

# Запорожский медицинский журнал



Том 23, № 5(128), сентябрь – октябрь 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. Zavhorodnia (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 № 1 от 30.08.2021 г.  
Подписан в печать  
24.09.2021 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](mailto: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](mailto:xpresszp@gmail.com)  
Свидетельство о госрегистрации  
АОО №198468 от 01.07.1999 г.  
Формат 60x84/8.  
© Бумага мелованная,  
бескислотная. Усл. печат. л. 6.  
Тираж 200 экз. Зак. № 9/21.

## Zaporozhye Medical Journal

Volume 23 No. 5 September – October 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](mailto:med_jur@zsmu.zp.ua)  
<http://zmj.zsmu.edu.ua>

## Оригинальные исследования

### Кузьміна Г. П., Лазаренко О. М.

Стан судинної стінки сонних артерій на основі вивчення маркерів запалення в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з подагрою

### Савченко Ю. В., Кисельов С. М.

Гендерні особливості клініко-інструментальних показників хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після первинного коронарного втручання

### Михалюк Є. Л., Сиволап В. В., Гороховський Є. Ю.

Вплив довготривалих тренувань на варіабельність серцебиття, центральну гемодинаміку та фізичну працездатність жінок-плавців із різними спортивними кваліфікаціями

### Негріч Т. І., Боженко Н. Л., Боженко М. І.

Вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на якість життя хворих на розсіяний склероз

### Зупанець І. А., Голубовська О. А., Тарасенко О. О., Безугла Н. П., Пасічник М. Ф., Карабінюш С. О., Копча В. С., Мороз Л. В., Максимчук Г. В., Кобринська О. Я., Фіщук Р. М., Шульга Д. І., Морочковський Р. С., Зошчак М. С.

Ефективність кверцетину у хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19)

### Орлова Ю. А., Громова А. М., Акімов О. Є., Кетова О. М.

Роль типу поляризації макрофагів у патогенезі ендометріодної хвороби

### Лукавенко І. М., Колногуз А. В., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В.

Поліморфізми гена дННК SRA та ризик виникнення гінекологічної патології серед українських жінок із проліферативним типом доброякісної дисплазії молочної залози без атипії

### Герасименко С. І., Костогряз О. А., Костогряз Ю. О., Бабко А. М., Майко В. М.

Результати хірургічного лікування дифузної форми пігментного віллонодулярного синовіту (теносиновіальної гігантоклітинної пухлини дифузного типу) колінного суглоба

### Возіанов О. С., Возіанов С. О.

Прогностичні фактори незадовільних результатів екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії в лікуванні хворих на уретеролітаз

### Остафійчук М. В., Коваленко А. Є., Тарашченко Ю. М.

Радіодрезистентні метастази високодиференційованого раку щитовидної залози, аналіз характеристик пухлин і первинного оперативного втручання

## Original research

### 608 Kuzmina H. P., Lazarenko O. M.

The state of carotid artery wall in hypertensive patients with gout based on the study of inflammatory markers

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

Gender peculiarities of clinical and instrumental indexes in patients with acute Q-wave myocardial infarction after primary coronary intervention

### 621 Mykhaliuk Ye. L., Syvolap V. V., Horokhovskiy Ye. Yu.

Effect of long-term training on heart rate variability, central hemodynamics and physical working capacity in female swimmers with different sports qualifications

### 628 Nehrych T. I., Bozhenko N. L., Bozhenko M. I.

The influence of intensity and neuropathic component of pain syndrome on the quality of life in patients with multiple sclerosis

### 636 Zupanets I. A., Holubovska O. A., Tarasenko O. O., Bezuhla N. P., Pasichnyk M. F., Karabynosh S. O., Kopcha V. S., Moroz L. V., Maksymchuk H. V., Kobrynska O. Ya., Fishchuk R. M., Schulha D. I., Morochkovskiy R. S., Zoshchak M. S.

Quercetin effectiveness in patients with COVID-19 associated pneumonia

### 644 Orlova Yu. A., Hromova A. M., Akimov O. Ye., Ketova O. M.

The role of the macrophage polarization type in the pathogenesis of endometrioid disease

### 651 Lukavenko I. M., Kolnoguz A. V., Harbuzova V. Yu., Ataman O. V.

LncRNA SRA gene polymorphisms and risk of gynecological pathology development among Ukrainian women with proliferative type of benign breast disease without atypia

### 656 Herasymenko S. I., Kostohryz O. A., Kostohryz Yu. O., Babko A. M., Maiko V. M.

Results of the surgical treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis (diffuse-type tenosynovial giant-cell tumor) of the knee

### 664 Vozianov O. S., Vozianov S. O.

Predictive factors of extracorporeal shock wave lithotripsy failure in the treatment of patients with ureterolithiasis

### 670 Ostafichuk M. V., Kovalenko A. Ye., Tarashchenko Yu. M.

Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention

## Оригинальные исследования

**Спахі О. В., Запороженко А. Г., Моргун В. В., Пахольчук О. П.**

Нова мініінвазивна технологія хірургічного лікування оваріальних кіст у дітей

**Воробйова Н. В., Усачова О. В., Каплаушенко А. Г.**

Патогенетична роль кишкової мікрофлори в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

**Косминіна Н. С., Авраменко І. Ю.**

Особливості перебігу коронавірусної хвороби в дітей раннього віку

**Абатуров О. Є., Нікуліна А. О.**

Асоціація поліморфізмів гена лептинового рецептора, маркерів метазапалення в дітей із метаболічно нездоровим ожирінням

