Less Morbid? *Journal of Endourology*. 2008. Vol. 22. Issue 3. P. 427-434. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0269>
- [19] Yew J., Bellman G. Modified «tubeless» percutaneous nephrolithotomy using a tail-stent. *Urology*. 2003. Vol. 62. Issue 2. P. 346-349. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00461-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00461-8)
- [20] Shpall A. I., Parekh A. R., Bellman G. C. Modification of tubeless percutaneous nephrolithotomy: Anterograde stent with flank tether. *Urology*. 2006. Vol. 68. Issue 4. P. 880-882. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.037>
- [21] Randomized Trial Comparing Modified Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy with Tailed Stent with Percutaneous Nephrostomy with Small-Bore Tube / M. Choi et al. *Journal of Endourology*. 2006. Vol. 20. Issue 10. P. 766-770. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.766>
- [22] Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy in Patients with Previous Ipsilateral Open Renal Surgery: A Feasibility Study with Review of Literature / H. N. Shah, A. P. Mahajan, S. S. Hegde, M. Bansal. *Journal of Endourology*. 2008. Vol. 22. Issue 1. P. 19-24. <https://doi.org/10.1089/end.2006.0480>
- [23] A Randomized Comparison of Tubeless and Standard Percutaneous Nephrolithotomy / M. S. Agrawal et al. *Journal of Endourology*. 2008. Vol. 22. Issue 3. P. 439-442. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0118>
- [24] A Randomized Trial Evaluating Type of Nephrostomy Drainage after Percutaneous Nephrolithotomy: Small Bore v Tubeless / H. N. Shah et al. *Journal of Endourology*. 2008. Vol. 22. Issue 7. P. 1433-1440. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0350>
- [25] Effectiveness of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized study / M. O. Istanbuloglu et al. *International Urology and Nephrology*. 2009. Vol. 41. Issue 3. P. 541-545. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9517-6>
- [26] Бездренажна чрескожна нефроліторипсія. Наш перший опыт / А. І. Сагалевич і др. *Клінічна хірургія*. 2016. № 9. С. 43-46.
- [27] Treatment of ureterolithiasis with the use of percutaneous antegrade ureterolithotripsy / A. I. Sagalevich et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 107. № 2. С. 162-166. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.02.124838>

- [28] Technique of Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy with a Safety Suture Thread / A. Sahaleyvych et al. *Videourology*. 2020. Vol. 35. Issue 2. <http://doi.org/10.1089/vid.2020.0080>
- [29] Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: an update meta-analysis / Y. Xun et al. *BMC Urology*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 102. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0295-2>
- [30] Tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy for the treatment of renal and upper ureteral stones of ≥ 3 cm in diameter / Y. C. Lee et al. *Urological Science*. 2020. Vol. 31. Issue 2. P. 68-72. https://doi.org/10.4103/UROS.UROS.82_19
- [31] Comparison of standard- and mini-percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones / S. Khadgi, A. R. El-Nahas, M. El-Shazly, A. Al-Terki. *Arab Journal of Urology*. 2021. Vol. 19. Issue 2. P. 147-151. <https://doi.org/10.1080/2090598x.2021.1878670>
- [32] Fareed R., Shamim H., Agarwal B. K. Tubeless percutaneous nephrolithotomy (PCNL) as a standard treatment: observations from a tertiary care hospital. *International Journal of Surgery Science*. 2021. Vol. 5. Issue 1. Pt. E. P. 277-280. <https://doi.org/10.33545/surgery.2021.v5.i1e.623>
- [33] Hemostasis in Tubeless PCNL: Point of Technique / M. Aron, R. Goel, P. K. Kesarwani, N. P. Gupta. *Urologia Internationalis*. 2004. Vol. 73. Issue 3. P. 244-247. <https://doi.org/10.1159/000080835>
- [34] Cauterization of Access Tract for Nephrostomy Tube-Free Percutaneous Nephrolithotomy / Y. C. Jou et al. *Journal of Endourology*. 2004. Vol. 18. Issue 6. P. 547-549. <https://doi.org/10.1089/end.2004.18.547>
- [35] Mikhail A. A., Kaptein J. S., Bellman G. C. Use of fibrin glue in percutaneous nephrolithotomy. *Urology*. 2003. Vol. 61. Issue 5. P. 910-914. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00112-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00112-2)
- [36] Fibrin sealant enables tubeless percutaneous stone surgery / M. W. Noller, S. M. Baughman, A. F. Morey, B. K. Auge. *The Journal of Urology*. 2004. Vol. 172. Issue 1. P. 166-169. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000129211.71193.28>
- [37] Initial Experience with Hemostatic Fibrin Glue as Adjuvant during Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy / H. N. Shah et al. *Journal of Endourology*. 2006. Vol. 20. Issue 3. P. 194-198. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.194>
- [38] Die Verwendung von Gelatine-Thrombin-Matrix zum Verschluss des Arbeitskanals bei der nephrostomielosen minimal-invasiven perkutanen Nephrolitholapaxie / D. Schilling et al. *Der Urologe*. 2008. Vol. 47. Issue 5. P. 601-607. <https://doi.org/10.1007/s00120-008-1673-x>
- [39] Aghamir S. M., Khazaeli M. H., Meisami A. Use of Surgicel for Sealing Nephrostomy Tract after Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*. 2006. Vol. 20. Issue 5. P. 293-295. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.293>
- [40] Singh I., Saran R. N., Jain M. Does Sealing of the Tract with Absorbable Gelatin (Spongostan®) Facilitate Tubeless PCNL? A Prospective Study. *Journal of Endourology*. 2008. Vol. 22. Issue 11. P. 2485-2494. <https://doi.org/10.1089/end.2008.0321>
- [41] Erkoc M. Tubeless percutaneous nephrolithotomy versus standart nephrolithotomy in geriatric patients: Single surgeon experience. *Annals of Medical Research*. 2020. Vol. 27. Issue 4. P. 1168-1171. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2019.12.823>
- [42] Karami H., Gholamrezaie H. R. Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy in Selected Patients. *Journal of Endourology*. 2004. Vol. 18. Issue 5. P. 475-476. <https://doi.org/10.1089/0892779041271580>
- [43] Aghamir S. M., Hosseini S. R., Gooran S. Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*. 2004. Vol. 18. Issue 7. P. 647-648. <https://doi.org/10.1089/end.2004.18.647>
- [44] Tubeless and stentless percutaneous nephrolithotomy / V. Gupta et al. *BJU International*. 2005. Vol. 95. Issue 6. P. 905-906. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05432.x>
- [45] Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy / T. J. Crook et al. *Journal of Endourology*. 2008. Vol. 22. Issue 2. P. 267-272. <https://doi.org/10.1089/end.2006.0034>
- [46] Agrawal M. S., Agarwal M. Percutaneous nephrolithotomy: Large tube, small tube, tubeless, or totally tubeless? *Indian Journal of Urology*. 2013. Vol. 29. Issue 3. P. 219-224. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.117285>
- [47] Safety of tubeless or totally tubeless drainage and nephrostomy tube as a drainage following percutaneous nephrolithotomy: A comprehensive review / P. Tirtayasa, P. Yuri, P. Birowo, N. Rasyid. *Asian Journal of Surgery*. 2017. Vol. 40. Issue 6. P. 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.03.003>
- [48] Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials / J. Y. Lee et al. *BMC Urology*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 48. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0239-x>
- [49] Chen Z. J., Yan Y. J., Zhou J. J. Comparison of tubeless percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for kidney stones: A meta-analysis of randomized trials. *Asian Journal of Surgery*. 2020. Vol. 43. Issue 1. P. 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.01.016>
- [50] Bacteriuria and Colonization of Double-Pigtail Ureteral Stents: Long-Term Experience with 237 Patients / H. M. Farsi et al. *Journal of Endourology*. 1995. Vol. 9. Issue 6. P. 469-472. <https://doi.org/10.1089/end.1995.9.469>
- [51] Ilie V. G., Ilie V. I. Ureteric Stent Use – Part of the Solution and Part of the Problem. *Current Urology*. 2017. Vol. 11. Issue 3. P. 126-130. <https://doi.org/10.1159/000447206>
- [52] Comparison of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for kidney stones: a randomized, clinical trial / N. Moosanejad et al. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016. Vol. 49. Issue 4. P. e4878. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20154878>
- [53] «Tubeless» percutaneous surgery: a new advance in the technique of percutaneous renal surgery / J. Candela, R. Davidoff, J. Gerspach, G. C. Bellman. *Techniques in Urology*. 1997. Vol. 3. Issue 1. P. 6-11.
- [54] Totally Tubeless Versus Standard Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones: Analysis of Clinical Outcomes and Cost / S. W. Choi et al. *Journal of Endourology*. 2014. Vol. 28. Issue 12. P. 1487-1494. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0421>
- [55] Preliminary Study of Percutaneous Nephrolithotomy on an Ambulatory Basis / M. A. El-Tabey et al. *Current Urology*. 2013. Vol. 7. Issue 3. P. 117-121. <https://doi.org/10.1159/000356261>
- [56] Ambulatory percutaneous nephrolithotomy in Canada: A cost-reducing innovation / T. Krocak, K. T. Pace, S. Andonian, D. Beiko. *Canadian Urological Association Journal*. 2018. Vol. 12. Issue 12. <https://doi.org/10.5489/cuaj.5416>

References

- [1] Wong, M. Y. (2001). An update on percutaneous nephrolithotomy in the management of urinary calculi. *Current Opinion in Urology*, 11(4), 367-372. <https://doi.org/10.1097/00042307-200107000-00005>
- [2] Emiliani, E., Talso, M., Baghdadi, M., & Traxer, O. (2017). Renal parenchyma injury after percutaneous nephrolithotomy tract dilatations in pig and cadaveric kidney models. *Central European Journal of Urology*, 70(1), 69-75. <https://doi.org/10.5173/cej.2017.930>
- [3] Assimos, D., Krambeck, A., Miller, N. L., Monga, M., Murad, M. H., Nelson, C. P., Pace, K. T., Pais, V. M., Jr., Pearle, M. S., Preminger, G. M., Razvi, H., Shah, O., & Mattaga, B. R. (2016). Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *The Journal of Urology*, 196(4), 1161-1169. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.091>
- [4] Türk, C., Neisius, A., Petfik, A., Seitz, C., Skolarikos, A., Somani, B., Thomas, K., Gambaro, G., Davis, N. F., Donaldson, J. F., Lombardo, R., & Tzelves, L. (n.d.). *Urolithiasis*. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
- [5] Osther, P. J., Razvi, H., Liatsikos, E., Averch, T., Crisci, A., Garcia, J. L., Mandal, A., de la Rosette, J., & Croes PCNL Study Group. (2011). Percutaneous Nephrolithotomy Among Patients with Renal Anomalies: Patient Characteristics and Outcomes; a Subgroup Analysis of the Clinical Research Office of the Endourological Society Global Percutaneous Nephrolithotomy Study. *Journal of Endourology*, 25(10), 1627-1632. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0146>
- [6] Desai, M. R., Kukreja, R. A., Patel, S. H., & Bapat, S. D. (2004). Percutaneous Nephrolithotomy for Complex Pediatric Renal Calculus Disease. *Journal of Endourology*, 18(1), 23-27. <https://doi.org/10.1089/089277904322836613>
- [7] Paul, E. M., Marcovich, R., Lee, B. R., & Smith, A. D. (2003). Choosing the ideal nephrostomy tube. *BJU International*, 92(7), 672-677. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04454.x>
- [8] Fernström, I., & Johansson, B. (1976). Percutaneous Pyelolithotomy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 10(3), 257-259. <https://doi.org/10.1080/21681805.1976.11882084>
- [9] Castaneda-Zuniga, W., Formanek, A., Tadavarthy, M., Vlodaver, Z., Edwards, J., Zollikofer, C., & Amplatz, K. (1980). The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology*, 135(3), 565-571. <https://doi.org/10.1148/radiology.135.3.7384437>
- [10] Alken, P. (1985). The telescope dilators. *World Journal of Urology*, 3(1), 7-10. <https://doi.org/10.1007/bf00326880>
- [11] Grocela, J. A., & Dretler, S. P. (1997). Intracorporeal Lithotripsy. Instrumentation and Development. *Urologic Clinics of North America*, 24(1), 13-23. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70351-7](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70351-7)
- [12] Wickham, J. E. A., Miller, R. A., Kellett, M. J., & Payne, S. R. (1985). Percutaneous Nephrolithotomy: One Stage or Two? *Journal of Urology*, 134(3), Article 634. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47339-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47339-3)
- [13] Winfield, H. N., Weyman, P., & Clayman, R. V. (1986). Percutaneous Nephrostolithotomy: Complications of Premature Nephrostomy Tube Removal. *Journal of Urology*, 136(1, Pt. 1), 77-79. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)44733-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)44733-1)
- [14] Bellman, G. C., Davidoff, R., Candela, J., Gerspach, J., Kurtz, S., & Stout, L. (1997). Tubeless percutaneous renal surgery. *The Journal of Urology*, 157(5), 1578-1582.
- [15] Delnay, K. M., & Wake, R. W. (1998). Safety and efficacy of tubeless percutaneous nephrostolithotomy. *World Journal of Urology*, 16(6), 375-377. <https://doi.org/10.1007/s003450050084>

- [16] Limb, J., & Bellman, G. C. (2002). Tubeless percutaneous renal surgery: review of first 112 patients. *Urology*, 59(4), 527-531. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01627-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01627-2)
- [17] Gupta, N. P., Kesarwani, P., Goel, R., & Aron, M. (2005). Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. A Comparative Study with Standard Percutaneous Nephrolithotomy. *Urologia Internationalis*, 74(1), 58-61. <https://doi.org/10.1159/000082711>
- [18] Singh, I., Singh, A., & Mittal, G. (2008). Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy: Is it Really Less Morbid? *Journal of Endourology*, 22(3), 427-434. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0269>
- [19] Yew, J., & Bellman, G. (2003). Modified "tubeless" percutaneous nephrolithotomy using a tail-stent. *Urology*, 62(2), 346-349. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00461-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00461-8)
- [20] Shpall, A. I., Parekh, A. R., & Bellman, G. C. (2006). Modification of tubeless percutaneous nephrolithotomy: Anterograde stent with flank tether. *Urology*, 68(4), 880-882. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.037>
- [21] Choi, M., Brusky, J., Weaver, J., Amantia, M., & Bellman, G. C. (2006). Randomized Trial Comparing Modified Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy with Tailed Stent with Percutaneous Nephrostomy with Small-Bore Tube. *Journal of Endourology*, 20(10), 766-770. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.766>
- [22] Shah, H. N., Mahajan, A. P., Hegde, S. S., & Bansal, M. (2008). Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy in Patients with Previous Ipsilateral Open Renal Surgery: A Feasibility Study with Review of Literature. *Journal of Endourology*, 22(1), 19-24. <https://doi.org/10.1089/end.2006.0480>
- [23] Agrawal, M. S., Agrawal, M., Gupta, A., Bansal, S., Yadav, A., & Goyal, J. (2008). A Randomized Comparison of Tubeless and Standard Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*, 22(3), 439-442. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0118>
- [24] Shah, H. N., Sodha, H. S., Khandkar, A. A., Kharodawala, S., Hegde, S. S., & Bansal, M. B. (2008). A Randomized Trial Evaluating Type of Nephrostomy Drainage after Percutaneous Nephrolithotomy: Small Bore v Tubeless. *Journal of Endourology*, 22(7), 1433-1440. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0350>
- [25] Istanbuluoğlu, M. O., Öztürk, B., Gonen, M., Cicek, T., & Ozkardes, H. (2009). Effectiveness of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized study. *International Urology and Nephrology*, 41(3), 541-545. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9517-6>
- [26] Sagalevich, A. I., Vozianov, S. A., Juran, B. V., Kogut, V. V., Gayse-nyuk, F. Z., & Marinichenko, M. V. (2016). Bezdrenazhnaya chreskozhnaya nefrolitotripsiya. Nash perviy opyt [Drainless transcatheter nephrolithotripsy. Our first experience]. *Klinichna khiruriia*, (9), 43-46. [in Russian]
- [27] Sagalevich, A. I., Vozianov, O. S., Ozhojin, V. V., Dzhuran, B. V., Kogut, V. V., Gaysenyuk, F. Z., & Sergiychuk, R. V. (2018). Treatment of ureterolithiasis with the use of percutaneous antegrade ureterolithotripsy. *Zaporozhye medical journal*, 20(2), 162-166. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.02.124838>
- [28] Sahalevich, A., Korets, R., Sergiychuk, R., Ozhojin, V., Khrapchuk, A., & Vozianov, O. (2020). Technique of Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy with a Safety Suture Thread. *Videourology*, 35(2). <http://doi.org/10.1089/vid.2020.0080>
- [29] Xun, Y., Wang, Q., Hu, H., Lu, Y., Zhang, J., Qin, B., Geng, Y., & Wang, S. (2017). Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: an update meta-analysis. *BMC Urology*, 17(1), Article 102. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0295-2>
- [30] Lee, Y. C., Jou, Y. C., Cheng, M. C., Shen, C. H., & Lin, C. T. (2020). Tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy for the treatment of renal and upper ureteral stones of ≥ 3 cm in diameter. *Urological Science*, 31(2), 68-72. https://doi.org/10.4103/UROS.UROS_82_19
- [31] Khadgi, S., El-Nahas, A. R., El-Shazly, M., & Al-Terki, A. (2021). Comparison of standard- and mini-percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones. *Arab Journal of Urology*, 19(2), 147-151. <https://doi.org/10.1080/2090598x.2021.1878670>
- [32] Fareed, R., Shamim, H., & Agarwal, B. K. (2021). Tubeless percutaneous nephrolithotomy (PCNL) as a standard treatment: observations from a tertiary care hospital. *International Journal of Surgery Science*, 5(1, Pt. E), 277-280. <https://doi.org/10.33545/surgery.2021.v5.i1e.623>
- [33] Aron, M., Goel, R., Kesarwani, P. K., & Gupta, N. P. (2004). Hemostasis in Tubeless PCNL: Point of Technique. *Urologia Internationalis*, 73(3), 244-247. <https://doi.org/10.1159/000080835>
- [34] Jou, Y. C., Cheng, M. C., Sheen, J. H., Lin, C. T., & Chen, P. C. (2004). Cauterization of Access Tract for Nephrostomy Tube-Free Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*, 18(6), 547-549. <https://doi.org/10.1089/end.2004.18.547>
- [35] Mikhail, A. A., Kaptein, J. S., & Bellman, G. C. (2003). Use of fibrin glue in percutaneous nephrolithotomy. *Urology*, 61(5), 910-914. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00112-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00112-2)
- [36] Noller, M. W., Baughman, S. M., Morey, A. F., & Auge, B. K. (2004). Fibrin sealant enables tubeless percutaneous stone surgery. *The Journal of Urology*, 172(1), 166-169. <https://doi.org/10.1097/ju.0000129211.71193.28>
- [37] Shah, H. N., Kausik, V., Hedge, S., Shah, J. N., & Bansal, M. B. (2006). Initial Experience with Hemostatic Fibrin Glue as Adjuvant during Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*, 20(3), 194-198. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.194>
- [38] Schilling, D., Winter, B., Merseburger, A. S., Anastasiadis, A. G., Walcher, U., Stenzl, A., & Nagele, U. (2008). Die Verwendung von Gelatine-Thrombin-Matrix zum Verschluss des Arbeitskanals bei der nephrostomielosen minimal-invasiven perkutanen Nephrolithotomie. *Der Urologe*, 47(5), 601-607. <https://doi.org/10.1007/s00120-008-1673-x>
- [39] Aghamir, S. M., Khazaeli, M. H., & Meisami, A. (2006). Use of Surgicel for Sealing Nephrostomy Tract after Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*, 20(5), 293-295. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.293>
- [40] Singh, I., Saran, R. N., & Jain, M. (2008). Does Sealing of the Tract with Absorbable Gelatin (Spongostan®) Facilitate Tubeless PCNL? A Prospective Study. *Journal of Endourology*, 22(11), 2485-2494. <https://doi.org/10.1089/end.2008.0321>
- [41] Erkok, M. (2020). Tubeless percutaneous nephrolithotomy versus standard nephrolithotomy in geriatric patients: Single surgeon experience. *Annals of Medical Research*, 27(4), 1168-1171. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2019.12.823>
- [42] Karami, H., & Gholamrezaie, H. R. (2004). Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy in Selected Patients. *Journal of Endourology*, 18(5), 475-476. <https://doi.org/10.1089/0892779041271580>
- [43] Aghamir, S. M., Hosseini, S. R., & Gooran, S. (2004). Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*, 18(7), 647-648. <https://doi.org/10.1089/end.2004.18.647>
- [44] Gupta, V., Sadasukhi, T. C., Sharma, K. K., Yadav, R. G., & Mathur, R. (2005). Tubeless and stentless percutaneous nephrolithotomy. *BJU International*, 95(6), 905-906. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05432.x>
- [45] Crook, T. J., Lockyer, C. R., Keoghane, S. R., & Walmesley, B. H. (2008). Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy. *Journal of Endourology*, 22(2), 267-272. <https://doi.org/10.1089/end.2006.0034>
- [46] Agrawal, M. S., & Agarwal, M. (2013). Percutaneous nephrolithotomy: Large tube, small tube, tubeless, or totally tubeless? *Indian Journal of Urology*, 29(3), 219-224. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.117285>
- [47] Tirtayasa, P., Yuri, P., Birowo, P., & Rasyid, N. (2017). Safety of tubeless or totally tubeless drainage and nephrostomy tube as a drainage following percutaneous nephrolithotomy: A comprehensive review. *Asian Journal of Surgery*, 40(6), 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.03.003>
- [48] Lee, J. Y., Jeh, S. U., Kim, M. D., Kang, D. H., Kwon, J. K., Ham, W. S., Choi, Y. D., & Cho, K. S. (2017). Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *BMC Urology*, 17(1), Article 48. <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0239-x>
- [49] Chen, Z. J., Yan, Y. J., & Zhou, J. J. (2020). Comparison of tubeless percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for kidney stones: A meta-analysis of randomized trials. *Asian Journal of Surgery*, 43(1), 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.01.016>
- [50] Farsi, H. M., Mosli, H. A., Al-Zemaity, M. F., Bahnassy, A. A., & Alvarez, M. (1995). Bacteriuria and Colonization of Double-Pigtail Ureteral Stents: Long-Term Experience with 237 Patients. *Journal of Endourology*, 9(6), 469-472. <https://doi.org/10.1089/end.1995.9.469>
- [51] Ilie, V. G., & Ilie, V. I. (2017). Ureteric Stent Use – Part of the Solution and Part of the Problem. *Current Urology*, 11(3), 126-130. <https://doi.org/10.1159/000447206>
- [52] Moosanejad, N., Firoozian, A., Hashemi, S. A., Bahari, M., & Fazli, M. (2016). Comparison of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for kidney stones: a randomized, clinical trial. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(4), Article e4878. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20154878>
- [53] Candela, J., Davidoff, R., Gerspach, J., & Bellman, G. C. (1997). "Tubeless" percutaneous surgery: a new advance in the technique of percutaneous renal surgery. *Techniques in Urology*, 3(1), 6-11.
- [54] Choi, S. W., Kim, K. S., Kim, J. H., Park, Y. H., Bae, W. J., Hong, S. -H., Lee, J. Y., Kim, S. W., Hwang, T. -K., & Cho, H. J. (2014). Totally Tubeless Versus Standard Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones: Analysis of Clinical Outcomes and Cost. *Journal of Endourology*, 28(12), 1487-1494. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0421>
- [55] El-Tabey, M. A., Abd-Allah, O. A.-W., Ahmed, A. S., El-Barky, E. M., & Noureldin, Y. A.-S. (2013). Preliminary Study of Percutaneous Nephrolithotomy on an Ambulatory Basis. *Current Urology*, 7(3), 117-121. <https://doi.org/10.1159/000356261>
- [56] Krocak, T., Pace, K. T., Andonian, S., & Beiko, D. (2018). Ambulatory percutaneous nephrolithotomy in Canada: A cost-reducing innovation. *Canadian Urological Association Journal*, 12(12). <https://doi.org/10.5489/cuaj.5416>

Сучасні тенденції діагностико-лікувальної тактики в пацієнтів із защемленими вентральними грижами

Б. І. Слонєцький¹, М. І. Тутченко¹, І. В. Вербицький², В. О. Коцюбенко³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ³КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», Україна

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

Мета роботи – проаналізувати світові здобутки сучасної діагностико-лікувальної тактики в пацієнтів із защемленими вентральними грижами, а також окреслити перспективні напрями наукових досліджень.

В огляді літератури наведені сучасні тенденції та погляди щодо вибору окремих складових діагностичного комплексного підходу в пацієнтів із защемленими вентральними грижами, а також акцентована увага на різних принципах лікувальної тактики. Показана необхідність удосконалення методів дослідження органів черевної порожнини, передньої черевної стінки, грижового вмісту (поліпозиційна рентгеноскопія чи рентгенографія, ультразвукова діагностика (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)), обґрунтована перспективність алогерніопластики та відеолапароскопічних технологій у разі застосування комплексного підходу у виборі способу корекції чи реконструкції черевної стінки, враховуючи її стан, залежно від прогностичних факторів ризику післяопераційних ускладнень. Зіставлення окремих пріоритетів планової герніохірургії дало змогу визначити особливості надання ургентної допомоги пацієнтам із защемленими вентральними грижами, враховуючи фазність перебігу патологічного процесу, доступність і доцільність застосування різних синтетичних імплантів.

Аналіз відомостей наукової літератури дав змогу доволі критично проаналізувати сучасний стан ненатяжної алогерніопластики як основного фундаментального принципу сучасної ургентної хірургії вентральних гриж, а також визначити основні прагматичні напрями селективного підходу до вибору лікувальної тактики в пацієнтів в умовах інфікованої операційної рани.

Висновки. Ургентна хірургія защемлених вентральних гриж потребує адекватного та своєчасного забезпечення індивідуального та диференційованого підходів до визначення обсягу та способу хірургічного втручання. Вдосконалення методів прогнозування та профілактики ускладнень у пацієнтів із защемленими вентральними грижами розширить показання до застосування видів «ненатяжної» герніопластики.

Ключові слова:

защемлена вентральна грижа, герніопластика, імплант, лікувальна тактика.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 583-589

*E-mail: ukropodol@gmail.com

Current trends in diagnostic and treatment tactics in patients with strangulated ventral hernias

B. I. Slonetskyi, M. I. Tutchenko, I. V. Verbytskyi, V. O. Kotsiubenko

The aim of the work. To analyze the world achievements in modern diagnostic and treatment tactics in patients with strangulated ventral hernias, as well as to outline promising and pragmatic directions for further research.

The literature review presents current trends and views on the choice of individual components of the integrated diagnostic approach in patients with strangulated ventral hernias, and focuses on various principles of therapeutic tactics. The need to further improve the examination methods of abdominal organs, anterior abdominal wall, hernia contents (polypositional roentgenoscopy or roentgenography, ultrasound, CT, MRI) is emphasized and prospects of allohernioplasty and videolaparoscopic technologies with an integrated approach in choosing the method for correction or reconstruction of abdominal wall depending on the prognostic risk factors of postoperative complications are substantiated. Comparison of individual priorities of planned hernia surgery provided the opportunity to define the main directions in terms of urgent medical treatment features for patients with strangulated ventral hernias, taking into account a phasal nature of the pathological process and the availability and applicability of various synthetic implants.

The literature analysis allowed for enough critical evaluation of the current state of tension-free allohernioplasty – the main fundamental principle of modern urgent surgery for ventral hernias and determining the main pragmatic directions of a selective approach in choosing the therapeutic tactics for patients with infected surgical wound.

Conclusions. Urgent surgery of strangulated ventral hernias requires adequate and timely provision of individual and differentiated approaches in choosing the volume and method of surgery. Improvement of methods for predicting and preventing complications in patients with strangulated ventral hernias will expand the indications for the use of advanced types of tension-free hernioplasty.

Key words:

strangulated ventral hernia, herniorrhaphy, implant, treatment tactics.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 583-589

Современные тенденции диагностико-лечебной тактики у больных с ущемлёнными вентральными грыжами

Б. И. Слонетский, Н. И. Тутченко, И. В. Вербицкий, В. О. Коцюбенко

Цель работы – проанализировать мировые достижения современной диагностико-лечебной тактики у пациентов с ущемлёнными вентральными грыжами, а также наметить перспективные направления научных исследований.

Ключевые слова:

ущемлённая
вентральная
грыжа,
герниопластика,
имплант, лечебная
тактика.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 583-589

В обзоре научной литературы представлены современные тенденции и взгляды по выбору отдельных составляющих диагностического комплексного подхода у пациентов с ущемлёнными вентральными грыжами, а также акцентировано внимание на различных принципах лечебной тактики. Показана необходимость совершенствования методов исследования органов брюшной полости, передней брюшной стенки, грыжевого содержимого (полипозиционная рентгеноскопия или рентгенография, ультразвуковая диагностика (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), обоснована перспективность аллогерниопластики и видеолaparоскопических технологий при применении комплексного подхода в выборе способа коррекции или реконструкции брюшной стенки с учётом её состояния в зависимости от прогностических факторов риска послеоперационных осложнений.

Сопоставление отдельных приоритетов плановой герниохирургии позволило определить основные особенности предоставления ургентной помощи больным с ущемлёнными вентральными грыжами, учитывая фазность течения патологического процесса, доступность и целесообразность применения различных синтетических имплантов.

Анализ данных научной литературы позволил достаточно критически проанализировать современное состояние ненапряжной аллогерниопластики как основного фундаментального принципа современной ургентной хирургии вентральных грыж, а также определить основные прагматические направления селективного подхода к выбору лечебной тактики у пациентов в условиях инфицированной операционной раны.

Выводы. Ургентная хирургия ущемлённых вентральных грыж требует адекватного и своевременного обеспечения индивидуального и дифференцированного подхода к выбору объёма и способа хирургического вмешательства. Совершенствование методов прогнозирования и профилактики осложнений у пациентов с ущемлёнными вентральными грыжами расширит показания к применению видов «ненапряжной» герниопластики.

Хірургія защемлених вентральних гриж, особливо при суттєвих дефектах передньої черевної стінки чи пізній госпіталізації, – актуальна проблема ургентної хірургії органів черевної порожнини, котра потребує вдосконалення діагностики та лікувальної тактики. Одне з важливих завдань сучасної невідкладної герніохірургії – впровадження нових методів діагностики органів черевної порожнини, черевної стінки, грижового мішка, а також оптимізація способів аллогерніопластики та лапароскопічних технологій для зниження кількості рецидивів у пацієнтів із защемленими грижами передньої черевної стінки. У комплексі це підтверджує актуальність невідкладної абдомінальної хірургії та стимулює пошук і розроблення нових методів профілактики післяопераційних ускладнень, вибору раціональної передопераційної підготовки, визначення оптимального обсягу хірургічного втручання, вироблення алгоритму післяопераційного ведення пацієнта, враховуючи його соматичний статус [1,2].

Нині суттєво змінена структура госпіталізації пацієнтів із защемленими вентральними грижами, адже в середині минулого століття більшість хворих (57,3 %) оперували з приводу защемленої пахвинної грижі, а защемлену післяопераційну грижу виявляли в кожного дванадцятого (8,8 %) пацієнта. На початку ХХІ століття кількість оперованих пацієнтів із защемленими вентральними та післяопераційними грижами зросла до 35,0–38,1 %. Зберігаються високі показники післяопераційних ускладнень, що нерідко становлять від 27 % до 42 %, порівняно з плановими операціями летальність при хірургічному лікуванні грижі відрізняється навіть у рази [1].

Серед причин незадовільних результатів лікування защемлених вентральних гриж розрізняють [2,8,17]:

1) вік хворих і наявність супутніх захворювань, що зумовлюють високу післяопераційну летальність при защемлених вентральних грижах: 1,5–8,0 % у пацієнтів віком до 60 років, 10–30 % в осіб похилого та старечого віку;

2) пізня госпіталізація у стаціонар – летальність у разі виконання втручання в перші 6 годин після защемлення становить 1,1–2,8 %, а через 24 години – 8,2–16,0 %;

3) защемлення порожнистого органа (16–21 %), що призводить до гострої кишкової непрохідності, а в низці випадків – до некрозу ділянки кишки (12–18 %) із розвитком перитоніту, що обтяжує стан хворого й обмежує вибір способу герніопластики;

4) внутрішньочеревна гіпертензія, що є однією з причин розвитку синдрому поліорганної недостатності у хворих із защемленими вентральними грижами;

5) великі та гігантські розміри грижового дефекту в коморбідно складних хворих.

Провідний чинник діагностики защемленої вентральної грижі – клінічна картина, але в пацієнтів з ожирінням III–IV ступеня з багатокамерними грижами, які не можна вправити, клінічна картина защемлення не завжди переконлива, що часто стає причиною пізньої госпіталізації та затримки хірургічного втручання, а також змушує вживати додаткових діагностичних заходів для уточнення діагнозу й визначення показань до екстреної операції [2]. Доцільно ширше застосовувати променеву діагностику (поліпозиційна рентгеноскопія, рентгенографія органів черевної порожнини), сонографію органів черевної порожнини та грижового вип'ячування, комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) [2].

Mnari W. et al. обґрунтовують необхідність застосування комп'ютерної томографії в пацієнтів із багатокамерними вентральними грижами та гострими болями в черевній порожнині. Це дає змогу скоротити термін передопераційної підготовки та здійснити патогенетично обґрунтовану диференційну діагностику в пацієнтів із високим ризиком хірургічного втручання, адекватно оцінити елементи грижового вип'ячування та дегенеративні зміни м'язово-апоневротичних структур передньої черевної стінки, але у практичній герніології КТ застосовують доволі обмежено, що пов'язано з її відносною економічною доцільністю, істотними обмеженнями та організаційними труднощами використання в ургентній герніології [3].

Лікування пацієнтів із розіщемленими грижами черева переконує в доцільності для діагностики особливостей перебігу захворювання та можливих ускладнень поряд із клініко-лабораторними методами дослідження

ширше застосовувати УЗД та ендовідеохірургічні, що оптимізує хірургічну тактику, зменшує частоту ускладнень і летальних випадків, особливо у хворих із високим операційним ризиком. Tebala G. D. et al. наводять власний досвід застосування герніоскопії у 8 пацієнтів із розіщемленими вентральними грижами, в 4 із них хірургічне втручання завершили алогерніопластиком, в інших хворих операцію завершили через лапаротомний доступ [4].

Прогресування лікувальної тактики щодо вибору методу та способу хірургічного втручання в пацієнтів із защемленими вентральними грижами нерозривно пов'язане зі здобутками планової герніохірургії, де намагаються віддавати перевагу самофіксувальним сіткам. Так, E. Axman et al. виконали порівняльний аналіз застосування в 1803 пацієнтів самофіксувальної та в 16 567 осіб легкої сітки під час лікування пахвинних гриж. Встановили відсутність вірогідної різниці через рік щодо хронічного болю, рецидиву захворювання, але зафіксували скорочення терміну хірургічного втручання майже вдвічі [5]. Schneeberger S. J. et al. навели результати застосування самофіксувальної сітки у 88 пацієнтів із вентральними грижами, у 14 (15,9 %) пацієнтів виявили післяопераційні ускладнення (2 особи потребували стаціонарного лікування), у 3 пацієнтів розвинувся рецидив. На думку авторів, необхідні нові дослідження для оптимізації показань до застосування самофіксувальної сітки в ургентних умовах [6]. Nore W. W. et al. навели результати ретроспективного порівняльного аналізу хірургічного лікування гриж у 402 осіб із фіксацією сітки нерозсмоктувальними швами і 402 пацієнтів із фіксацією розсмоктувальними швами. Не виявили суттєвої різниці за частотою рецидивів грижі, ранових ускладнень хірургічного втручання, вираженості хронічного болю та показників якості життя в ранньому післяопераційному періоді [7].

Аналіз 21 рандомізованого контрольованого дослідження тривалістю від 3 до 60 місяців щодо хірургічного лікування пахвинної грижі за Ліхтенштейном, в якому брали участь 4 576 пацієнтів, із застосуванням легкої (≤ 50 г/м²) сітки та 2 557 важкої (> 70 г/м²) сітки дав змогу W. J. Bakker et al. підтвердити відсутність вірогідної різниці щодо рецидиву, але спостерігали суттєве зменшення вираженості хронічного болю і відчуття стороннього тіла у разі використання легкої сітки [8]. Метааналіз 22 центрів, що охоплював 3 716 пацієнтів із пахвинними грижами, яким виконали алогерніопластику за способом Ліхтенштейна, із застосуванням сітчастої поліпропіленової пробки MPR і поліпропіленової системи PHS, дав змогу K. Ran et al. встановити, що в разі застосування способу Ліхтенштейна порівняно з двома іншими варіантами відбувалося вірогідне збільшення кількості рецидивів, хронічного болю та ранових ускладнень [9].

Абальян А. К. і співавт. довели ефективність технології сепарації компонентів передньої черевної стінки під час лікування 327 пацієнтів із післяопераційними вентральними грижами (ПОВГ). Автори рекомендують здійснювати пластику передньої черевної стінки сітчастим ендопротезом у модифікації sublay, коли ширина грижових воріт W1 і рівень внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) до 15 мм рт. ст., і застосовувати техніку розділення анатомічних компонентів черевної стінки з пластиком сітчастим ендопротезом при ширині грижових

воріт W2–W3 і рівні внутрішньочеревного тиску понад 15 мм рт. ст. Якщо звести краї апоневроза без підвищення ВЧТ не можливо, треба застосувати Sublay bridge з використанням другої сітки [10].

П'ятночка В. І., аналізуючи результати хірургічного лікування хворих на ПОВГ за умов коморбідності, визначив: 60 % пацієнтів працездатного віку, рецидиви становлять 4,3–46,0 %, а при великих і гігантських ПОВГ – 80 % з летальністю 12–21 % у хворих старшої вікової групи. У пацієнтів із морбідним ожирінням ризик виникнення ПОВГ після і лапаротомних, і лапароскопічних операційних втручань підвищується у 3–4 рази і становить 28–45 % [11].

Деговцов С. М. і співавт. проаналізували результати хірургічного лікування хворих із великими ПОВГ із застосуванням сітчастих імплантів (onlay – 19 (17,6 %), sublay – 49 (45,4 %), intraperitoneal onlay mesh (IPOM) – 30 (27,8 %) пацієнтів). Виявили, що ранові ускладнення виникли у 23 (21,3 %) хворих: у 16 (14,8 %) пацієнтів – серома, в 1 (0,9 %) – гематома, у 3 (2,7 %) – тривала серозна ексудація, у 2 (1,8 %) – некроз країв рани в поєднанні з серомою, в 1 (0,9 %) – інфільтрат після операційної рани [12].

Perez A. J. et al. виконали ретроспективний загальнонаціональний аналіз результатів хірургічного лікування 36 575 пацієнтів із відкритою алогерніопластиком з приводу пахвинної грижі та 5 282 пацієнтів із лапароскопічною алогерніопластиком. З'ясували, що лапароскопічне втручання зменшує кількість післяопераційних ранових ускладнень у 0,64 раза, нагноєння рани 0,34 раза, кровотечу в 0,72 раза, виникнення гострої серцевої недостатності в 0,72 раза, ниркової недостатності в 0,54 раза, дихальної недостатності в 0,70 раза, післяопераційної летальності в 0,27 раза, лапароскопічний підхід скоротив тривалість перебування на 1,28 дня зі зменшенням лікарняних витрат на 2400 доларів [13].

Іванов Ю. В. і співавт. виконали ретроспективний аналіз безпосередніх і віддалених результатів хірургічного лікування 140 пацієнтів із ПОВГ (лапароскопічна герніопластика за методом «ірот» – 63 зворих, відкрита герніопластика за методом «onlay» і «inlay» – 73). Виявили, що використання методики «ірот» дало змогу вірогідно знизити кількість післяопераційних ускладнень (у 3,7 раза), тривалість госпіталізації (з $9,8 \pm 1,3$ доби до $5,4 \pm 0,7$ доби) та зменшити кількість рецидивів (із 8,2 % до 3,0 %) [1].

Öberg S. et al. ретроспективно проаналізували та зіставили результати хірургічного лікування рецидивних пахвинних гриж після застосування способу Ліхтенштейна у 196 пацієнтів і лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної алогерніопластики в 777 пацієнтів. Визначили суттєві переваги лапароскопічних технологій, оцінивши не тільки ранові ускладнення чи рецидиви захворювання, але і якість післяопераційної реабілітації [14]. Kotaška K. et al. навели рідкісний випадок ускладнення внаслідок застосування хірургічного клею поліціанокрилату у 60-річного чоловіка для фіксації сітки під час виконання лапароскопічної пахвинної герніопластики. Автори спостерігали його інстиляцію в сечовий міхур і виникнення конкременту, котрий вдалося видалити через 4 місяці після операції за допомогою цистоскопічної лазерної літотрипсії [15].

Особливого значення останнім часом набули роботизовані операції в пацієнтів із вентральними грижами. Так, D. S. Edelman наводить позитивні результати хірургічного лікування роботизованих трансабдомінальних передчеревинних (TAPP) алогерніопластик пахвинних гриж у 420 пацієнтів. Показники хворих аналізували через 2, 8 і 16 тижнів після операції, встановили безпечність та ефективність роботизованого підходу без збільшення кількості післяопераційних ускладнень при адекватній хірургічній техніці (крива навчання становить майже 50 пацієнтів) за умови подовження тривалості самого хірургічного втручання [16]. Saito T. et al., ґрунтуючись на результатах 388 роботизованих (система да Вінчі) лапароскопічних втручань у пацієнтів із пахвинними грижами (r-TAPP), запропонували пріоритетний протокол для запобігання виникненню ускладнень, котрі з'являлися під час хірургічного втручання (27 ускладнень у 20 пацієнтів: 13 однібочних і 7 двобічних) [17]. На особливості технічного застосування роботизованих операцій вказують O. A. Olavaglia et al., які опублікували результати багаточентрового рандомізованого контрольованого дослідження щодо зіставлення наслідків роботизованого лікування вентральної грижі у 65 пацієнтів і лапароскопічного у 59 пацієнтів. Автори не виявили суттєві клінічні розбіжності, але під час виконання роботизованого хірургічного втручання відбувалося суттєве подовження тривалості операції (1,23 раза) та збільшення її вартості внаслідок дорожчого обслуговування технологічного процесу (1,38 раза) [18].

Герніолапаротомію виконують, зважаючи на розміри грижового дефекту черевної стінки та стан навколишніх тканин, бо від цього залежить вибір пластики грижових воріт. З-поміж методів пластики черевної стінки защемлених вентральних гриж розрізняють аутопластику (фасціальну-апоневротичну, м'язово-апоневротичну), тобто місцевими тканинами – «натяжна пластика»; алопластику з різними імплантатами – «ненатяжна пластика»; комбіновану аутоалопластику. Робоча група EHS запропонувала до розгляду єдину термінологію, виділивши такі позиції розміщення сітки: «onlay», «inlay», «sublay» та intraperitoneal onlay mesh (IPOM) [19].

Pandey H. et al. наводять позитивні результати використання поліпропіленової сітки у 12 із 30 хворих із защемленою вентральною грижею, яким виконали резекцію тонкої кишки, а у 18 пацієнтів (у зв'язку зі збереженням життєздатності кишки) обмежились алогерніопластиком. Виявили ранові ускладнення у 8 (26,67 %) хворих (усунули консервативно), рецидив захворювання розвинувся у 2 (6,7 %) пацієнтів [20].

Проаналізувавши результати лікування 113 хворих із защемленими ПОВГ, що ускладнені гострою кишковою непрохідністю, низка авторів пропонують при малих і середніх защемлених ПОВГ застосовувати ненатяжну герніопластику «inlay», при великих і гігантських грижах – спосіб «sublay», а за відсутності чи невиразності великого чепця – inlay + sublay [21,23].

Подолужний В. І. і співавтор наводять результати хірургічного лікування 388 пацієнтів із защемленими грижами: у 203 (52 %) виконана герніопластика сітчастим протезом, зокрема на тлі некрозу грижового вмісту, ранова інфекція розвинулася у 2,5 % випадків і зажи-

вала вторинним натягом без видалення протезів. Серед оперованих пацієнтів переважали хворі з пахвинними (26,8 %), пупковими (28,6%) та післяопераційними (25 %) грижами, а кількість пацієнтів із 2006 до 2016 р. збільшилась на 16,6 % [22].

У сучасній ургентній хірургії защемлених вентральних гриж усе більшої популярності набувають лапароскопічні способи оперативного лікування, оскільки вони сприяють зменшенню кількості інфекційних ранових ускладнень, скорочують термін перебування пацієнта у стаціонарі, але нерідко збільшують тривалість операції [23].

І хоч першу лапароскопічну операцію з приводу вентральної грижі виконали в кінці минулого століття, нині вже важко не помічати переваги технологічного пріоритету: менша кількість ускладнень, кращий перебіг репаративного процесу, легший перебіг післяопераційного періоду, рання реабілітація хворих. Крім того, важливий аргумент для виконання лапароскопічного втручання – можливість видалення кількох гриж різних локалізацій чи обґрунтованого розширення обсягу операції (за необхідності) на органах черевної порожнини, безумовно, за умови обґрунтованого та чіткого дотримання показань і враховуючи індивідуальні резерви і можливості хворого під час ургентного хірургічного втручання [23,24].

Результати обстеження, лікування 76 пацієнтів із защемленими пахвинними грижами, за даними Ш. І. Каримова та співавтор, показали: лапароскопія забезпечує хорошу візуалізацію пахвинних ділянок, дає можливість оцінити життєздатність защемлених органів, а операцією вибору може бути трансабдомінальна преперитонеальна пластика [24].

Досвід Б. В. Сігуа та співавтор, що ґрунтується на результатах діагностики та лікування 136 пацієнтів із защемленими пахвинними грижами, свідчить про необхідність застосування комплексного діагностичного підходу, котрий передбачає використання УЗД, спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), діагностичної лапароскопії, а коли тривалість защемлення не перевищує 8 год за умови збереження життєздатності защемленого органа, треба здійснювати трансабдомінальну алогерніопластику чи операцію Ліхтенштейна [25].

Воровський О. О. і співавтор наводять результати хірургічного лікування 118 (5,3 %) осіб із защемленою грижею, застосувавши поліпропіленовий імплантат: у 92 (69,0 %) хворих «відкритим» способом, 32 (27,1 %) пацієнтів, яким виконали лапароскопічну алогерніопластику, 26 (31,0 %) випадків аутопластики. У післяопераційному періоді у групі з «відкритим» способом виникли ускладнення: серома – у 12 (14,3 %), нагноєння рани – у 5 (6,0 %), евісцерація – в 1 (1,2 %), летальний наслідок – у 2 (2,4 %) хворих від прогресування перитоніту. У разі виконання лапароскопічних втручань в 1 (1,2 %) хворого була кровотеча з нижньої епігастральної артерії, в 1 (1,2 %) пацієнта – інтраопераційне пошкодження тонкої кишки [26].

Kafadar M. T., Gök M. A. описують власний досвід позитивного лікування 45-річної пацієнтки із защемленою стегною грижею за допомогою лапароскопічного трансабдомінального преперитонеального методу, що може бути методом вибору за умови обґрунтованого

комплексного оцінювання коморбідного стану пацієнта та адекватного анестезіологічного забезпечення [27].

Joe C. et al. також наводять рідкісний випадок. У 70-річної жінки лапароскопічно верифікували Ріхтерівське защемлення кишки при вентральній грижі. Здійснили лапароскопічну асистовану резекцію защемленої тонкої кишки та аутогерніопластику у зв'язку з істотною контамінацією ділянки герніопластики [28].

На нашу думку, протипоказаннями до лапароскопічних операцій при защемлених вентральних грижах можуть бути рівень ВЧТ понад 10–12 мм рт. ст., вираженість спайкового процесу в черевній порожнині, ризик оперативного втручання понад 2 бали за ASA; гастроінтестинальна недостатність за Лозанською шкалою (понад 6 балів); наявність поліорганної недостатності за шкалою MODS (понад 5 балів).

Leuchter M. et al., аналізуючи імовірність того, що 80-річна людина стане 100-річною, проаналізували результати лікування у відділенні хірургії університетської клініки (ФРН) 310 пацієнтів із пахвинними грижами. Зробили висновок щодо оцінювання його ефективності: крім кількісних критеріїв перебігу післяопераційного періоду треба ширше застосовувати критерії якості життя пацієнтів у післяопераційному періоді, як-от візуальної аналогової шкали VAS і QoL з анкетуванням EQ-5D [29].

Рандомізоване дослідження розміщення імплантата в пацієнтів, які оперовані з приводу защемлених вентральних гриж, при зміні положення і виконання різноманітних вправ дало можливість I. Lubowiecka et al. зробити висновок: фізіологічний рух живота людини треба вважати дуже важливим фактором деформації сітки, і слід враховувати під час її фіксації в хірургічній практиці для зменшення частоти рецидивів грижі, післяопераційного болю, відчуття чужорідного матеріалу, а також потрібно продовжувати дослідження щодо механічно сумісної сітки з червоню стінкою людини [30].

Трансформація ментальності людства в умовах пандемії COVID-19 зумовлює актуальність розроблення хірургічних стратегій під час лікування ургентних пацієнтів із гострими захворюваннями органів черевної порожнини, враховуючи перебіг інфекції COVID-19, в комплексному лікуванні потребує концентрації особливої уваги на значенні окремих складових для запобігання чи зменшення кількості післяопераційних ускладнень і системної поліорганної недостатності [31].

Висновки

1. Сучасні тенденції діагностико-лікувальної тактики у пацієнтів із защемленими вентральними грижами свідчать про необхідність поліпшення оперативно-технічних прийомів «ненатяжної» герніопластики із застосуванням синтетичних сітчастих імплантатів і сучасних методів прогнозування, профілактики післяопераційних ускладнень, а також розширенням показань до застосування лапароскопічних операцій.

2. Лікувальна тактика ведення пацієнтів із защемленими вентральними грижами визначена, але не до кінця з'ясовані можливості імплантації протезів в умовах гострого та хронічного інфікування, що є в пацієнтів із защемленими вентральними грижами, та потребує вдосконалення методів інтраопераційного впливу на

вогнища хронічної інфекції в ділянці імплантації протеза, профілактики й лікування специфічних ранових ускладнень.

3. Необхідні дослідження, спрямовані на розроблення індивідуального й диференційованого підходів щодо вибору обсягу та способу хірургічного втручання, а також сучасних методів прогнозування, профілактики післяопераційних ускладнень і поліпшення оперативно-технічних прийомів «ненатяжної» герніопластики із застосуванням синтетичних сітчастих імплантатів при защемлених вентральних грижах завдяки ширшому використанню УЗД, КТ, МРТ для моніторингу перебігу репаративного процесу.

Перспективи подальших досліджень полягає в розробленні індивідуального та диференційованого підходів до вибору обсягу та способу хірургічного втручання у хворих із защемленими вентральними грижами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 20.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 07.04.2021

Відомості про авторів:

Слонєцький Б. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2049-5894](https://orcid.org/0000-0002-2049-5894)

Тутченко М. І., д-р мед. наук, зав. каф. хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-5050-6494](https://orcid.org/0000-0002-5050-6494)

Вербицький І. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини невідкладних станів, Національний університет охорони здоров'я України імені П. А. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3388-5012](https://orcid.org/0000-0003-3388-5012)

Коцюбенко В. О., лікар-хірург, КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», Україна.

Information about authors:

Slonetskyi B. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Surgery Department of the Dental Faculty, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Tutchenko M. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Surgery Department of the Dental Faculty, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Verbytskyi I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Kotsiubenko V. O., MD, Surgeon, Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Слонєцький Б. І., д-р мед. наук, професор каф. хирургии стоматологического факультета, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Тутченко М. И., д-р мед. наук, зав. каф. хирургии стоматологического факультета, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Вербицкий И. В., канд. мед. наук, доцент каф. неотложных состояний, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. А. Шупика, г. Киев.

Коцюбенко В. О., врач-хирург, КНП «Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Украина.

Список літератури

- [1] Лапароскопическая аллогериопластика послеоперационных вентральных грыж / Ю. В. Иванов, Д. Н. Панченков, А. А. Терехин, О. Р. Шабловский. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017. Т. 10. № 1. С. 10-20. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-1-10-20>
- [2] Hernie inguino-fémorale chez les femmes : spécificités de prise en charge / A. Legros-Lefevre et al. *Revue medicale suisse*. 2020. Vol. 16. Issue 699. P. 1305-1309.
- [3] Strangulated obturator hernia: a case report with literature review / W. Mnari et al. *Pan African Medical Journal*. 2019. Vol. 26. P. 144. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.144.14846>
- [4] Tebala G. D., Yee J., Kola-Adejumo A. Laparohernioscopic right colectomy for bowel ischaemia within a strangulated inguinal hernia. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2019. Vol. 101. Issue 5. P. e125-e127. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0043>
- [5] Chronic pain and risk for reoperation for recurrence after inguinal hernia repair using self-gripping mesh / E. Axman, H. Holmberg, P. Nordin, H. Nilsson. *Surgery*. 2020. Vol. 167. Issue 3. P. 609-613. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.11.011>
- [6] Schneeberger S. J., Kraft C. T., Janis J. E. No-Touch Technique of Mesh Placement in Ventral Hernia Repair: Minimizing Postoperative Mesh Infections. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020. Vol. 145. Issue 5. P. 1288-1291. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006767>
- [7] Textbook of Hernia / eds. W. W. Hope, W. S. Cobb, G. L. Adrales. Springer International Publishing, 2017. 418 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43045-4>
- [8] Lightweight mesh is recommended in open inguinal (Lichtenstein) hernia repair: A systematic review and meta-analysis / W. J. Bakker, T. J. Aufenacker, J. S. Boschman, J. Burgmans. *Surgery*. 2020. Vol. 167. Issue 3. P. 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.021>
- [9] Ran K., Wang X., Zhao Y. Open tensionless repair techniques for inguinal hernia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hernia*. 2020. Vol. 24. Issue 4. P. 733-745. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02106-4>
- [10] Наш опыт лечения послеоперационных вентральных грыж / А. К. Абалян и др. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019. Т. 14. № 1.1. С. 19-21. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14039>
- [11] Пятючка В. І. Неверішені питання хірургічного лікування хворих на післяопераційну вентральну грижу за умов коморбідності. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 1. С. 11-15. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.1.7348>
- [12] Результаты хирургического лечения больных с большими и сложными послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в условиях многопрофильного стационара / Е. Н. Деговцов, П. В. Колядко, В. П. Колядко, А. В. Сатинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17. № 3. С. 35-44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-35-44>
- [13] Nationwide Analysis of Inpatient Laparoscopic Versus Open Inguinal Hernia Repair / A. J. Perez et al. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2020. Vol. 30. Issue 3. P. 292-298. <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0656>
- [14] Chronic pain after reoperation of an inguinal hernia with Lichtenstein or laparoscopic repair following a primary Lichtenstein repair: A nationwide questionnaire study / S. Öberg et al. *Surgical Endoscopy*. 2020. Vol. 34. Issue 2. P. 946-953. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06853-4>
- [15] Polycyanoacrylate (super glue) as bladder concretion in a patient after bilateral inguinal hernioplasty / K. Kotaška, M. Polák, A. Brisuda, R. Průša. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2020. Vol. 57. Issue 4. P. 328-331. <https://doi.org/10.1177/0004563220916758>
- [16] Edelman D. S. Robotic Inguinal Hernia Repair. *Surgical Technology International*. 2020. Vol. 36. P. 99-104.
- [17] Preliminary results of robotic inguinal hernia repair following its introduction in a single-center trial / T. Saito et al. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020. Vol. 4. Issue 4. P. 441-447. <https://doi.org/10.1002/ags3.12341>
- [18] Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: multicenter, blinded randomized controlled trial / O. A. Olavarria et al. 2020. *BMJ*. Vol. 370. P. m2457. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2457>
- [19] Voeller G. Comment to: What is the evidence for the use of biologic or biosynthetic meshes in abdominal wall reconstruction. F. Köckerling, N. N. Alam, S. A. Antoniou, I. R. Daniels, F. Famiglietti, R. H. Fortelny, M. M. Heiss, F. Kallinowski, I. Kyle-Leinhase, F. Mayer, M. Miserez, A. Montgomery, S. Morales-Conde, F. Muysoms, S. K. Narang, A. Petter-Puchner, W. Reinhold, H. Scheuerlein, M. Smietanski, B. Stechemesser, C. Strey, G. Woeste, N. J. Smart. *Hernia*. 2018. Vol. 22. Issue 2. P. 271-272. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1736-x>
- [20] Use of polypropylene mesh in contaminated and dirty strangulated hernias: short-term results / H. Pandey et al. *Hernia*. 2018. Vol. 22. Issue 6. P. 1045-1050. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1811-3>
- [21] Хирургическая тактика при ущемлённых послеоперационных вентральных грыжах, осложнённых кишечной непроходимостью / М. М. Миннуллин, Д. М. Красильников, И. В. Зайнуллин, А. П. Толпиков. *Инновационные технологии в медицине*. 2016. Т. 1. № 4. С. 130-133.
- [22] Характеристика динамики объёмов и структуры хирургического лечения больных с ущемлёнными грыжами живота / В. И. Подолужный, О. В. Шабалина, О. В. Ооржак, С. М. Лесников. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017. № 3. С. 38-42. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-38-42>
- [23] Surgery for chronic mesh infection occurred 10 years after sacrectomy – Mesh resection and mesenteric leaf repair: A case report / M. Koyama et al. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017. Vol. 30. P. 215-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.10.057>
- [24] Возможности видеолaparоскопии в диагностике и лечении паховых грыж в экстренной хирургии / Ш. И. Каримов и др. *Вестник экстренной медицины*. 2017. Т. 11. № 3. С. 34-37.
- [25] Пути улучшения результатов лечения пациентов с ущемленными паховыми грыжами / Б. В. Сигуа и др. *Вестник хирургии*. 2017. Т. 176. № 4. С. 83-86. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-4-83-86>
- [26] Лапароскопична герніопластика у лікуванні защемлених гриж у хворих похилого та старечого віку / О. О. Воровський, В. О. Шапринський, Д. А. Яцков, Н. Н. Закі. *Шпитальна хірургія. Журнал імені П. Я. Ковальчука*. 2016. № 2. С. 81-84. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.2.6419>
- [27] Kafadar M. T., Gök M. A. Laparoscopic transabdominal preperitoneal repair of strangulated femoral hernia: Superiority of an unusual emergency surgical approach due to a case. *Annals of Medicine and Surgery*. 2018. Vol. 36. P. 110-112. <https://doi.org/10.1016/j.amso.2018.10.014>
- [28] Joe C., Gowda V., Koganti S. Laparoscopic assisted repair of strangulated obturator hernia – Way to go. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2019. Vol. 61. P. 246-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.07.029>
- [29] Leuchter M., Klar E., Philipp M. Die demografische Perspektive auf maßgeschneiderte Therapieansätze: Eine Analyse der Lebensqualität am Beispiel der Leistenhernie. *Der Chirurg*. 2020. Vol. 91. Issue 1. P. 60-66. <https://doi.org/10.1007/s00104-019-01049-x>
- [30] In vivo performance of intraperitoneal onlay mesh after ventral hernia repair / I. Lubowiecka et al. *Clinical Biomechanics*. 2020. Vol. 78. P. 105076. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2020.105076>
- [31] Strategies for follow up after hernia surgery during COVID 19 Pandemia / R. Scaravonati et al. *International Journal of Surgery*. 2020. Vol. 79. P. 103-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.05.051>

References

- [1] Ivanov, Y. V., Terekhin, A. A., Shablovsky, O. R., & Panchenkov, D. N. (2017). Laparoskopicheskaya allogerioplastika posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [Allohermioplasty Laparoscopic Postoperative Ventral Hernias]. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*, 10(1), 10-20. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-1-10-20> [in Russian].
- [2] Legros-Lefevre, A., Clair, C., Schwarz, J., Schäfer, M., Demartines, N., & Mantziari, S. (2020). Hernie inguino-fémorale chez les femmes : spécificités de prise en charge [Groin hernia in female patients: sex-specific management]. *Revue medicale suisse*, 16(699), 1305-1309.
- [3] Mnari, W., Hmida, B., Maatouk, M., Zrig, A., & Golli, M. (2019). Strangulated obturator hernia: a case report with literature review. *Pan African Medical Journal*, 32, Article 144. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.144.14846>
- [4] Tebala, G. D., Yee, J., & Kola-Adejumo, A. (2019). Laparohernioscopic right colectomy for bowel ischaemia within a strangulated inguinal hernia. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 101(5), e125-e127. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0043>
- [5] Axman, E., Holmberg, H., Nordin, P., & Nilsson, H. (2020). Chronic pain and risk for reoperation for recurrence after inguinal hernia repair using self-gripping mesh. *Surgery*, 167(3), 609-613. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.11.011>
- [6] Schneeberger, S. J., Kraft, C. T., & Janis, J. E. (2020). No-Touch Technique of Mesh Placement in Ventral Hernia Repair: Minimizing Postoperative Mesh Infections. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 145(5), 1288-1291. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000006767>
- [7] Hope, W. W., Cobb, W. S., & Adrales, G. L. (Eds.). (2017). *Textbook of Hernia*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43045-4>
- [8] Bakker, W. J., Aufenacker, T. J., Boschman, J. S., & Burgmans, J. (2020). Lightweight mesh is recommended in open inguinal (Lichtenstein) hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 167(3), 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.021>
- [9] Ran, K., Wang, X., & Zhao, Y. (2020). Open tensionless repair techniques for inguinal hernia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hernia*, 24(4), 733-745. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02106-4>

- [10] Abalyan, A. K., Aydemirov, A. N., Vafin, A. Z., Mashurova, E. V., & Aydemirova, E. A. (2019). Nash opyt lecheniya posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [Our experience of treatment of incisional ventral hernias]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*, 14(1.1), 19-21. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14039> [in Russian].
- [11] Pyatnochko, V. I. (2017). Nevyrisneni pytannia khirurhichnoho likuvannia khvorykh na pisliaoperatsiinu ventralnu hryzhu za umov komorbidnosti [Outstanding issues of surgical treatment of postoperative ventral hernias under comorbidity]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, (1), 11-15. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.1.7348> [in Ukrainian].
- [12] Degovtsov, E. N., Kolyadko, P. V., Kolyadko, V. P., & Satinov, A. V. (2018). Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s bol'shimi i slozhnymi posleoperatsionnymi gryzhami perednei bryushnoi stenki v usloviyakh mnogoprofil'nogo stacionara [The results of surgical treatment of patients with large and complex incisional hernias of the anterior abdominal wall in a multidisciplinary hospital]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 17(3), 35-44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-35-44> [in Russian].
- [13] Perez, A. J., Strassle, P. D., Sadava, E. E., Gaber, C., & Schlottmann, F. (2020). Nationwide Analysis of Inpatient Laparoscopic Versus Open Inguinal Hernia Repair. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 30(3), 292-298. <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0656>
- [14] Öberg, S., Andresen, K., Nilsson, H., Angenete, E., & Rosenberg, J. (2020). Chronic pain after two laparoendoscopic inguinal hernia repairs compared with laparoendoscopic repair followed by the Lichtenstein repair: an international questionnaire study. *Surgical Endoscopy*, 34(2), 946-953. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06853-4>
- [15] Kotaška, K., Polák, M., Brisuda, A., & Průša, R. (2020). Polycyanoacrylate (super glue) as bladder concretion in a patient after bilateral inguinal hernioplasty. *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(4), 328-331. <https://doi.org/10.1177/0004563220916758>
- [16] Edelman, D. S. (2020). Robotic Inguinal Hernia Repair. *Surgical Technology International*, 36, 99-104.
- [17] Saito, T., Fukami, Y., Uchino, T., Kurahashi, S., Matsumura, T., Osawa, T., Arikawa, T., Komatsu, S., Kaneko, K., & Sano, T. (2020). Preliminary results of robotic inguinal hernia repair following its introduction in a single-center trial. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 4(4), 441-447. <https://doi.org/10.1002/ags3.12341>
- [18] Olavarria, O. A., Bernardi, K., Shah, S. K., Wilson, T. D., Wei, S., Pedroza, C., Avritscher, E. B., Loor, M. M., Ko, T. C., Kao, L. S., & Liang, M. K. (2020). Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: multicenter, blinded randomized controlled trial. *BMJ*, 370, Article m2457. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2457>
- [19] Voeller, G. (2018). Comment to: What is the evidence for the use of biologic or biosynthetic meshes in abdominal wall reconstruction. F. Köckerling, N. N. Alam, S. A. Antoniou, I. R. Daniels, F. Famiglietti, R. H. Fortelny, M. M. Heiss, F. Kallinowski, I. Kyle-Leinhase, F. Mayer, M. Miserez, A. Montgomery, S. Morales-Conde, F. Muysoms, S. K. Narang, A. Petter-Puchner, W. Reinpold, H. Scheuerlein, M. Smietanski, B. Stechemesser, C. Strey, G. Woeste, N. J. Smart. *Hernia*, 22(2), 271-272. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1736-x>
- [20] Pandey, H., Thakur, D. S., Somashekar, U., Kothari, R., Agarwal, P., & Sharma, D. (2018). Use of polypropylene mesh in contaminated and dirty strangulated hernias: short-term results. *Hernia*, 22(6), 1045-1050. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1811-3>
- [21] Minnullin, M. M., Krasilnikov, D. M., Zaynullin, I. V., & Tolstikov, A. P. (2016). Khirurgicheskaya taktika pri ushchemlennykh posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzhakh, oslozhnennykh kishhechnoi neprokhodimost'yu [Surgical tactics in strangulated postoperative ventral hernias complicated with intestinal obstruction]. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine*, 1(4), 130-133. [in Russian].
- [22] Podoluzhny, V. I., Shabalina, O. V., Oorzhak, O. V., & Lesnikov, S. M. (2017). Kharakteristika dinamiki ob'emov i struktury khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s ushchemlennymi gryzhami zhivota [Characteristics of the dynamics of the volumes and structure in surgical treatment of patients with strangulated abdominal hernia]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, (3), 38-42. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-38-42> [in Russian].
- [23] Koyama, M., Miyagawa, Y., Yamamoto, Y., Kitazawa, M., Suzuki, A., Ishizone, S., & Miyagawa, S. (2017). Surgery for chronic mesh infection occurred 10 years after sacrectomy – Mesh resection and mesenteric leaf repair: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 30, 215-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.10.057>
- [24] Karimov, Sh. I., Khakimov, M. Sh., Berkinov, U. B., Sattarov, O. T., & Imamov, A. A. (2017). Vozmozhnosti videolaparoskopii v diagnostike i lechenii pakhovykh gryzh v ekstremnoi khirurgii [Scope of videolaparoscopy in the diagnosis and treatment of inguinal hernia in emergency surgery]. *Vestnik ekstremnoi meditsiny*, 11(3), 34-37. [in Russian].
- [25] Sigua, B. V., Zemlyanov, V. P., Petrov, S. V., Rutenburg, G. M., & Kobzin, A. A. (2017). Puti uluchsheniya rezul'tatov lecheniya patsientov s ushchemlennymi pakhovymi gryzhami [Methods of improvement of treatment results in patients with strangulated inguinal hernias]. *Vestnik khirurgii*, 176(4), 83-86. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-4-83-86> [in Russian].
- [26] Vorovskiy, O. O., Shaprynskiy, V. O., Yatskov, D. A., & Zaki, N. N. (2016). Laparoskopichna hernioplastyka u likuvanni zashchemlennykh hryzh u khvorykh pokhyloho ta starechoho viku [Laparoscopic hernioplasty in the treatment of patients with strangulated hernia in elderly and people old]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*, (2), 81-84. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.2.6419> [in Ukrainian].
- [27] Kafadar, M. T., & Gök, M. A. (2018). Laparoscopic transabdominal preperitoneal repair of strangulated femoral hernia: Superiority of an unusual emergency surgical approach due to a case. *Annals of Medicine and Surgery*, 36, 110-112. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.10.014>
- [28] Joe, C., Gowda, V., & Koganti, S. (2019). Laparoscopic assisted repair of strangulated obturator hernia – Way to go. *International Journal of Surgery Case Reports*, 61, 246-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.07.029>
- [29] Leuchter, M., Klar, E., & Philipp, M. (2020). Die demografische Perspektive auf maßgeschneiderte Therapieansätze: Eine Analyse der Lebensqualität am Beispiel der Leistenhernie. *Der Chirurg*, 91(1), 60-66. <https://doi.org/10.1007/s00104-019-01049-x>
- [30] Lubowiecka, I., Tomaszewska, A., Szepletowska, K., Szymczak, C., & Śmietarski, M. (2020). In vivo performance of intraperitoneal onlay mesh after ventral hernia repair. *Clinical Biomechanics*, 78, Article 105076. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2020.105076>
- [31] Scaravonati, R., Diaz, E., Roche, S., Bertone, S., & Brandi, C. (2020). Strategies for follow up after hernia surgery during COVID 19 Pandemia. *International Journal of Surgery*, 79, 103-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.05.051>

Сучасні аспекти алогерніопластики післяопераційних вентральних гриж (огляд літератури)

О. О. Ворovskyий *

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

Ключові слова:
післяопераційна вентральна грижа, рецидив грижі, хірургічна сітка.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 590-598

*E-mail:
vorovskiy@surgey@
ukr.net

Мета роботи – дослідити, базуючись на даних публікацій герніологів за останні 5 років, ефективність і безпечність протезних матеріалів, що застосовують під час герніопластики післяопераційних вентральних гриж.

За даними хірургів, захворюваність на післяопераційні вентральні грижі становить до 20 % від виконаних лапаротомій, а коли є фактори ризику – до 70 %. Цю проблему вважали вирішеною завдяки застосуванню протезної сітки, що стало стандартом у хірургічному підході до лікування грижових дефектів, спостерігали зменшення рецидивів до 20 %.

Але результати гістологічного дослідження та вивчення біологічної реакції організму на імплантат показали, що, в разі застосування протезного матеріалу, передусім із поліпропілену, розвивається хронічний запальний процес, який у 20,0–45,8 % стає причиною гнійно-запальних ускладнень. Визначили, що саме поліпропіленові матеріали стимулюють внутрішньоочеревинну адгезію.

Для уникнення адгезії наносили спеціальний бар'єрний шар на поліпропіленову сітку, при контакті якого з органами черевної порожнини мав відбуватися процес мезотелієпітелізації (утворення неоперитонеуму), зменшуючи ризик розвитку спайок. Доведено, що потенційною проблемою композитних протезів є тимчасовість бар'єрного покриття, де утворення адгезії може відбутися в будь-який час після імплантації з розвитком ускладнень надалі. Цю проблему намагалися вирішити шляхом застосування біологічних сіток, котрі виготовляють із децелюляризованої свинячої чи бичачої дерми. Але частота рецидивів грижі в разі застосування біологічних сіток становила 6,3–61,0 %, ранова інфекція виникала в 16,0 % випадків.

Висновки. Отже, доведено, що виконати адекватну герніопластику післяопераційних гриж без застосування протезного матеріалу неможливо. Незважаючи на різноманіття видів імплантатів, доволі високими залишаються показники ускладнень і рецидивів захворювання. Для покращення цих показників здійснили достатню кількість досліджень, вивчили вплив різноманітних протезних сіток на організм пацієнта та власне на післяопераційну рану. Втім їхні результати часто суперечливі, без конкретних висновків щодо способу використання та виду протезного матеріалу.

Key words:
postoperative ventral hernia, hernia recurrence, surgical mesh.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (4), 590-598

Modern aspects of allohernioplasty of postoperative ventral hernias (a literature review)

O. O. Vorovskyi

The aim. Based on the data of the publications of herniologists for the last 5 years to examine the effectiveness and safety of prosthetic materials used in hernioplasty of postoperative ventral hernias.

According to surgeons, the incidence of postoperative ventral hernia is up to 20 % of performed laparotomies, and if risk factors are present – up to 70 %. This problem was considered solved by the use of prosthetic mesh that became the standard of surgical approach in hernia repair since a recurrence rate was reduced to 20 %. However, the results of histological examination and body biological responses to an implant showed chronic inflammatory processes due to use of prosthetic material, especially polypropylene, causing purulent-inflammatory complications and intraperitoneal adhesion in 20.0–45.8 %. To prevent adhesion, a special barrier layer was applied on the polypropylene mesh, a process of mesothelial epithelialization (formation of the neoperitoneum) was supposed to occur, thereby reducing the risk of adhesions. A temporary nature of the barrier coating, where adhesion may develop at any time after implantation resulting in complications, has proven to be a potential problem of composite prostheses. There has been an attempt to address the challenge by using biological meshes made of decellularised pig and bovine dermis. However, recurrence rates after repair of hernia using the biological meshes was 6.3–61.0 %, wound infection – 16.0 %.

Conclusions. Thus, world publications have proved today that it is impossible to perform adequate hernioplasty of postoperative hernias without the use of prosthetic material. However, complications and recurrences of the disease remain quite high. In order to improve these indicators, a sufficient number of studies were conducted, the effect of various prosthetic meshes on the patient body and on the postoperative wound itself was examined. Nevertheless, all the results are often contradictory, without specific conclusions about the indications for the use of method and type of prosthetic material.

Ключевые слова:
послеоперационная вентральная грыжа, рецидив грижи, хирургическая сетка.

Запорожский медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 590-598

Современные аспекты алогерниопластики послеоперационных вентральных грыж (обзор литературы)

О. О. Ворovskyий

Цель работы – основываясь на данных публикаций герніологов за последние 5 лет, исследовать эффективность и безопасность протезных материалов, применяемых при герніопластике послеоперационных вентральных грыж.

По данным хирургов, заболеваемость послеоперационными вентральными грыжами составляет до 20 % от выполненных лапаротомий, а при наличии факторов риска – до 70 %.

Эту проблему считали решенной благодаря применению протезной сетки, что стало стандартом в хирургическом подходе к лечению грыжевых дефектов, наблюдали уменьшение рецидивов до 20 %.

Результаты гистологического исследования и изучения биологической реакции организма на имплантат показали, что при применении протезного материала, прежде всего из полипропилена, развивается хронический воспалительный процесс, что в 20,0–45,8 % становится причиной гнойно-воспалительных осложнений. Кроме этого, установлено, что именно полипропиленовые материалы проявляют сильный стимулирующий эффект для внутрибрюшинной адгезии.

Во избежание адгезии наносили специальный барьерный слой на полипропиленовую сетку, при контакте которого с органами брюшной полости должен происходить процесс мезотелийэпителизации (образование неоперитонеума), уменьшая риск развития спаек. Доказано, что потенциальная проблема композитных протезов – временность барьерного покрытия, адгезия может произойти в любое время после имплантации с последующим развитием осложнений. Эту проблему старались решить за счёт применения биологических сеток, которые изготавливают из децеллюляризованной свиной или бычьей дермы. Частота рецидивов грыжи при применении биологических сетей составила 6,3–61,0 %, раневая инфекция возникала в 16,0 % случаев.

Выводы. Доказано, что выполнить адекватную герниопластику послеоперационных грыж без применения протезного материала невозможно. Однако, несмотря на разнообразие видов имплантатов, остаются достаточно высокими показатели осложнений и рецидивов заболевания. Для улучшения этих показателей проведено достаточное количество исследований, изучено влияние различных протезных сеток на организм пациента и на саму послеоперационную рану. Однако их результаты часто противоречивы, без конкретных выводов о способе применения и виде протезного материала.

На сучасному етапі розвитку хірургії проблему лікування післяопераційних вентральних гриж вважають доволі добре вивченою, але з часом виникла низка питань, які потребують здійснення нових досліджень.

Післяопераційна вентральна грижа – дефект черевної стінки, що ззовні прикритий шкірою з післяопераційним рубцем, а від внутрішніх органів – черевинною, розвинувся в ділянці попереднього хірургічного втручання або травми стінки живота. Це одне з найчастіших ускладнень після планових або екстрених абдомінальних операцій. За даними більшості хірургів, захворюваність на цю патологію становить 10–20 % від виконаних лапаротомій, вищі показники (30–40 %) виявляють у пацієнтів із супутніми захворюваннями (ожиріння, аденома простати з порушенням сечовипускання, хронічний гіпосекреторний панкреатит, ХОЗЛ тощо) [11,44,50]. Коли є фактори ризику (інфікування післяопераційної рани, супутні хірургічні втручання, ургентна операція, бариатрична хірургія, недосконала оперативна техніка та попередня невдала операція з приводу вперше виявленої грижі), частота розвитку таких дефектів черевної стінки може досягати 70 % [11,19,24].

Про поширеність патології вказують дані, встановлені в Сполучених Штатах Америки, де щороку виконують майже 5 млн лапаротомічних операцій, що призводить до розвитку як мінімум 500 000 нових випадків післяопераційних гриж [18,47,50].

На думку багатьох дослідників, особливе місце належить дефектам великих і гігантських розмірів («важкі грижі»), що залучають у патологічний процес дві і більше ділянки черевної стінки та становлять 18–45 % від загальної кількості післяопераційних вентральних гриж [30,43]. Вважають, що їхній розвиток пов'язаний передусім з ускладненнями під час загоєння післяопераційної рани, внутрішньоочеревинною гіпертензією в післяопераційному періоді, високою частотою попередніх повторних операцій і рецидивів гриж [12,18]. Особливу занепокоєність у хірургів у разі цієї патології викликає ступінь руйнування анатомічних структур черевної стінки, що можна вважати справжньою «катастрофою» під час реконструктивних операцій. Насамперед це пов'язано з тим, що формування рубця в ділянці грижового дефекту відбувається паралельно з атрофічними та дегенеративними процесами в м'язах і фасціальних апоневротичних структурах черевної стінки [18].

Останнім часом особливий інтерес викликають дослідження генетично гетерогенних детермінацій сполучної тканини, що спричиняють утворення різних хронічних захворювань, диспластичні зміни сполучної тканини різних органів і систем. Досвід показує, що така патологія доволі поширена, за даними окремих авторів, серед молодих людей становить 80 %; її діагностують, коли в пацієнтів спостерігають набір характерних симптомів, що не відповідають жодному з диференційованих захворювань [45]. Низка авторів показала, що хворі на грижі – особи з системною генетично детермінованою патологією сполучної тканини. Це дало підстави для переоцінки її високої частоти серед коморбідних хронічних поліорганних і полісистемних порушень, що спричиняють розвиток низки можливих ускладнень у ранньому та пізньому післяопераційних періодах. Отже, більшість досліджень щодо цього питання – на початкових етапах його розв'язання, потребують точнішої діагностики зовнішніх і вісцеральних ознак дисплазії сполучної тканини при грижах (грижовій хворобі) за стандартними схемами діагностики, виявлення чіткого генетичного дефекту з певним типом успадкування, узагальнення досвіду застосування методів хірургічного лікування зовнішніх гриж живота, розвиток яких відбувався у хворих саме із неспецифічною дисплазією сполучної тканини [7].

У практичній хірургії гриж нині розроблено чимало способів герніопластики, які дали хірургам можливість застосовувати різноманітні варіанти закриття дефекту черевної стінки при післяопераційних грижах черевної стінки. Незалежно від методу метою оперативного лікування має бути забезпечення відновлення цілісності черевної стінки «без натягнення» – зближення мускулатури черевної стінки до її нормального анатомічного положення без підвищення внутрішньоочеревинного тиску понад 20 мм рт. ст., забезпечуючи пацієнтові косметичний і тривалий позитивний результат, використовуючи протезну сітку чи не застосовуючи її [3].

Отже, реконструкцію черевної стінки, особливо під час усунення «важких» післяопераційних гриж, слід вважати однією зі складних проблем, які виникають у практиці всіх хірургів-герніологів. Це питання намагалися розв'язати шляхом застосування методики розділення м'язових компонентів черевної стінки («component separations»): передніх (O. M. Ramirez) або задніх

(Y. W. Novitskiy) м'язових компонентів із вивільненням поперекового м'яза живота («component separations, either anterior component separation or posterior component separation with transverses abdominus release») [2,9]. Цей вид операції полягає в перетині сухожильної ділянки зовнішнього косоного м'яза живота з двох боків від реберних дуг до клубових кісток. Так вивільняють майже по 10 см м'язових «площадок», що складаються з прямих, внутрішніх косих і поперечних м'язів живота. Застосування цієї методики дає змогу зблизити краї гризового дефекту без натягу в пацієнтів із вентральними грижами великих розмірів і, на думку авторів, полягають у відновленні анатомічного розташування м'язів черевної стінки [31]. Автори вважають, що з застосуванням цих методів анатомічної реконструкції відбувається функціональне відновлення черевної стінки, що призводить до істотного поліпшення якості життя прооперованих [2].

Але чимало хірургів визначили потенційний негативний вплив методики «component separation» на черевну стінку, що спостерігали під час тривалого дослідження. Повідомляють, що застосування методу «component separation with transverses abdominus release» місцево часто призводить до гіпотонії та опуклості бічної черевної стінки, ослаблення м'язового каркаса передньо-бокової черевної стінки, що зумовлює розвиток рецидивів у цих ділянках. Такі об'ємні травматичні реконструктивні хірургічні втручання на черевній стінці, особливо у хворих із супутньою патологією, часто спричиняли розвиток серцевої та дихальної недостатності, що призводило до підвищення смертності. Ця методика не позбавлена місцевих недоліків, що пов'язані з широкою дисекцією тканин, поєднану з великою травматизацією м'язових волокон, перетином перфорантних судин, зумовлюючи розвиток таких післяопераційних ускладнень, як формування сероми та гематоми, некроз шкірно-апоневротичного клаптя та інфікування тканин у ділянці післяопераційної рани з розвитком надалі рецидиву захворювання. За даними окремих авторів, частота розвитку ранових інфекцій у пацієнтів, яким виконали цю операцію, становить 25–60 %. Отже, для застосування цих методів необхідна належна ретельність та обережність для забезпечення позитивних результатів оперативного втручання [41].

Протезне укріплення черевної стінки мало переваги для запобігання ризику рецидиву захворювання [18,41]. Спостерігають збільшення кількості оперативних утручань із застосуванням протезної сітки на тлі зменшення кількості рецидивів гриж [16]. За даними публікацій E. Wales і S. Holloway, щороку у світі імплантують понад 20 млн сіток. Вважають, що функція сітки полягає у збереженні цілісності черевної стінки та запобіганні виникненню рецидиву гриж живота [52].

У деяких публікаціях показано, що в разі первинної герніопластики без сітки рецидив виникає в майже 54 % випадків, а первинне розміщення сітки зменшує рецидиви грижі до 32 % [11,27]. Для більшості хірургів застосування протезної сітки стало стандартом хірургічного підходу до усунення гризових дефектів, за їхніми даними, спостерігали зменшення рецидивів захворювання до 20 % [27,42,44]. Отже, нині під час хірургічного лікування післяопераційної вентральної гри-

жі неможливо виконати повноцінну герніопластику без допоміжного протезного матеріалу. На думку операторів, протезна сітка має відповідати вимогам щодо еластичності, механічної міцності, стійкості до інфікування, достатньої пористості (для проникнення фібробластів, кровоносних судин, колагенових волокон), а також не мати канцерогенних властивостей. Для протезування використовують різні матеріали: синтетичні (поліестер, поліпропілен, політетрафторетилен), біологічні та біосинтетичні [21,46].

Один із синтетичних матеріалів, який нині використовують найчастіше, – поліпропілен, впроваджений у практику хірургії гриж F. C. Usher у 1958 р. Виявили такі його властивості, як нерозсмоктуваність, достатня міцність, монофіламентна структура, що дають змогу сполучотканинним волокнам поширюватись на поверхні сітки і проростати через неї. Сьогодні поліпропіленову сітку часто використовують для усунення гризових дефектів, її застосування – стандартна методика хірургічного лікування гриж, що вивела герніологію на якісно новий рівень розвитку, дала змогу знизити кількість рецидивів до 20 % і включити методики протезування у протокол «відкритої» герніопластики при вентральній грижі [11].

Під час наступних досліджень встановили, що в разі застосування протезного матеріалу, передусім із поліпропілену, спостерігали гнійно-запальні процеси (незагоєння післяопераційної рани, ішемія шкіри або некроз шкіри чи м'яких тканин, серома, гематома, розвиток кишкової фістули), частота яких становила 20,0–45,8 % [22]. Виявилось, що гнійно-запальні процеси в разі імплантації сітки гарантують розвиток рецидивів при різних способах алопластики [22], що під час тривалих спостережень (понад 10 років) можуть сягати більше ніж 40 % [24].

Ряд хірургів доводять, що під час «component separation» необхідно застосовувати великі протезні сітки (30 × 30 см²) як «опорну арматуру» для всієї черевної стінки, що викликає порушення її еластичності, зменшуючи рухливість, а отже порушуючи дихальну функцію [9].

Результати гістологічного дослідження в місцях імплантації протеза показали хронічне запалення, що підтверджено наявністю гранульом, інфільтрацією лімфоцитів, лімфоплазмозквітінною інфільтрацією, утворенням гістіоцитів і гігантських клітин, що створює підґрунтя для розвитку післяопераційних ускладнень і рецидивів [5,11]. Встановлено, що з часом після імплантації поліпропіленового сітчастого протеза навколо нього внаслідок хронічного запального процесу формується фіброзна капсула [4]. Приблизно через 3 місяці навколо переплетень сітки розвивалася фіброзна тканина, що заповнювала стільники сітки, формуючи єдину щільну структуру («латку»); спостерігали острівці грануляційної тканини та гранульоми «сторонніх тіл». У стільники поліпропіленової сітки втягувалася також і жирова тканина великого сальника, що виглядало як її «вростання» у протез. Дозріваючи, «ніжна» фіброзна тканина перетворювалася на щільну. Великі за розмірами гранульоми «сторонніх тіл» виявляли навколо шовного матеріалу, який фіксував імплантат на великому сальнику, а не навколо його елементів. В утвореній сполучній тканині

визначали фузиофільні колагенові волокна й піринофільні фіброласти (синтез колагену), еластичні волокна не виявляли [51].

Паралельно з гістологічним дослідженням інкапсульованого сітчастого імплантата оцінювали два морфометричних параметри асептичного проліферативного запалення: масу сполучнотканинної капсули навколо стороннього тіла та її товщину, – що мали підтвердити міцність цього утворення [1].

Низка авторів присвятили дослідження біологічної реакції організму на наявність поліпропіленової сітки, що, на їхню думку, також відіграє ключову роль у розвитку ускладнень і рецидивів. Їхні дослідження засновані на розумінні того, що вплив біологічного процесу на інкорпорацію сітки визначається у структурних змінах тканин, з якими вона контактує; це проявляється в балансі реакції запалення та фіброплазії [29]. Відповідна біологічна реакція сприяє здоровій біоінтеграції протеза, яка здатна надавати йому більшої гнучкості, меншій імовірності розвитку рецидиву грижі, але реакція надмірної інтеграції в навколишні тканини призводить до рефракції сітки та зумовлює більшу ймовірність рецидиву захворювання [29,49].

Основні алогенні ускладнення – серома (6,7–50,0 %), інфільтрація (1,6–4,1 %), гнійне запалення післяопераційної рани (2,2–7,8 %), лігатурна нориця (1,5–3,3 %) тощо. Інфікування оперованої ділянки призводить до тривалої гострої запальної реакції та безпосередньо компрометує ефективність фази фіброплазії, утворення колагену, спричиняючи розвиток гострого гнійного запалення з наступним відторгненням, міграцією імплантата або до хронічного інфікування сітки з появою інтенсивнішого спайкового процесу, “зморщення” протеза, лігатурної нориці та мешоми [29]. У клінічному перебігу ці ускладнення – важливий фактор ризику розвитку таких ускладнень, як вісцеральні спайки з кишковою непрохідністю, перфорація порожнистого органа з фістулізацією, хронічні болі, рецидиви грижі та повторні операції [35]. Тому наявність цих ускладнень, що пов'язані з дегісценцією операційної рани, є важливою причиною можливої відмови хірургів від застосування синтетичної сітчастої сітки під час лікування дефектів черевної стінки [10].

Відомі способи для розміщення сітки під час алогерніопластики включають такі методи, як onlay, inlay, underlay та sublay [23]. Onlay-технологія передбачає надапоневеротичне розміщення протеза. Краї грижових воріт зшивають, на лінію швів укладають протез, підшивають. Inlay-технологія визначає розміщення протеза у грижових воротах, його фіксують до країв грижових воріт без закриття тканиною апоневрозу. Розміри протеза можуть відповідати розмірам грижових воріт або перекривати їх. В останньому випадку краї протеза розташовують на апоневрозі або підводять під нього та фіксують по периметру додатковими швами. Sublay-технологія передбачає надапоневеротичне розміщення протеза з наступним зшиванням апоневрозу над ним. Різні значення цього терміну зумовлено особливостями розташування імплантату залежно від анатомії прямих м'язів живота та їхніх півх нижче за лінію Дугласа. На думку одних авторів, технологія sublay в нижніх відділах живота має передочеревинне розміщен-

ня протеза (sublay preperitoneale), а у верхніх відділах передньої черевної стінки – ретромускулярне (sublay retromusculare) його розташування на задніх листках апоневрозу прямих м'язів живота [26,40]. Спосіб sublay асоціюється з найнижчим ризиком частоти рецидивів серед інших способів (16,5 % при onlay, 30,2 % при inlay, 7,0 % при sublay, 14,7 % при underlay). Показник ускладнень: 16,9 % при onlay, 31,3 % при inlay, 3,7 % при sublay, 16,7 % при underlay [25,26,33,37]. Отже, поліпропілен вважають міцним, але чутливим до хронічної інфекції та колонізації бактерій, що зумовлює необхідність виконання складніших операцій. Інші автори звернули увагу на процес деградації поліпропілену, і, як вважають дослідники, саме він стає причиною рецидиву у 13,0–37,5 % випадків [27].

З'ясували, що поліпропіленові матеріали мають сильний стимулювальний ефект для внутрішньоочеревинної адгезії [11]. Адгезія – відповідь очеревини на хірургічне втручання, посилене наявністю «стороннього» тіла. Низка авторів довели, що ступінь формування адгезії залежить передусім від клінічної важкості пацієнта і тривалості загоювання післяопераційної рани. Перитонеальна травма зумовлює гостру запальну реакцію та локалізовану гіпоксію в травмованих тканинах, що призводить до загострення прокоагуляції та антифібринолітичної активності. Отже, запалення та гіпоксичний стрес – основні причини формування адгезії [11]. Етіопатогенез адгезії тісно пов'язаний зі змінами фібринолізу. Нормальна очеревина має фібринолітичну властивість, і коли під час операції очеревина травмується, мезотелієпітеліальний шар зазнає ураження, клітини запалення потрапляють у рану, секретують протизапальні цитокіни, стимулюють виділення протизапальної рідини. Активний анаеробний гліколіз, що індукує гіпоксію, стає причиною підвищення рівня лактату, стимулюючи колагенез, який має вирішальне значення для перманентного адгезивного процесу [11]. Утворюється багатий на фібрин серозний ексудат, результат цього процесу – утворення фіброзів із перманентними спайками [11]. У фазі ексудації відбувається виділення біологічно активних речовин – медіаторів запалення, які можуть бути плазмового (гуморального) і клітинного (тканинного) походження. Медіатори плазмового походження – представники калікреїн-кінінової системи, згортальної та протизгортальної (XII фактор, або фактор Хагемана, плазмін) і комплементарної (компоненти C₃-C₅) систем. Медіатори цих систем підвищують проникність мікросудин, активізують хемотаксис поліморфно-ядерних лейкоцитів, фагоцитоз і внутрішньосудинну коагуляцію. Медіатори клітинного походження пов'язані з ефекторними запальними клітинами: гранулоцитами, макрофагами, опасистими клітинами, базофілами, лімфоцитами (імункомпетентними клітинами), які під час інфекції спрямовуються до «вогнища» запалення, де виділяють гістамін, серотонін, субстанцію анафілаксії, що повільно реагує тощо, тромбоцитами, які виділяють лізосомні ферменти, поліморфно-ядерними лейкоцитами, багатими на лейкокіни, лізосомні ферменти, катіонні білки та нейтральні протеази. У рані відбувається прискорений обмін речовин, зокрема надлишкове споживання глюкози при недостатності кисню, що призводить до ацидозу та гіпоксії. Порушення

обміну речовин викликає підвищення осмотичного та онкотичного тиску, призводчи до посилення ексудації [6]. Коли фібринолітичний процес має належний перебіг, цей ексудат сприяє загоєнню рани, але якщо цей ексудат не розсмоктується своєчасно, то стає матрицею для фібробластів [11]. Отже, фактори, індуковані гіпоксією, активізують анаеробний гліколіз, результатом якого є збільшення лактату, що сильно стимулює утворення колагену та ангіогенез. Відкладання колагену поступово збільшується, внаслідок чого формуються волокнисті щільні спайки, які мають вирішальне значення для утворення адгезії [11].

Збільшення інгібіторів фактора активації плазміногену визначає порушення синтезу плазміну, що зменшує деградацію фібрину, який утворюється під час початкової запальної фази ранового процесу. Зменшення фібринолізу спричиняє організацію фібринової матриці, що визначає появу точок адгезії між двома протилежними травмованими перитонеальними поверхнями. Міграція фібробластів сприяє синтезу кількох видів колагену та адгезії, що також визначається як неоваскуляризація, поява нових нервових гілок і мезотелійепітелізація [13]. Тому хірурги не можуть розмістити поліпропіленову сітку внутрішньоочеревинно через ризик утворення адгезії, кишкових нориць, спайкової хвороби [44].

Зменшення вмісту поліпропілену в сітці стало одним із перших рішень для зменшення інтенсивності адгезії [11]. Встановлено, що макропористі сітчасті матеріали мали менші кількісні показники адгезії завдяки зменшенню обох контактних ділянок, маючи хорошу міцність і викликаючи слабшу хронічну запальну реакцію [11].

Чимало досліджень, що стосуються поверхні, структури та істотної модифікації поліпропіленового імплантата, здійснювали з додаванням до покриття вісцеральної поверхні протеза бар'єрного шару для запобігання адгезії, що мало стати кінцевим рішенням для отримання композитної сітки [11]. Останнім часом з'являються повідомлення про інтраперитонеальну пластику (intraperitoneal onlay mesh – IPOM) із застосуванням композитних сіток, але відомостей про найефективніший вид імплантата немає [48]. Деякі автори наполягають на застосуванні цієї методики та вважають, що імплантати з антиадгезивним покриттям при використанні IPOM забезпечують оптимальну інтеграцію їх у тканини черевної стінки із незначною деформацією та мінімальним спайковим процесом у черевній порожнині [8]. Лапароскопічна алогерніопластика з композитною сіткою IPOM набула широкого застосування, визначили зменшення рецидивів від 30,0 % до 14,7 %, показник запальних ускладнень становив 18,7 % [28,39]. Інші дослідники вважають, що лапароскопічне закриття дефекту є технічно здійсненним, але відсутні докази будь-якої переваги над стандартною процедурою. Так, на їх думку, пацієнтам із великими гризовими дефектами, особливо з порушенням функції черевної стінки, неможливо лапароскопічно відновити цілісність черевної стінки способом IPOM.

За результатами окремих досліджень, спеціальний бар'єрний шар на поліпропіленовій сітці при контакті з порожнистими органами може посилити процес мезотелійепітелізації (утворення неоперитонеуму), зменшуючи ризик розвитку спайок [35]. Для розв'язання питань у цьому напрямі розробляють і тестують чимало

композитних сіток, однак жодна з них не має істотних переваг. Уперше до бар'єрного шару включили препарат тимохінон, вилучений із насіння *Nigella sativa*, який має протизапальні, антиоксидантні й антибактеріальні властивості, є потужним інгібітором лейкотрієну V_4 і тромбосану В [11]. Нині застосовують біорозкладний гідрогелевий шар гіалуронату натрію, карбоксиметилцелюлозу та поліетиленгліколь, покриття гелем омега-3 жирної кислоти, титанове покриття, полідіоксанон та окислену регеновану целюлозу, покриття поліглікапроном-25 тощо. Але ці сполуки тільки зменшують інтенсивність спайкоутворення [11,17].

Потенційна проблема цих протезів – тимчасовість бар'єрного покриття. Не визначено термін запобігання адгезії, що може відбутися в будь-який час після імплантації композитної сітки з антиадгезивною поверхнею. Отже, алогерніопластика з застосуванням композитної сітки може мати чимало ускладнень, як-от кишкова нориця, що утворюється внаслідок арозивної дії протеза, зміщення імплантата у просвіт порожнистого органа, утворення кісти чи хронічного абсцесу перипротезної ділянки, спайкова обструкція кишечника, пов'язана зі зрощенням імплантата з кишкою. З'ясували, що адгезивний процес виникає після будь-якого хірургічного втручання в черевній порожнині, але коли є синтетичний імплантат, ступінь тяжкості цих процесів різко зростає. Такі ускладнення не виникають у разі виконання аутопластики.

Впровадження «tension free» – пластики з застосуванням сітчастих імплантатів, дало змогу розв'язати низку питань сучасної хірургії. Завдяки різноманітності сітчастих імплантатів можна надійно використовувати нові методи лікування і здебільшого закривати дефекти черевної стінки без зменшення об'єму черевної порожнини.

Тому потрібен новий індивідуальний підхід до вибору сітчастого матеріалу, особливостей його фіксації та розташування. Так, один із способів – метод імплантації композитної сітки на великий сальник. У стільники поліпропіленової сітки втягувалася жирова тканина великого сальника, в імплантаті навколо ділянок фіброзу в сотах і навколо власне елементів сітки спостерігали васкуліт із вираженою лімфоплазмоцитарною інфільтрацією стінок судин і периваскулярних зон, крайове стояння лейкоцитів (нейтрофілів), що зумовлене антигенним впливом гелевого покриття поліпропіленової сітки [51]. Тканини навколо структури сітки добре васкуляризовані та слабо інфільтровані окремими лімфоцитами, плазматичними клітинами й макрофагами у віддаленому післяопераційному періоді (3 місяці), у разі поширення склеротичних змін відбувалося зрощення композитної сітки з навколишніми тканинами з боку, де немає гелевого покриття. З боку, де воно є, склеротичні процеси не спостерігали, але визначали «готовність» до поширення запального процесу, який міг виникнути наприкінці терміну придатності цього покриття. Розвитку адгезивних процесів поліпропіленового композитного матеріалу можна запобігти завдяки відділенню його великим сальником від органів черевної порожнини [51].

Отже, всі сітки показали певний ступінь адгезії в клінічних й експериментальних дослідженнях (поліпропілен/поліглікапрон і поліестер/свинячий колаген), вірогідну різницю не виявили ($p = 0,003$) [44]. Встановили, що

спочатку спайки з'являлися на периферичних краях сітки, де найменший захист антиадгезивного шару, що надалі зумовлювало десквамацію композитного матеріалу на сітчастому протезі. Тому ділянка розсічення сітки стає вразливою до появи спайок спочатку з країв, а потім, коли знижується ефективність бар'єрного шару, і в центральних відділах [44]. Хоча композитні сітки розроблені так, щоб запобігти появі спайок на вісцеральній поверхні, коли вони розташовані внутрішньоочеревинно, їхній бар'єрний шар здебільшого виявився неефективним для цього [49]. Отже, є ризик, пов'язаний із застосуванням поліпропіленових композитних сіток при прямому контакті з внутрішньоочеревним умістом, що призводить до появи широких і міцних спайок між вісцеральною поверхнею сітки та органами черевної порожнини [17].

Garcia D. P. C. et al. зробили висновок, що поліпропіленова сітка, хоча й ефективна для лікування дефектів черевної стінки, викликає інтенсивні запальні процеси та реакцію на стороннє тіло. Ricciardi B. F. et al. (2012) в експерименті підтвердили, що поліпропіленовий сітчастий імплантат під час прямого контакту з внутрішньоочеревинними органами здатний до утворення більших спайок. Тому ці автори не рекомендують для усунення дефектів черевної стінки використовувати синтетичні сітки, виготовлені тільки з поліпропілену, коли протез буде розміщений внутрішньоочеревинно й безпосередньо контактуватиме з внутрішніми органами [20,44].

Біологічні сітки використовують і для пластики дефектів гриж, оскільки вважають, що вони найкраще сприяють регенерації. Виготовляють їх із децелюляризованої свинячої чи бичачої дерми [27,38,49]. За даними окремих авторів, частота рецидивів грижі в разі застосування поліпропіленових сіток становить 18,7 %, а частота рецидиву грижі при біологічній сітці – 6,3 % [14]. Отже, ніби показана перевага біологічної сітки над синтетичною композитною [15,33,36]. Але в інших дослідженнях визначили низку проблем під час імплантації біологічних протезів. Хоча більшість біологічних сіток асептично обробляють, потенціал зараження залишається високим. Найпоширеніше ускладнення, що пов'язане із застосуванням біологічних сіток у хірургії гриж, – ранова інфекція (16,0 %) [27].

Є публікації, де автори вказують на високі показники рецидивів гриж та інфікування рани, коли застосовували саме біологічні сітки [34]. В експериментальному дослідженні, де порівнювали 14 різних типів сіток, які зазвичай використовують для протезування дефектів черевної стінки, що включають синтетичні та біологічні протези, в усіх хворих діагностували вісцеральні спайки. Синтетичні сітки, що не містять бар'єрів, мають ширше коло прихильників. Біологічні сітки мали більшу частоту застосування, а синтетичні сітки мали більшу поширеність адгезії порівняно з біологічними [44]. За результатами досліджень інших авторів, твердження про перевагу біологічної сітки над синтетичною сіткою необґрунтоване, – за їхніми даними, рецидив грижі становив 61 % [15,36].

Kaoutzanis C. et al. визначили: у сучасній фаховій літературі знання щодо факторів ризику розвитку та лікування післяопераційних вентральних гриж обмежені та, на думку науковців, непослідовні та мінімальні, немає єдиної думки щодо конкретних показань до застосування

окремого типу сітки, положення, виду матеріалу для її виготовлення, а отже необхідні нові клінічні й експериментальні дослідження [28]. Lak K. L., Goldblatt M. I. погоджуються, що нині не можна зробити однозначні висновки щодо того, який сітчастий матеріал найбезпечніший під час герніопластики, тому хірургу необхідно самостійно враховувати характеристику матеріалу кожного протеза [32].

Висновки

1. Доведено, що виконати адекватну герніопластику післяопераційних гриж без застосування протезного матеріалу неможливо.

2. Незважаючи на різноманіття видів імплантатів, доволі високими залишаються показники ускладнень і рецидивів захворювання. Для покращення цих показників здійснили достатню кількість досліджень, вивчили вплив різноманітних протезних сіток на організм пацієнта та власне на післяопераційну рану.

3. Втім їхні результати часто суперечливі, без конкретних висновків щодо способу використання та виду протезного матеріалу.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні дослідження впливу на організм і післяопераційну рану сучасних імплантатів, розробленні нових протезних матеріалів для поліпшення результатів хірургічного лікування післяопераційних вентральних гриж.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2020

Прийнято до друку / Accepted: 02.12.2020

Відомості про автора:

Воровський О. О., д-р мед. наук, доцент каф. хірургії № 1 із курсом урології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-8933-3965](https://orcid.org/0000-0002-8933-3965)

Information about author:

Vorovskyi O. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Surgery No. 1 with a Course of Urology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторе:

Воровский О. О., д-р мед. наук, доцент, каф. хирургии № 1 с курсом урологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список літератури

- [1] Волков В. П. К оценке показателей в морфологических медико-биологических исследованиях: коррекция подхода к новому комплексному статистическому алгоритму. *Бюллетень науки и практики*. 2016. № 6. С. 75-84.
- [2] Грубник В. В., Воротынцева К. О. Применение сепарационных методов герниопластики при лечении послеоперационных вентральных грыж. *Хірургія України*. 2018. № 2. С. 86-92. <https://doi.org/10.3978/SU2018286>
- [3] Грубник В. В., Парфентьева Н. Д., Парфентьев Р. С. Сучасні методи хірургічного лікування великих вентральних гриж із відновленням функції м'язів передньої черевної стінки. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2016. № 2. С. 10-16. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.2.6402>

- [4] Особенности воспалительной реакции крыс на имплантацию современных сетчатых эндопротезов для герниопластики / Э. А. Кчибеков и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 1. <https://doi.org/10.17513/spno.27384>
- [5] Динаміка показників ультразвукових, мікробіологічних і цитологічних досліджень у лікуванні післяопераційних ранових ускладнень з використанням магнієвих мінералів у хворих похилого віку / С. О. Мунтян та ін. *Медицинские перспективы*. 2017. Т. 22. № 1. С. 55-60.
- [6] Пипа Л. В., Мургина М. М. Сучасні уявлення про патогенез і діагностику гнійно-септичних станів у дітей (частина 1). *Інфекційні хвороби*. 2017. № 2. С. 32-40. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.2.7998>
- [7] Райляну Р. И., Подолынский Г. И. Концепция наружных брюшных грыж как формы соединительнотканной дисплазии для поиска эффективных способов хирургического лечения. *Исследования и практика в медицине*. 2019. Т. 6. № 4. С. 138-150. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-14>
- [8] Фелештинський Я. П., Лисенко Р. Б., Сміщук В. В. Оцінка ефективності застосування різновидів сітчатих імплантатів при інтраперитонеальній алопластиці складних дефектів черевної стінки. *Світ медицини та біології*. 2016. Т. 12. № 1. С. 166-169.
- [9] Helmy M., Albalkiny S. Anterior component separation versus posterior component separation with transversus abdominus release in abdominal wall reconstruction for incisional hernia. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2018. Vol. 37. Issue 3. P. 335-343. https://doi.org/10.4103/ejs_ejs_20_18
- [10] Atema J. J., de Vries F. E., Boermeester M. A. Systematic review and meta-analysis of the repair of potentially contaminated and contaminated abdominal wall defects. *The American Journal of Surgery*. 2016. Vol. 212. Issue 5. P. 982-995. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.05.003>
- [11] The effect of thymoquinone coating on adhesive properties of polypropylene mesh / O. Aydin et al. *BMC Surgery*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0239-5>
- [12] Ventral hernia repair in patients with abdominal loss of domain: an observational study of one institution's experience / F. K. Azar et al. *Hernia*. 2017. Vol. 21. Issue 2. P. 245-252. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1576-0>
- [13] Comparative study of polyglactin 910 and simple catgut in the formation of intraperitoneal adhesions / M. Biondo-Simões, M. H. Oda, S. Pasqual, R. R. Robes. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2018. Vol. 33. Issue 2. P. 102-109. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180020000001>
- [14] First human use of hybrid synthetic/biologic mesh in ventral hernia repair: a multicenter trial / J. G. Bittner et al. *Surgical Endoscopy*. 2018. Vol. 32. Issue 3. P. 1123-1130. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5715-6>
- [15] An experimental comparison of the effects of bacterial colonization on biologic and synthetic meshes / W. C. Cole et al. *Hernia*. 2015. Vol. 19. Issue 2. P. 197-205. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1290-0>
- [16] Transabdominal midline reconstruction by minimally invasive surgery: technique and results / T. N. Costa et al. *Hernia*. 2016. Vol. 20. Issue 2. P. 257-265. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1457-y>
- [17] Adhesion prevention in ventral hernia repair: an experimental study comparing three lightweight porous meshes recommended for intraperitoneal use / L. D'Amore et al. *Hernia*. 2017. Vol. 21. Issue 1. P. 115-123. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1541-3>
- [18] A systematic review of the surgical treatment of large incisional hernia / E. B. Deerenberg et al. *Hernia*. 2015. Vol. 19. Issue 1. P. 89-101. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1321-x>
- [19] Wound risk assessment in ventral hernia repair: generation and internal validation of a risk stratification system using the ACS-NSQIP / J. P. Fischer et al. *Hernia*. 2015. Vol. 19. Issue 1. P. 103-111. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1318-5>
- [20] Comparative study of intraperitoneal adhesions related to light-weight polypropylene mesh and type I polymerized and purified bovine collagen coated light-weight polypropylene mesh in rabbits / D. Garcia et al. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2017. Vol. 32. Issue 11. P. 903-912. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020170110000002>
- [21] Imaging complex ventral hernias, their surgical repair, and their complications / S. Halligan, S. G. Parker, A. A. Plumb, A. Windsor. *European Radiology*. 2018. Vol. 28. Issue 8. P. 3560-3569. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5328-z>
- [22] A call for standardization of wound events reporting following ventral hernia repair / I. N. Haskins et al. *Hernia*. 2018. Vol. 22. Issue 5. P. 729-736. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1748-6>
- [23] Onlay with Adhesive Use Compared with Sublay Mesh Placement in Ventral Hernia Repair: Was Chevrel Right? An Americas Hernia Society Quality Collaborative Analysis / I. N. Haskins et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017. Vol. 224. Issue 5. P. 962-970. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.048>
- [24] Adverse Events after Ventral Hernia Repair: The Vicious Cycle of Complications / J. L. Holihan et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015. Vol. 221. Issue 2. P. 478-485. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.026>
- [25] Sublay versus underlay in open ventral hernia repair / J. L. Holihan et al. *Journal of Surgical Research*. 2016. Vol. 202. Issue 1. P. 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.12.014>
- [26] Mesh Location in Open Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-analysis / J. L. Holihan et al. *World Journal of Surgery*. 2016. Vol. 40. Issue 1. P. 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3252-9>
- [27] Properties of Meshes used in Hernia Repair: A Comprehensive Review of Synthetic and Biologic Meshes / A. M. Ibrahim et al. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2015. Vol. 31. Issue 2. P. 83-94. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376886>
- [28] Risk factors for postoperative wound infections and prolonged hospitalization after ventral/incisional hernia repair / C. Kautzanis et al. *Hernia*. 2015. Vol. 19. Issue 1. P. 113-123. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1155-y>
- [29] Developing a mesh-tissue integration index and mesh registry database: the next step in the evolution of hernia repair / A. Karatassas et al. *ANZ Journal of Surgery*. 2018. Vol. 88. Issue 6. P. 528-529. <https://doi.org/10.1111/ans.14060>
- [30] Transitional mesh repair for large incisional hernia in the elderly / M. Kawaguchi et al. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015. Vol. 7. P. 70-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.12.023>
- [31] Anterior versus Posterior Component Separation: Which Is Better? / S. Kumar et al. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018. Vol. 142. Issue 3S. P. 47S-53S. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000004852>
- [32] Lak K. L., Goldblatt M. I. Mesh Selection in Abdominal Wall Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018. Vol. 142. Issue 3S. P. 99S-106S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004862>
- [33] Totally endoscopic sublay repair (TES) – a novel approach to repair midline ventral hernia / B. G. Li et al. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2018. Vol. 98. Issue 36. P. 2933-2936. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.012>
- [34] Li B., Qin C., Bittner R. Totally endoscopic sublay (TES) repair for midline ventral hernia: surgical technique and preliminary results. *Surgical Endoscopy*. 2020. Vol. 34. Issue 4. P. 1543-1550. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6568-3>
- [35] MacFie J. Do intra-abdominal adhesions cause pain? *British Journal of Surgery*. 2018. Vol. 105. Issue 1. P. 9-10. <https://doi.org/10.1002/bjs.10731>
- [36] Biologic mesh for repair of ventral hernias in contaminated fields: long-term clinical and patient-reported outcomes / A. Madani et al. *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 31. Issue 2. P. 861-871. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5044-1>
- [37] Mathes T., Walgenbach M., Siegel R. Suture Versus Mesh Repair in Primary and Incisional Ventral Hernias: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*. 2016. Vol. 40. Issue 4. P. 826-835. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3311-2>
- [38] Matthews B. D., Paton L. Updates in Mesh and Biomaterials. *Surgical Clinics of North America*. 2018. Vol. 98. Issue 3. P. 463-470. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.02.007>
- [39] Postoperative complications as an independent risk factor for recurrence after laparoscopic ventral hernia repair: a prospective study of 417 patients with long-term follow-up / H. Mercoli et al. *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 31. Issue 3. P. 1469-1477. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5140-2>
- [40] International classification of abdominal wall planes (ICAP) to describe mesh insertion for ventral hernia repair / S. G. Parker et al. *British Journal of Surgery*. 2020. Vol. 107. Issue 3. P. 209-217. <https://doi.org/10.1002/bjs.11400>
- [41] Definition of giant ventral hernias: Development of standardization through a practice survey / G. Passot et al. *International Journal of Surgery*. 2016. Vol. 28. P. 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.01.097>
- [42] What is the BMI threshold for open ventral hernia repair? / L. Pénar et al. *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 31. Issue 3. P. 1311-1317. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5113-5>
- [43] Surgical mesh for ventral incisional hernia repairs: Understanding mesh design / A. Rastegarpour et al. *Plastic Surgery*. 2016. Vol. 24. Issue 1. P. 41-50. <https://doi.org/10.4172/plastic-surgery.1000955>
- [44] Comparative study of peritoneal adhesions after intraperitoneal implantation in rats of meshes of polypropylene versus polypropylene/polyglycaprone versus polyester/porcine collagen / W. G. Ribeiro et al. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2019. Vol. 34. Issue 6. P. e201900603. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020190060000003>
- [45] Бен Салха М., Репина Н. Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2016. Т. 4. № 4. С. 164-172. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164164-172>
- [46] Critical analysis of experimental model for study of adhesions after incisional hernias induced in rats' and repair of abdominal wall with different biomaterials / L. C. Serigiolle et al. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2015. Vol. 28. Issue 3. P. 178-182. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202015000300008>

- [47] Laparoscopic ventral/incisional hernia repair: updated guidelines from the EAES and EHS endorsed Consensus Development Conference / G. Silecchia et al. *Surgical Endoscopy*. 2015. Vol. 29. Issue 9. P. 2463-2484. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4293-8>
- [48] Suwa K., Okamoto T., Yanaga K. Is fascial defect closure with intraperitoneal onlay mesh superior to standard intraperitoneal onlay mesh for laparoscopic repair of large incisional hernia? *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 2018. Vol. 11. Issue 4. P. 378-384. <https://doi.org/10.1111/ases.12471>
- [49] Todros S., Pavan P. G., Natali A. N. Synthetic surgical meshes used in abdominal wall surgery: Part I-materials and structural conformation. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*. 2015. Vol. 105. Issue 3. P. 689-699. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33586>
- [50] Polypropylene and polypropylene/polyglycolcaprone (Ultrapro(r)) meshes in the repair of incisional hernia in rats / E. M. Utiyama et al. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2015. Vol. 30. Issue 6. P. 376-381. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020150060000001>
- [51] Vorovsky O. O., Shaprynskiy V. O., Sadyk I. M. Morphological changes of a great omentum at implantation of polypropylene and composite prostheses at allohernioplasty. *Reports of Morphology*. 2019. Vol. 25. Issue 4. P. 62-69. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(4\)-10](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(4)-10)
- [52] Wales E., Holloway S. The use of prosthetic mesh for abdominal wall repairs: A semi-systematic literature review. *International Wound Journal*. 2018. Vol. 16. Issue 1. P. 30-40. <https://doi.org/10.1111/ijw.12977>
- ### References
- [1] Volkov, V. (2016). K otsenke pokazatelei v morfologicheskikh mediko-biologicheskikh issledovaniyakh: korrektsiya podkhoda k novomu kompleksnomu statisticheskomu algoritmu [To the assessment of indicators in morphological medicobiological researches: correction of approach to new complex statistical algorithm]. *Byulleten' nauki i praktiki*, (6), 75-84. [in Russian].
- [2] Grubnik, V. V., & Vorotyntseva, K. O. (2018). Primenenie separatsionnykh metodov genioplastiki pri lechenii posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh [Component separation hernioplasty in treatment of postoperative ventral hernias]. *Khirurgiia Ukrainy*, (2), 86-92. <https://doi.org/10.3978/SU20182826> [in Russian].
- [3] Hrubnik, V. V., Parfentyeva, N. D., & Parfentyev, R. S. (2016). Suchasni metody khirurhichnoho likuvannya velykykh ventralnykh hryzh iz vidnovlenniam funktsii m'iaziv perednoi cherevnoi stinky [Modern methods of surgical treatment of large ventral hernia with reconstruction of anterior abdominal wall function]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*, (2), 10-16. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.2.6402> [in Ukrainian].
- [4] Khibekov, E. A., Kokhanov, A. V., Kaliev, D. R., Kudaev, S. V., Bondarev, V. A., & Serdyukov, M. A. (2018). Osobennosti vospalitel'noi reaktsii krysa na implantatsiyu sovremennykh setchatykh endoprotezov dlya genioplastiki [Features of inflammatory reaction of rats to implantation of modern mesh endoprosthesis for hernioplasty]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, (1). <https://doi.org/10.17513/spno.27384> [in Russian].
- [5] Muntyan, S. O., Nosov, A. Y., Getman, V. V., Balash, K. P., Chernykh, S. P., & Kruglyak, N. L. (2017). Dynamika pokaznykh ultrazvukovykh, mikrobiologicheskikh i tsytologicheskikh doslidzhen u likuvanni pisliaoperatsiynnykh ranovykh uskladnen z vykorystanniam mahnievmyshnykh mineraliv u khvorykh pokhlyloho viku [Dynamics of parameters of ultrasonic, microbiological and cytological investigations in the treatment of postoperative wound complications using magnesium containing minerals in the elderly patients]. *Medychni perspektyvy*, 22(1), 55-60. [in Ukrainian].
- [6] Pypa, L. V., & Murhina, M. M. (2017). Suchasni uviavlennia pro patohenez i diahnozyku hniino-septychnykh staniv u ditei (chastyna 1) [Modern understanding of the pathogenesis and diagnosis of septic conditions in children (Part I)]. *Infektsiini khvoroby*, (2), 32-40. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.2.7998> [in Ukrainian].
- [7] Railyanu, R. I., & Podolynny, G. I. (2019). Kontseptsiya naruznykh bryushnykh gryzh kak formy soedinitel'notkannoi displazii dlya poiska effektivnykh sposobov khirurhicheskogo lecheniya [The concept of external abdominal hernias as forms of connective tissue dysplasia the search for effective methods of surgical treatment]. *Issledovaniya i praktika v meditsini*, 6(4), 138-150. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-14> [in Russian].
- [8] Feleshtynsky, J. P., Lysenko, R. B., & Mishchuk, V. V. (2016). Otsinka efektyvnosti zastosuвання riznovydiv sitchastykh implantativ pry intraperytonealni aloplastatsii skladnykh defektiv cherevnoi stinky [Estimate of efficiency of multiple reticular implants application in the severe abdominal wall malformations' intraperitoneal alloplasty]. *Svit medytsyny ta biologii*, 12(1), 166-169. [in Ukrainian].
- [9] Helmy, M., & Albalkiny, S. (2018). Anterior component separation versus posterior component separation with transversus abdominus release in abdominal wall reconstruction for incisional hernia. *The Egyptian Journal of Surgery*, 37(3), 335-343. https://doi.org/10.4103/ejs_ejs_20_18
- [10] Atema, J. J., de Vries, F. E., & Boormeester, M. A. (2016). Systematic review and meta-analysis of the repair of potentially contaminated and contaminated abdominal wall defects. *The American Journal of Surgery*, 212(5), 982-995.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.05.003>
- [11] Aydin, O., Aydinuraz, K., Agalar, F., Sahiner, I. T., Agalar, C., Bayram, C., Denkbaz, E. B., & Atasoy, P. (2017). The effect of thymoquinone coating on adhesive properties of polypropylene mesh. *BMC Surgery*, 17(1), Article 40. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0239-5>
- [12] Azar, F. K., Crawford, T. C., Poruk, K. E., Farrow, N., Cornell, P., Nadra, O., Azoury, S. C., Soares, K. C., Cooney, C. M., & Eckhauser, F. E. (2017). Ventral hernia repair in patients with abdominal loss of domain: an observational study of one institution's experience. *Hernia*, 21(2), 245-252. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1576-0>
- [13] Biondo-Simões, M., Oda, M. H., Pasqual, S., & Robes, R. R. (2018). Comparative study of polyglactin 910 and simple catgut in the formation of intraperitoneal adhesions. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 33(2), 102-109. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180020000001>
- [14] Bittner, J. G., El-Hayek, K., Strong, A. T., LaPinska, M. P., Yoo, J. S., Pauli, E. M., & Kroh, M. (2017). First human use of hybrid synthetic/biologic mesh in ventral hernia repair: a multicenter trial. *Surgical Endoscopy*, 32(3), 1123-1130. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5715-6>
- [15] Cole, W. C., Balent, E. M., Masella, P. C., Kajjura, L. N., Matsumoto, K. W., & Pierce, L. M. (2015). An experimental comparison of the effects of bacterial colonization on biologic and synthetic meshes. *Hernia*, 19(2), 197-205. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1290-0>
- [16] Costa, T. N., Abdalla, R. Z., Santo, M. A., Tavares, R. R., Abdalla, B. M., & Ceconello, I. (2016). Transabdominal midline reconstruction by minimally invasive surgery: technique and results. *Hernia*, 20(2), 257-265. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1457-y>
- [17] D'Amore, L., Ceci, F., Mattia, S., Fabbri, M., Negro, P., & Gossetti, F. (2016). Adhesion prevention in ventral hernia repair: an experimental study comparing three lightweight porous meshes recommended for intraperitoneal use. *Hernia*, 21(1), 115-123. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1541-3>
- [18] Deerenberg, E. B., Timmermans, L., Hogerzeil, D. P., Slieker, J. C., Eilers, P. H., Jeekel, J., & Lange, J. F. (2014). A systematic review of the surgical treatment of large incisional hernia. *Hernia*, 19(1), 89-101. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1321-x>
- [19] Fischer, J. P., Wink, J. D., Tuggle, C. T., Nelson, J. A., & Kovach, S. J. (2014). Wound risk assessment in ventral hernia repair: generation and internal validation of a risk stratification system using the ACS-NSQIP. *Hernia*, 19(1), 103-111. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1318-5>
- [20] Garcia, D., Santos, C., Neto, Nunes, C. B., Buzelin, M. A., Petroianu, A., Figueiredo, L. O., Motta, A., Gaspar, C. B., & Alberti, L. R. (2017). Comparative study of intraperitoneal adhesions related to light-weight polypropylene mesh and type I polymerized and purified bovine collagen coated light-weight polypropylene mesh in rabbits. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 32(11), 903-912. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020170110000002>
- [21] Halligan, S., Parker, S. G., Plumb, A. A., & Windsor, A. (2018). Imaging complex ventral hernias, their surgical repair, and their complications. *European Radiology*, 28(8), 3560-3569. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5328-z>
- [22] Haskins, I. N., Horne, C. M., Krpata, D. M., Prabhu, A. S., Tastaldi, L., Perez, A. J., Rosenblatt, S., Poulouse, B. K., & Rosen, M. J. (2018). A call for standardization of wound events reporting following ventral hernia repair. *Hernia*, 22(5), 729-736. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1748-6>
- [23] Haskins, I. N., Voeller, G. R., Stoikes, N. F., Webb, D. L., Chandler, R. G., Phillips, S., Poulouse, B. K., & Rosen, M. J. (2017). Onlay with Adhesive Use Compared with Sublay Mesh Placement in Ventral Hernia Repair: Was Chevrel Right? An Americas Hernia Society Quality Collaborative Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*, 224(5), 962-970. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.048>
- [24] Holihan, J. L., Alawadi, Z., Martindale, R. G., Roth, J. S., Wray, C. J., Ko, T. C., Kao, L. S., & Liang, M. K. (2015). Adverse Events after Ventral Hernia Repair: The Vicious Cycle of Complications. *Journal of the American College of Surgeons*, 221(2), 478-485. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.026>
- [25] Holihan, J. L., Bondre, I., Askenasy, E. P., Greenberg, J. A., Keith, J. N., Martindale, R. G., Roth, J. S., Liang, M. K., & Ventral Hernia Outcomes Collaborative (VHOC) Writing Group. (2016). Sublay versus underlay in open ventral hernia repair. *Journal of Surgical Research*, 202(1), 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.12.014>
- [26] Holihan, J. L., Nguyen, D. H., Nguyen, M. T., Mo, J., Kao, L. S., & Liang, M. K. (2016). Mesh Location in Open Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World Journal of Surgery*, 40(1), 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3252-9>

- [27] Ibrahim, A. M., Vargas, C. R., Colakoglu, S., Nguyen, J. T., Lin, S. J., & Lee, B. T. (2014). Properties of Meshes used in Hernia Repair: A Comprehensive Review of Synthetic and Biologic Meshes. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 31(2), 83-94. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376886>
- [28] Kautzianis, C., Leichter, S. W., Mouawad, N. J., Welch, K. B., Lampman, R. M., Wahl, W. L., & Cleary, R. K. (2013). Risk factors for postoperative wound infections and prolonged hospitalization after ventral/incisional hernia repair. *Hernia*, 19(1), 113-123. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1155-y>
- [29] Karatassas, A., Anthony, A., Reid, J., Leopardi, L., Hewett, P., Ibrahim, N., & Maddern, G. (2018). Developing a mesh-tissue integration index and mesh registry database: the next step in the evolution of hernia repair. *ANZ Journal of Surgery*, 88(6), 528-529. <https://doi.org/10.1111/ans.14060>
- [30] Kawaguchi, M., Ueno, H., Takahashi, Y., Watanabe, T., Kato, H., & Hosokawa, O. (2015). Transitional mesh repair for large incisional hernia in the elderly. *International Journal of Surgery Case Reports*, 7, 70-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.12.023>
- [31] Kumar, S., Edmunds, R. W., Dowdy, C., Chang, Y. W., King, R., & Roth, J. S. (2018). Anterior versus Posterior Component Separation: Which Is Better? *Plastic and Reconstructive Surgery*, 142(3S), 47S-53S. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000004852>
- [32] Lak, K. L., & Goldblatt, M. I. (2018). Mesh Selection in Abdominal Wall Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 142(3S), 99S-106S. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000004862>
- [33] Li, B. G., Gong, D. H., Miao, J. C., Nie, X. Y., & Qin, C. F. (2018). [Totally endoscopic sublay repair (TES) – a novel approach to repair midline ventral hernia]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 98(36), 2933-2936. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.012> [in Chinese].
- [34] Li, B., Qin, C., & Bittner, R. (2020). Totally endoscopic sublay (TES) repair for midline ventral hernia: surgical technique and preliminary results. *Surgical Endoscopy*, 34(4), 1543-1550. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6568-3>
- [35] MacFie, J. (2018). Do intra-abdominal adhesions cause pain? *British Journal of Surgery*, 105(1), 9-10. <https://doi.org/10.1002/bjs.10731>
- [36] Madani, A., Niculiseanu, P., Marini, W., Kaneva, P. A., Mappin-Kasirer, B., Vassiliou, M. C., Khwaja, K., Fata, P., Fried, G. M., & Feldman, L. S. (2016). Biologic mesh for repair of ventral hernias in contaminated fields: long-term clinical and patient-reported outcomes. *Surgical Endoscopy*, 31(2), 861-871. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5044-1>
- [37] Mathes, T., Walgenbach, M., & Siegel, R. (2016). Suture Versus Mesh Repair in Primary and Incisional Ventral Hernias: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*, 40(4), 826-835. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3311-2>
- [38] Matthews, B. D., & Paton, L. (2018). Updates in Mesh and Biomaterials. *Surgical Clinics of North America*, 98(3), 463-470. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.02.007>
- [39] Mercoli, H., Tzedakis, S., D'Urso, A., Nedelcu, M., Memeo, R., Meyer, N., Vix, M., Perretta, S., & Mutter, D. (2016). Postoperative complications as an independent risk factor for recurrence after laparoscopic ventral hernia repair: a prospective study of 417 patients with long-term follow-up. *Surgical Endoscopy*, 31(3), 1469-1477. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5140-2>
- [40] Parker, S. G., Halligan, S., Liang, M. K., Muysoms, F. E., Adrales, G. L., Boutall, A., de Beaux, A. C., Dietz, U. A., Divino, C. M., Hawn, M. T., Heniford, T. B., Hong, J. P., Ibrahim, N., Itani, K., Jorgensen, L. N., Montgomery, A., Morales-Conde, S., Renard, Y., Sanders, D. L., Smart, N. J., ... Windsor, A. (2019). International classification of abdominal wall planes (ICAP) to describe mesh insertion for ventral hernia repair. *British Journal of Surgery*, 107(3), 209-217. <https://doi.org/10.1002/bjs.11400>
- [41] Passot, G., Villeneuve, L., Sabbagh, C., Renard, Y., Regimbeau, J.-M., Verhaeghe, P., Kianmanesh, R., Palot, J.-P., Vaudoier, D., Glehen, O., & Cotte, E. (2016). Definition of giant ventral hernias: Development of standardization through a practice survey. *International Journal of Surgery*, 28, 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.01.097>
- [42] Pernar, L., Pernar, C. H., Dieffenbach, B. V., Brooks, D. C., Smink, D. S., & Tavakkoli, A. (2017). What is the BMI threshold for open ventral hernia repair? *Surgical Endoscopy*, 31(3), 1311-1317. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5113-5>
- [43] Rastegarpour, A., Cheung, M., Vardhan, M., Ibrahim, M. M., Butler, C. E., & Levinson, H. (2016). Surgical mesh for ventral incisional hernia repairs: Understanding mesh design. *Plastic Surgery*, 24(1), 41-50. <https://doi.org/10.4172/plastic-surgery.1000955>
- [44] Ribeiro, W. G., Rodrigues, D., Atta, F., Ramos, I., Frazão, F., Torres, O., & Pitombo, M. B. (2019). Comparative study of peritoneal adhesions after intraperitoneal implantation in rats of meshes of polypropylene versus polypropylene/polyglycaprone versus polyester/porcine collagen. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 34(6), Article e201900603. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502019006000003>
- [45] Ben Salha, M., & Repina, N. B. (2016). Klinicheskaya diagnostika nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani [Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I. P. Pavlova*, 24(4), 164-172. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164164-172> [in Russian].
- [46] Serigiolle, L. C., Barbieri, R. L., Gomes, H. M., Rodrigues, D. A., Studart, S., & Leme, P. L. (2015). Critical analysis of experimental model for study of adhesions after incisional hernias induced in rats' and repair of abdominal wall with different biomaterials. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 28(3), 178-182. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202015000300008>
- [47] Silecchia, G., Campanile, F. C., Sanchez, L., Ceccarelli, G., Antinori, A., Ansaloni, L., Olmi, S., Ferrari, G. C., Cuccurullo, D., Baccari, P., Agresta, F., Vettoretto, N., & Piccoli, M. (2015). Laparoscopic ventral/incisional hernia repair: updated guidelines from the EAES and EHS endorsed Consensus Development Conference. *Surgical Endoscopy*, 29(9), 2463-2484. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4293-8>
- [48] Suwa, K., Okamoto, T., & Yanaga, K. (2018). Is fascial defect closure with intraperitoneal onlay mesh superior to standard intraperitoneal onlay mesh for laparoscopic repair of large incisional hernia? *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, 11(4), 378-384. <https://doi.org/10.1111/ases.12471>
- [49] Todros, S., Pavan, P. G., & Natali, A. N. (2015). Synthetic surgical meshes used in abdominal wall surgery: Part I-materials and structural conformation. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 105(3), 689-699. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33586>
- [50] Utiyama, E. M., Rosa, M. B., Andres, M., Miranda, J. S., Damous, S. H., Birolini, C. A., Damous, L. L., & Montero, E. F. (2015). Polypropylene and polypropylene/polyglycaprone (Ultrapro(r)) meshes in the repair of incisional hernia in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 30(6), 376-381. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502015006000001>
- [51] Vorovskyi, O. O., Shaprynskiy, V. O., & Sadyk, I. M. (2019). Morphological changes of a great omentum at implantation of polypropylene and composite prostheses at allohermioplasty. *Reports of Morphology*, 25(4), 62-69. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(4\)-10](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(4)-10)
- [52] Wales, E., & Holloway, S. (2018). The use of prosthetic mesh for abdominal wall repairs: A semi-systematic-literature review. *International Wound Journal*, 16(1), 30-40. <https://doi.org/10.1111/iwj.12977>

Вагітність і рак молочної залози: оптимальна тактика ведення пацієнтів (огляд літератури)

О. П. Колеснік^{*1,2,F}, А. І. Шевченко^{1,F}, А. В. Каджоян^{1,2,F}, О. М. Левик^{1,2,E,F},
Д. Є. Чернявський^{1,2,A,E,F}, В. О. Кузьменко^{1,2,F}, Л. С. Литвиненко^{1,B,C,D}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²ООО «Онколайф», 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

Рак молочної залози – одне з найпоширеніших злоякісних новоутворень в Україні (20,6 % з усіх злоякісних новоутворень). Звичайний показник захворюваності на рак молочної залози (РМЗ) у жінок у 2019 р. становив 70,3 випадку на 100 тис. населення. Нині рак молочної залози під час вагітності трапляється рідко (тільки 0,4 % усіх випадків захворювань на РМЗ у жінок віком від 16 до 49 років), рішення щодо лікування залишаються складними і для пацієнта, і для лікарів-онкологів.

Незважаючи на те, що лікування злоякісного захворювання молочної залози здійснюється зазвичай у невагітних жінок, проблема тактики ведення пацієнток із різними термінами гестації залишається невирішеною. Під час лікування вагітних із РМЗ потрібно дотримуватися мультидисциплінарного комплексного підходу для отримання максимальної користі та мінімізації ризику для матері та плода, що включає оптимальні тактики хірургічного лікування та хіміотерапії. Терапевтичні рішення мають базуватися на стадії захворювання, морфології пухлини, гестаційному віці при встановленні діагнозу та можливих ризиках вагітності.

Перспективний шлях розв'язання цієї проблеми – здійснення нових досліджень для визначення найбільш ефективних і безпечних стратегій лікування РМЗ у вагітних.

Ключові слова:

рак молочної залози, вагітність, рак, хіміотерапія, променева терапія.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 599-604

*E-mail:

oleksiikolesnik@gmail.com

Pregnancy and breast cancer: optimal patient management tactics (a literature review)

O. P. Kolesnik, A. I. Shevchenko, A. V. Kadzhoian, O. M. Levyk, D. Ye. Chernyavskiy, V. O. Kuzmenko, L. S. Lytvynenko

Breast cancer is one of the most widespread malignant neoplasm in Ukraine (20.6 % of all malignant neoplasms). The usual incidence of breast cancer (BC) in women, as of 2019, is 70.3 cases per 100 thousand population. At the moment, BC during pregnancy is rare (only in 0.4 % of all BC cases in women aged 16 to 49 years), the decision on treatment remains difficult for a patient as well as an oncologists.

Despite the fact that the treatment of malignant breast disease is usually carried out in non-pregnant women, the problem of tactics for managing patients with different gestation lengths remains unresolved. Thus, the treatment of pregnant women with BC should be guided a multidisciplinary integrated approach to maximize the benefits and minimize the risk to both a mother and a fetus, including the optimal tactics of surgical treatment and chemotherapy. Therapeutic decisions should be based on the stage of disease, tumor morphology, gestational age at diagnosis, and possible pregnancy risks.

A promising way of addressing this problem is to conduct more studies to determine the most effective and safest treatment strategies for BC in pregnant women.

Key words:

breast cancer, pregnancy, cancer, chemotherapy, radiation.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (4), 599-604

Беременность и рак молочной железы: оптимальная тактика ведения пациентов (обзор литературы)

А. П. Колесник, А. И. Шевченко, А. В. Каджоян, Е. Н. Левик, Д. Е. Чернявский, В. А. Кузьменко, Л. С. Литвиненко

Рак молочной железы – одно из самых распространённых злокачественных новообразований в Украине (20,6 % из всех злокачественных новообразований). Обычный показатель заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) у женщин по состоянию на 2019 г. составляет 70,3 случая на 100 тыс. населения. Сегодня рак молочной железы во время беременности встречается редко (только 0,4 % всех случаев заболеваний РМЖ у женщин в возрасте от 16 до 49 лет), решение по лечению остаётся сложным как для пациента, так и для врачей-онкологів.

Несмотря на то, что лечение злокачественного заболевания молочной железы осуществляется обычно у небеременных женщин, проблема тактики ведения пациенток с различными сроками гестации остаётся не решённой. Таким образом, при лечении беременных с РМЖ следует придерживаться мультидисциплинарного комплексного подхода для получения максимальной пользы и минимизации риска для матери и плода, включая оптимальные тактики хирургического лечения и химиотерапии. Терапевтические решения должны базироваться на стадии заболевания, морфологии опухоли, гестационном возрасте при установлении диагноза и возможных рисках беременности.

Перспективный путь решения данной проблемы – проведение новых исследований для определения наиболее эффективных и безопасных стратегий лечения РМЖ у беременных.

Ключевые слова:

рак молочной железы, беременность, рак, химиотерапия, лучевая терапия.

Запорожский медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 599-604

Рак молочної залози (РМЗ) – одне з найпоширеніших злоякісних захворювань у світі (16 % з усіх злоякісних новоутворень) і Україні (20,6 %). Звичайний показник захворюваності на РМЗ у жінок у 2019 р. становив 70,3 випадку на 100 тис. населення, смертності – 27,5 випадку на 100 тис. населення. Щороку від раку молочної залози помирають майже 41 760 жінок [22].

Це найпоширеніша форма раку, яку діагностують під час вагітності. Його визначають як рак молочної залози, діагностований під час одного з триместрів вагітності або протягом 12 місяців після пологів. Це рідкісний і своєрідний тип злоякісного захворювання, на нього припадає 0,2–3,8 % усіх ракових захворювань молочної залози, частота захворюваності у жінок віком до 35 років коливається від 2,6 % до 7,0 %, зростає до 15,6 % у жінок віком понад 35 років. Це пов'язано з тим, що чимало жінок не бажають народжувати до 35 років.

Рак молочної залози, пов'язаний із вагітністю, вважають особливо агресивним типом з кількох причин: молодий вік під час діагностики, поширений Т критерій за класифікацією TNM, високий відсоток залучення лімфатичних вузлів до патологічного процесу, негативний статус щодо рецепторів естрогенів (estrogen receptor – ER) та прогестерону (progesteron receptor – PR), а також високий рівень надмірної експресії рецептора епідермального фактора росту (HER2). Онкопатологію діагностують майже в 1 із 1000 вагітностей, а рак молочної залози – в 1 випадку на 3000 вагітностей, найчастіше в післяпологовому періоді [2, 19].

У світі та Україні зокрема немає чітких керівних принципів щодо лікування цієї специфічної групи пацієнтів. Оптимальна тактика ведення вагітних із РМЗ має базуватися на стадії захворювання, морфології пухлини, гестаційному віці при встановленні діагнозу та можливих ризиках для плода.

Своєчасна діагностика важлива для швидкого та відповідного лікування. Новоутворення часто виявляють за допомогою УЗД молочної залози та мамографії, яку вважають безпечною, особливо в разі захисного екранування живота. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) грудей не використовують під час вагітності через контрастні агенти, що містять гадоліній [15]. Показано, що лімфосцинтиграфія з технецієм-99 – проста безпечна та точна процедура для ідентифікації пахових сторожових лімфатичних вузлів [19, 21].

Тактика ведення вагітних із РМЗ залишається суперечливою.

Хірургічне лікування РМЗ під час вагітності.

Хірургічні рекомендації для вагітних із РМЗ не відрізняються від рекомендацій Національної комплексної мережі щодо боротьби з раком (NCCN) для невагітних жінок. Рекомендації ґрунтуються на клінічній стадії, біології пухлини, генетичному статусі, гестаційному віці та «хірургічних бажаннях» жінки.

Гестаційний вік під час діагностики – важливий елемент планування хірургічного втручання. Більшість авторів (F. A. Peccatori, M. Lambertini et al., P. Ramesh, S. Sri Kumar, V. Mahendran et al.) вважають, що хірургічне втручання можна безпечно виконувати в будь-який час вагітності [19, 21]. Це підтверджено в дослідженні G. E. Lee, S. M. Rosenberg, E. L. Mayer, V. Borges et al. [13]: 59 % (24/39) пацієнтів виконали операцію під час вагітності,

з-поміж них 17 % (4/24) – у першому триместрі, 57 % (14/24) – у другому, 26 % (6/24) – у третьому. Лампектомію виконали 59 % пацієток (14/24), однобічну мастектомію – 33 % (8/24), двобічну мастектомію під час вагітності – 8 % (2/24). Для оцінювання патологічного ураження лімфатичних вузлів 42 % (10/24) хворих виконана біопсія сигнального лімфатичного вузла, 58 % (14/24) – аксиллярна дисекція. Шістьом із 24 пацієток, яким під час вагітності виконали лампектомію чи однобічну мастектомію, здійснили профілактичну контралатеральну мастектомію після пологів. Зафіксували тільки один випадок хірургічного ускладнення під час вагітності, що пов'язаний із повільним загоєнням рани [13].

Мастектомію під загальним наркозом можна виконувати в будь-якому гестаційному віці з мінімальним ризиком для плода. У першому триместрі підхід до збереження молочної залози складніший через збільшення часу затримки променевої терапії, і пацієнтці слід повідомити про можливий підвищений ризик локального рецидиву. Але H. R. Macdonald [15] і N. M. Shah, D. M. Scott, P. Kandagatta et al. [23] з'ясували, що ризик переривання вагітності може бути більшим протягом першого триместру. Під час першого триместру операція, ймовірно, безпечна після 9 тижнів за умови встановлення постійного контролю серцебиття плода та його моніторингу. Хірургічне втручання вважають найбезпечнішим протягом 2 триместру, між 12 і 24 тижнями. Оперативне лікування можна виконувати і під час третього триместру вагітності, але є ризик передчасних пологів, що можуть бути ініційовані стресом після операції [6, 15].

Отже, найбезпечніший час виконання операції під час вагітності – другий триместр (12–24 тижні). Операція вибору під час I триместру – мастектомія, II триместру – мастектомія або лампектомія, III триместру – мастектомія або лампектомія з обов'язковим постійним контролем показників життєдіяльності плода.

Хіміотерапевтичне лікування вагітних із РМЗ.

Показання до призначення неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії у вагітних із РМЗ мають відповідати стандартним рекомендаціям для невагітних і ґрунтуються на морфології пухлини та стадії патологічного процесу. Необхідно враховувати певні проблеми, включаючи термін гестації на час встановлення діагнозу, очікувану дату пологів та уподобання пацієнтки [7]. Вагітним із РМЗ хіміотерапія протипоказана в першому триместрі, адже це період органогенезу, який характеризується високою вразливістю до лікарських препаратів і можливим виникненням спонтанних абортів та основних уроджених вад розвитку плода. Згідно з монографією Національної програми з токсикології США (NTP), загальна частота основних вад після впливу хіміотерапії протягом першого триместру становить 14 %, і деякі хіміотерапевтичні засоби (циклофосфамід і 5-фторурацил) пов'язані з більшим ризиком виникнення основних вад розвитку (18 % і 31 % відповідно) [19].

Переривання вагітності не пов'язане з поліпшенням результатів виживаності для матері. Однак для жінок із захворюванням на IV стадії, а також для жінок із високим ризиком раку молочної залози на ранній стадії, що діагностований у першому триместрі, можливий варіант припинення вагітності, щоб уникнути затримки початку

цитотоксичної терапії [14,24]. Хіміотерапія протягом другого та третього триместрів може бути пов'язана зі збільшенням кількості акушерських і внутрішньоутробних ускладнень, включаючи затримку внутрішньоутробного розвитку, гіпертонічні порушення вагітності та раннє розродження в 10–20 % випадків [16]. Цей відносно великий ризик ускладнень вагітності зумовлює необхідність мультидисциплінарного оцінювання стану пацієнтів, яким призначають хіміотерапію під час вагітності, включаючи ретельний моніторинг росту плода та артеріального тиску матері [5,18].

Хіміотерапевтичні схеми на основі антрацикліну або антрациклінів/таксанів вивчали F. A. Peccatori, M. Lambertini et al. [19]. Зробили висновок, що стандартні засоби лікування раку молочної залози і мають бути рекомендовані вагітним із РМЗ у другому та третьому триместрах. Антрацикліни – найбільш вивчені хіміотерапевтичні сполуки під час вагітності: понад 400 жінок із РМЗ отримували лікування за цими схемами [19]. Отже, хіміотерапію на основі антрацикліну слід вважати лікуванням першого вибору.

Клінічний досвід застосування таксанів у вагітних із РМЗ обмежений. Доцетаксел і паклітаксел – субстрати для плацентарного переносника Р-глікопротеїну, який зменшує кількість препарату, що проходить із плаценти у плід. Автори [19] стверджують, що таксани добре переносяться під час вагітності. Втім рекомендації NCCN радять уникати широкого застосування режимів на основі таксанів під час вагітності через обмежену кількість даних щодо безпеки для плода та вагітної.

Ефективність і відносну безпечність схеми на основі антрацикліну (адриаміцин, циклофосфамід; епірубіцин, циклофосфамід; фторурацил, адриаміцин, циклофосфамід; фторурацил, епірубіцин, циклофосфамід) вивчали N. M. Shah, D. M. Scott, P. Kandagatla et al. [23]. З'ясували, що можливе застосування паклітакселу щотижня в певних клінічних ситуаціях після першого триместру, наприклад, коли антрацикліни протипоказані [4,23].

Відомо, що фізіологічні зміни під час вагітності (збільшення об'єму плазми та збільшення швидкості клубочкової фільтрації) впливають на фармакокінетику терапевтичних засобів, включаючи хіміотерапію [8,25]. Цей факт викликає сумніви в ефективності хіміотерапії під час вагітності. Van Hasselt et al. виявили стійке зменшення впливу доксорубіцину, епірубіцину, доцетакселу та паклітакселу на пухлину [29]. Хіміотерапію з поступовим зменшенням доз не можна призначати вагітним із РМЗ, також варто уникати збільшення доз і змін інтервалів лікування.

Призначення хіміотерапії рекомендоване якнайшвидше після ретельного оцінювання стану матері та плода. Необхідно зберігати 2–3-тижневий інтервал між попереднім і наступним циклом ХТ, щоб почалося відновлення кісткового мозку та для уникнення гематологічної токсичності. У зв'язку з можливим розвитком спонтанних пологів після 34 тижня хіміотерапію необхідно припинити на 34 тижні вагітності [19,25].

Отже, хіміотерапію можна безпечно застосовувати, не впливаючи на розвиток плода, у II та III триместрах, однак лікарям-онкологам слід усвідомлювати важливість вибору безпечних та ефективних режимів лікування. Найефективнішими вважають схеми на основі антрациклінів.

Доцільність таргетної терапії РМЗ під час вагітності.

На думку F. A. Peccatori, M. Lambertini et al., трастузумаб можна призначати для лікування пацієнтів із HER2-позитивним раком молочної залози [19]. Однак експресія HER2 відіграє вирішальну роль в органогенезі плода, а також бере участь у ранніх стадіях зачаття та імплантації [9,26]. Антитіла до імуноглобуліну G можуть проходити через плаценту з II триместру вагітності, при тривалому збільшенні прохідності відтоді та до часу розродження. Описано 34 хворих на рак молочної залози, яких лікували трастузумабом під час вагітності. Коли трастузумаб вводили під час вагітності у II чи III триместрах, вагітність ускладнювалася олігогідроамніоном, унаслідок чого в 5 випадках настали передчасні пологи. Експозиція в I триместрі не була пов'язана з ускладненнями вагітності або вадами розвитку плода, випадки олігогідроамніону не описані. Тому, на відміну від хіміотерапії, вплив трастузумабу протягом I триместру не пов'язаний із вродженими вадами розвитку, а таргетна терапія поза II триместром, імовірно, може спричинити «таргетні» ефекти, в багатьох випадках розвивається олігогідроамніон [10,27].

Але більшість авторів (P. Ramesh, S. Srikumar, V. Mahendran et al., H. R. Macdonald та N. M. Shah, D. M. Scott, P. Kandagatla et al.) вважають, що через несприятливий вплив на плід застосування трастузумабу, моноклонального антитіла, націленого на HER2/neu, протипоказано протягом усіх триместрів вагітності [15,21,23]. Вплив трастузумабу під час вагітності пов'язаний з олігогідроамніоном і синдромом Поттера, що спричиняє гіпоплазію легенів, скелетні порушення, ниркову недостатність і смерть новонароджених [15,23].

Застосування пертузумабу у вагітних не вивчали. Як і трастузумаб, цей препарат протипоказаний під час вагітності.

Лапатиніб, інгібітор тирозинкінази, також показаний під час лікування трастузумаб-рефракторного, HER2/neu-позитивного раку молочної залози. Втім досвід застосування лапатинібу під час вагітності обмежений, і тому лапатиніб не можна призначати таким хворим [11].

Отже, в умовах ранньої стадії позитивного на HER2 раку молочної залози, що діагностований під час вагітності, трастузумаб та/або пертузумаб можна вводити після пологів і після закінчення лактації, якщо пацієнтка вирішила годувати груддю. Відомостей щодо секреції трастузумабу (або пертузумабу) з молоком людини чи впливу на грудне вигодовування немовляти немає, тому його призначення не рекомендоване.

Променева терапія, імунотерапія, гормонотерапія у вагітних пацієнток із РМЗ.

Вагітність – одне з небагатьох абсолютних протипоказань до застосування променевої терапії (ПТ) через потенційну тератогенну та навіть смертельну дію на плід, що розвивається. Ризики впливу радіації на плід залежать від віку гестації та дози опромінення [12,28]. Як правило, дозу опромінення менше ніж 0,1–0,2 Гр вважають безпечною для плода. Його опромінення може спричинити несприятливі наслідки, як-от внутрішньоутробну затримку росту, розумову відсталість, ризик раку дитини, смерть.

Але деякі автори вважають, що ПТ не є абсолютним протипоказанням для вагітних із РМЗ, доцільність її

призначення можна розглядати в деяких випадках після оцінювання ризику та користі для матері, враховуючи гестаційний вік, необхідність терапії та техніку лікування (зміну енергії, розміру поля, екранування) [1,3]. Хоча описано окремі випадки успішної променевої терапії РМЗ у вагітних із народженням здорових дітей, ці відомості надто обмежені, щоб зробити ґрунтовні висновки, тому бажано відкласти її призначення до післяпологового періоду [19].

У вагітних із РМЗ гормональна терапія протипоказана. Вади розвитку плода (черепно-лицьові та генітальні) описано в дітей із внутрішньоутробним впливом тамоксифену [19,29]. Отже, застосування ендокринних засобів слід призначати після пологів. Однак у роботі Н. R. Macdonald показано, що інколи можливе використання гормональної терапії в метастатичних умовах без шкоди для плода. Тамоксифен після пологів може затримати вироблення молока, відомості щодо безпеки тамоксифену в період лактації обмежені [15]. Даних щодо лікування інгібіторами ароматаз (летрозол, анастрозол, екземестан) вагітних із РМЗ недостатньо для клінічного застосування.

Перспективною є імунотерапія під час лікування раку молочної залози, хоча ще продовжуються її дослідження. Клінічні випробування вказують, що потрійний негативний і HER2-позитивний рак молочної залози, що частіше діагностують у пацієток під час вагітності, виявляють високу імуногенність і реакцію на інгібітори контрольних точок, особливо в поєднанні зі стандартними методами терапії [17,20]. Хоча початкові результати позитивні, тільки майже 20 % з усіх хворих на рак молочної залози мали відповідь на терапію [1,30]. Імунні контрольні точки відіграють важливу роль у цьому процесі, гіпотетично, вплив на імунні чекпоінти може спричинити імунну відповідь проти плода. Дослідження на тваринах показали зв'язок між інгібіторами контрольних точок і збільшенням кількості абортів, мертворождалих, передчасних пологів і дитячої смертності [14]. Випробування на людях не здійснювали. Поки не буде зібрано достатньо відомостей про безпеку імунотерапії під час вагітності, таке лікування протипоказане.

Отже, багато питань щодо співвідношення ризику/користі призначення променевої, гормоно- та імунотерапії залишаються відкритими, потребують детальніших досліджень, тому лікування цими методами не рекомендоване під час вагітності.

Рак молочної залози, пов'язаний із вагітністю, – унікальний клінічний сценарій, що потребує детального оцінювання ризиків і переваг для матері та плода, а також багатопрофільного обговорення та ретельного моніторингу групою експертів. Під час лікування пацієнтів потрібно дотримуватися мільтидисциплінарного комплексного підходу для отримання максимальної користі та мінімізації ризику для матері та плода, що включає оптимальні тактики хірургічного лікування та хімієтерапії. Велика кількість питань щодо лікування вагітних із РМЗ досі відкрита, а отже актуальними є додаткові дослідження з цієї теми.

Висновки

1. Хірургічне лікування найбезпечніше під час II триместру вагітності та включає мастектомію або

лампектомію з обов'язковим постійним контролем життєдіяльності плода.

2. Після I триместру вагітності можна призначати неoad'ювантну або ад'ювантну хімієтерапію. Найефективнішими вважають схеми на основі антрациклінів.

3. Таргетну терапію не призначають для лікування РМЗ у II та III триместрах вагітності. Терапію трастузумабом та/або пертузумабом можна здійснювати тільки після пологів і закінчення лактації.

4. Лікування з призначенням променевої, імунотерапії та гормонотерапії у вагітних із РМЗ залишається суперечливим через брак відомостей про позитивні ефекти цих методів.

5. Перспективний шлях розв'язання проблеми – здійснення більшої кількості досліджень із пошуку найефективніших і найбезпечніших стратегій лікування вагітних із РМЗ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 19.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2021

Відомості про авторів:

Колеснік О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, онкохірург, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.
Шевченко А. І., д-р мед. наук, професор каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каджоян А. В., канд. мед. наук, асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; директор ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

Левик О. М., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

Чернявський Д. Є., старший лаборант каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

Кузьменко В. О., асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, онкохірург, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

Литвиненко Л. С., студентка VI курсу I медичного факультету, 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; oncologist, oncosurgeon, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Shevchenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kadzhoian A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University; Director of Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Levyk O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University; oncologist, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Chernyavskiy D. Ye., MD, Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University; oncologist, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Kuzmenko V. O., MD, Assistant of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University; oncologist, oncosurgeon, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Lytvynenko L. S., sixth-year student of the 1st Medical Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Колесник А. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет; врач-онколог, онкохирург, ООО «Онколайф», г. Запорожье, Украина.

Шевченко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каджоян А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет; директор ООО «Онколайф», г. Запорожье, Украина.

Левик Е. Н., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет; врач-онколог, ООО «Онколайф», г. Запорожье, Украина.

Чернявский Д. Е., старший лаборант каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет; врач-онколог, ООО «Онколайф», г. Запорожье, Украина.

Кузьменко В. А., ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет; врач-онколог, онкохирург, ООО «Онколайф», г. Запорожье, Украина.

Литвиненко Л. С., студентка VI курса I медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Alfasi A., Ben-Aharon I. Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers*. 2019. Vol. 11. Issue 11. P. 1669. <https://doi.org/10.3390/cancers11111669>
- [2] Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Time-Trends Study of the Korean Breast Cancer Registry Database / S. Y. Bae et al. *Journal of Breast Cancer*. 2018. Vol. 21. Issue 4. P. 425-432. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e58>
- [3] What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? / V. Balaya et al. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2018. Vol. 47. Issue 5. P. 205-207. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.03.003>
- [4] Botha M. H., Rajaram S., Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2018. Vol. 143. Suppl. 2. P. 137-142. <https://doi.org/10.1002/jigo.12621>
- [5] Durrani S., Akbar S., Heena H. Breast Cancer During Pregnancy. *Cureus*. 2018. Vol. 10. Issue 7. P. e2941. <https://doi.org/10.7759/cureus.2941>
- [6] Feng C., Yu D., Qian J. Long-Term Results and Predictors of Survival After Conservative Breast Surgery for Breast Cancer During Pregnancy. *Medical Science Monitor*. 2019. Vol. 25. P. 8587-8594. <https://doi.org/10.12659/MSM.917288>
- [7] The role of imaging techniques in the diagnosis, staging and choice of therapeutic conduct in pregnancy associated breast cancer / I. Goidescu et al. *Medical Ultrasonography*. 2019. Vol. 21. Issue 3. P. 336-343. <https://doi.org/10.11152/mu-1958>
- [8] Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature / N. R. Gomez-Hidalgo et al. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019. Vol. 39. Issue 1. P. 27-35. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1457631>
- [9] Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women / J. C. Gooch et al. *The Breast Journal*. 2020. Vol. 26. Issue 4. P. 668-671. <https://doi.org/10.1111/tbj.13510>
- [10] A Case Report of Surgery and Chemotherapy for a Patient with Rapidly Progressing Breast Cancer during Pregnancy / Y. Hazama et al. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*. 2018. Vol. 45. Issue 5. P. 847-850. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026449/>
- [11] Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer / A. Johansson et al. *International Journal of Cancer*. 2018. Vol. 142. Issue 7. P. 1343-1354. <https://doi.org/10.1002/ijc.31174>
- [12] Knabben L., Mueller M. D. Breast cancer and pregnancy. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2017. Vol. 32. Issue 1. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0026>
- [13] Contemporary management of breast cancer during pregnancy and subsequent lactation in a multicenter cohort of young women with breast cancer / G. E. Lee et al. *The Breast Journal*. 2019. Vol. 25. Issue 6. P. 1104-1110. <https://doi.org/10.1111/tbj.13431>
- [14] Diagnostics, treatment and prognosis in breast cancer during pregnancy / P. S. Lund, I. Saltvig, M. H. Oldenburg, S. H. Matzen. *Ugeskrift for laeger*. 2018. Vol. 180. Issue 27. P. V09170665. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984695/>
- [15] Macdonald H. R. Pregnancy associated breast cancer. *The Breast Journal*. 2020. Vol. 26. Issue 1. P. 81-85. <https://doi.org/10.1111/tbj.13714>
- [16] Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature / M. T. Martínez et al. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2018. Vol. 230. P. 222-227. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.029>
- [17] Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study / C. V. Maxwell, H. Al-Sehli, J. Parrish, R. D'Souza. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2019. Vol. 84. Issue 1. P. 79-85. <https://doi.org/10.1159/000493128>
- [18] Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach / I. Paris et al. *Clinical Breast Cancer*. 2021. Vol. 21. Issue 1. P. e120-e127. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.007>
- [19] Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences / F. A. Peccatori et al. *Cancer Biology & Medicine*. 2018. Vol. 15. Issue 1. P. 6-13. <https://doi.org/10.20892/cbm.issn.2095-3941.2017.0146>
- [20] Polivka J. Jr., Altun I., Golubnitschaja O. Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. *EPMA Journal*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.1007/s13167-018-0129-7>
- [21] Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Realistic Approach / P. Ramesh et al. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2019. Vol. 69. Issue 6. P. 514-519. <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01249-9>
- [22] A Review of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis, Local and Systemic Treatment, and Prognosis / K. E. Rojas, N. Bilbro, D. M. Manasseh, P. I. Borgen. *Journal of Women's Health*. 2019. Vol. 28. Issue 6. P. 778-784. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7264>
- [23] Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer / N. M. Shah et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 26. Issue 5. P. 1214-1224. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07156-7>
- [24] Pregnancy-associated breast cancer: maternal breast cancer survival over 10 years and obstetrical outcome at a university centre of women's health / E. Simoes et al. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018. Vol. 298. Issue 2. P. 363-372. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4822-5>
- [25] Slepicka P. F., Cyrill S. L., Dos Santos C. O. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends in Molecular Medicine*. 2019. Vol. 25. Issue 10. P. 866-881. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.06.003>
- [26] Subramani R., Lakshmanaswamy R. Pregnancy and Breast Cancer Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2017. Vol. 151. P. 81-111. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.006>
- [27] Behavior and Outcomes of Pregnancy Associated Breast Cancer / K. Suleman et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20. Issue 10. P. 135-138. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.1.135>
- [28] Pregnancy-associated breast cancer: A review of 47 women / F. Taşkın, Y. Polat, I. H. Erdoğan, A. Soyder. *Clinical Imaging*. 2019. Vol. 58. P. 182-186. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.07.012>
- [29] Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel / J. van Hasselt et al. *Annals of Oncology*. 2014. Vol. 25. Issue 10. P. 2059-2065. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu140>
- [30] Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer / B. Wang et al. *Thoracic Cancer*. 2019. Vol. 10. Issue 5. P. 1060-1068. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13045>

References

- [1] Alfasi A., & Ben-Aharon, I. (2019). Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers*, 11(11), Article 1669. <https://doi.org/10.3390/cancers11111669>
- [2] Bae, S. Y., Kim, K. S., Kim, J. S., Lee, S. B., Park, B. W., Lee, S. W., Lee, H. J., Kim, H. K., You, J. Y., Jung, S. P., & Korean Breast Cancer Society. (2018). Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Time-Trends Study of the Korean Breast Cancer Registry Database. *Journal of Breast Cancer*, 21(4), 425-432. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e58>
- [3] Balaya, V., Bonsang-Kitzits, H., Ngo, C., Delomenie, M., Gosset, M., Mimouni, M., Nos, C., David, P. M., Bats, A. S., & Lecuru, F. (2018). What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 47(5), 205-207. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.03.003>
- [4] Botha, M. H., Rajaram, S., & Karunaratne, K. (2018). Cancer in pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 143(Suppl. 2), 137-142. <https://doi.org/10.1002/jigo.12621>

- [5] Durrani, S., Akbar, S., & Heena, H. (2018). Breast Cancer During Pregnancy. *Cureus*, 10(7), Article e2941. <https://doi.org/10.7759/cureus.2941>
- [6] Feng, C., Yu, D., & Qian, J. (2019). Long-Term Results and Predictors of Survival After Conservative Breast Surgery for Breast Cancer During Pregnancy. *Medical Science Monitor*, 25, 8587-8594. <https://doi.org/10.12659/MSM.917288>
- [7] Goidescu, I., Nemeti, G., Caracostea, G., Eniu, D. T., Chiorean, A., Pintican, R., Cruciat, G., & Muresan, D. (2019). The role of imaging techniques in the diagnosis, staging and choice of therapeutic conduct in pregnancy associated breast cancer. *Medical Ultrasonography*, 21(3), 336-343. <https://doi.org/10.11152/mu-1958>
- [8] Gomez-Hidalgo, N. R., Mendizabal, E., Joigneau, L., Pintado, P., & De Leon-Luis, J. (2019). Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 39(1), 27-35. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1457631>
- [9] Gooch, J. C., Chun, J., Kaplowitz, E., Guth, A., Axelrod, D., Shapiro, R., Roses, D., & Schnabel, F. (2020). Pregnancy-associated breast cancer in a contemporary cohort of newly diagnosed women. *The Breast Journal*, 26(4), 668-671. <https://doi.org/10.1111/tbj.13510>
- [10] Hazama, Y., Nakai, Y., Sugawara, S., Nomura, T., Matsumoto, K., Matsumoto, R., Sugihara, M., Ishida, T., Murata, S., Murata, T., Nakamura, T., Moriya, T., Kurebayashi, J., & Shimoya, K. (2018). A Case Report of Surgery and Chemotherapy for a Patient with Rapidly Progressing Breast Cancer during Pregnancy. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, 45(5), 847-850. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026449/>
- [11] Johansson, A., Andersson, T. M., Hsieh, C. C., Jirstrom, K., Cnattingius, S., Fredriksson, I., Dickman, P. W., & Lambe, M. (2018). Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *International Journal of Cancer*, 142(7), 1343-1354. <https://doi.org/10.1002/ijc.31174>
- [12] Knabben, L., & Mueller, M. D. (2017). Breast cancer and pregnancy. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 32(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0026>
- [13] Lee, G. E., Rosenberg, S. M., Mayer, E. L., Borges, V., Meyer, M. E., Schapira, L., Come, S. E., & Partridge, A. H. (2019). Contemporary management of breast cancer during pregnancy and subsequent lactation in a multicenter cohort of young women with breast cancer. *The Breast Journal*, 25(6), 1104-1110. <https://doi.org/10.1111/tbj.13431>
- [14] Lund, P. S., Saltvig, I., Oldenburg, M. H., & Matzen, S. H. (2018). Diagnostics, treatment and prognosis in breast cancer during pregnancy. *Ugeskrift for laeger*, 180(27), Article V09170665. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984695/>
- [15] Macdonald, H. R. (2020). Pregnancy associated breast cancer. *The Breast Journal*, 26(1), 81-85. <https://doi.org/10.1111/tbj.13714>
- [16] Martínez, M. T., Bermejo, B., Hernando, C., Gambardella, V., Cejalvo, J. M., & Lluch, A. (2018). Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 230, 222-227. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.029>
- [17] Maxwell, C. V., Al-Sehli, H., Parrish, J., & D'Souza, R. (2019). Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 84(1), 79-85. <https://doi.org/10.1159/000493128>
- [18] Paris, I., Di Giorgio, D., Carboognin, L., Corrado, G., Garganese, G., Franceschini, G., Sanchez, A. M., De Vincenzo, R. P., Accetta, C., Terribile, D. A., Magno, S., Di Leone, A., Bove, S., Masetti, R., & Scambia, G. (2021). Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach. *Clinical Breast Cancer*, 21(1), e120-e127. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.007>
- [19] Peccatori, F. A., Lambertini, M., Scarfone, G., Del Pup, L., & Codacci-Pisanelli, G. (2018). Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer Biology & Medicine*, 15(1), 6-13. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0146>
- [20] Polivka, J., Jr., Altun, I., & Golubnitschaja, O. (2018). Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine. *EPMA Journal*, 9(1), 1-13. <https://doi.org/10.1007/s13167-018-0129-7>
- [21] Ramesh, P., Sri Kumar, S., Mahendran, V., Nair, S. S., & Radhamany, K. (2019). Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Realistic Approach. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 69(6), 514-519. <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01249-9>
- [22] Rojas, K. E., Bilbro, N., Manasseh, D. M., & Borgen, P. I. (2019). A Review of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis, Local and Systemic Treatment, and Prognosis. *Journal of Women's Health*, 28(6), 778-784. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7264>
- [23] Shah, N. M., Scott, D. M., Kandagatta, P., Moravek, M. B., Cobain, E. F., Burness, M. L., & Jeruss, J. S. (2019). Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 26(5), 1214-1224. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07156-7>
- [24] Simoes, E., Graf, J., Sokolov, A. N., Grischke, E. M., Hartkopf, A. D., Hahn, M., Weiss, M., Abele, H., Seeger, H., & Brucker, S. Y. (2018). Pregnancy-associated breast cancer: maternal breast cancer survival over 10 years and obstetrical outcome at a university centre of women's health. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(2), 363-372. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4822-5>
- [25] Slepicka, P. F., Cyrill, S. L., & Dos Santos, C. O. (2019). Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends in Molecular Medicine*, 25(10), 866-881. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.06.003>
- [26] Subramani, R., & Lakshmanaswamy, R. (2017). Pregnancy and Breast Cancer. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 151, 81-111. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.006>
- [27] Suleman, K., Osmani, A. H., Al Hashem, H., Al Twegjeri, T., Ajaram, D., Jastaniyah, N., Al Khayal, W., Al Malik, O., & Al Sayed, A. (2019). Behavior and Outcomes of Pregnancy Associated Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(1), 135-138. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.1.135>
- [28] Taşkın, F., Polat, Y., Erdoğdu, İ. H., & Soyder, A. (2019). Pregnancy-associated breast cancer: A review of 47 women. *Clinical Imaging*, 58, 182-186. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.07.012>
- [29] van Hasselt, J., van Calsteren, K., Heyns, L., Han, S., Mhallem Gziri, M., Schellens, J., Beijnen, J. H., Huitema, A., & Amant, F. (2014). Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Annals of Oncology*, 25(10), 2059-2065. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu140>
- [30] Wang, B., Yang, Y., Jiang, Z., Zhao, J., Mao, Y., Liu, J., & Zhang, J. (2019). Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thoracic Cancer*, 10(5), 1060-1068. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13045>