**Кучеренко Л. І., Чонка О. О., Портна О. О.**

Розроблення методики стандартизації діючих речовин у модельній суміші на основі декаметоксину та тіотриазоліну

## Обзоры

**Вантюх Н. В., Лемко О. І.**

Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: можливості немедикаментозного лікування

**Антипкін Ю. Г., Кирилова Л. Г., Мірошников О. О., Юзва О. О., Сілаєва Л. Ю., Берегела О. В., Мироняк Л. А.**

Пантотенат кіназа-асоційована нейродегенерація (хвороба Галлервордена–Шпатца): клінічні аспекти, діагностика, лікування

**Никоненко А. О., Гавриленко Б. С.**

Синдром тазового венозного повнокров'я: історичні аспекти та сучасний погляд на проблему

**Зубачик В. М., Петришин О. А., Зубачик О. В.**

Сучасне розуміння патогенезу захворювань пародонта та перспективи модуляційної терапії

## Клинический случай

**Візір В. А., Садомов А. С., Деміденко О. В.**

Застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом

## Original research

**677 Spakhi O. V., Zaporozhchenko A. H., Morhun V. V., Pakholchuk O. P.**

A new minimally invasive surgical technique for the treatment of ovarian cysts in children

**683 Vorobiova N. V., Usachova O. V., Kaplaushenko A. H.**

Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection

**691 Kosmynina N. S., Avramenko I. Yu.**

Features of the coronavirus disease course in young children

**696 Abaturov A. E., Nikulina A. O.**

Association of leptin receptor gene polymorphisms and meta-inflammation markers with metabolically unhealthy obesity in children

**703 Kucherenko L. I., Chonka O. O., Portna O. O.**

Development of methods for standardization of the active substance, namely the model mixture based on decamethoxine and thiotriazoline

## Review

**708 Vantiukh N. V., Lemko O. I.**

Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: feasibility of non-medicamental treatment

**715 Antypkin Yu. H., Kyrylova L. H., Miroshnykov O. O., Yuzva O. O., Silaieva L. Yu., Berehela O. V., Myroniak L. A.**

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallerworden–Spatze disease): clinical aspects, diagnosis, treatment

**723 Nykonenko A. O., Havrylenko B. S.**

Pelvic congestion syndrome: historical aspects and a modern view on the problem

**730 Zubachyk V. M., Petryshyn O. A., Zubachyk O. V.**

Modern understanding of pathogenesis of periodontal diseases and prospects of modulation therapy

## Case report

**739 Vizir V. A., Sadowov A. S., Demidenko O. V.**

Use of tocilizumab in the combination treatment of a COVID-19 patient with concomitant rheumatoid arthritis

# The state of carotid artery wall in hypertensive patients with gout based on the study of inflammatory markers

H. P. Kuzmina <sup>A,E,F</sup>, O. M. Lazarenko <sup>\*A,B,C,D</sup>

Dnipro State Medical University, Kryvyi Rih, 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:

hypertension, gout, markers of inflammation, intima-media complex, vascular wall.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 608-613

\*E-mail:  
lazerhelga1988@gmail.com

**The aim.** To analyze the frequency of atherosclerotic lesions of the carotid arteries and association with the lipid metabolism and inflammatory markers in hypertensive patients with gout.

**Materials and methods.** 122 patients with hypertension aged 30 to 65 years were examined (mean age (56.0 (47.0; 62.0)), including 104 men (85.2 %) and 18 women (14.8 %). Group 1 included 72 hypertensive patients with gout; group 2 – 50 hypertensive patients without gout; group 3 – 20 gout patients without hypertension. Serum levels of high sensitivity C-reactive protein were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum ferritin levels were measured using electrochemiluminescent detection. The patients underwent carotid artery ultrasound according to standard methods.

**Results.** The duration of gout exacerbation and the pain intensity evaluated with the visual analog scale (VAS) ( $P < 0.01$ ) were significantly higher in group 1, than those in group 3 ( $P < 0.01$ ). Serum ferritin levels were 2.6 ( $P < 0.01$ ) times higher in group 1 than those in group 2. In patients with gout, the levels of ferritin were significantly 2.1 times higher, than in group 2 ( $P < 0.01$ ). The levels of hsCRP in patients of group 1 were 3.1 times higher than those in group 2 ( $P < 0.01$ ). The proportion of patients with intima-media complex (IMC) thickness  $\geq 0.9$  mm was higher in group 1 than in groups 2 ( $\chi^2 = 4.58, P < 0.05$ ) and 3 ( $\chi^2 = 24.96, P < 0.01$ ). In the structure of plaques, isoechoic were significantly more often seen among group 1 patients as compared to group 3 ( $\chi^2 = 6.56, P < 0.01$ ), and hyperechoic – as compared to group 2 ( $\chi^2 = 4.63, P < 0.05$ ). Hypoechoic plaques were detected in groups 1 and 2 with similar frequency ( $P > 0.05$ ). This type of plaque was associated with a high risk of cerebrovascular events. In the patients with arterial hypertension and gout, a significant moderate positive correlation was found between the IMC thickness and the serum uric acid level ( $r_s = 0.46, P < 0.01$ ), hsCRP ( $r_s = 0.33, P < 0.01$ ), age ( $r_s = 0.33; P < 0.01$ ), duration of gout ( $r_s = 0.27, P < 0.05$ ) and VAS ( $r_s = 0.39, P < 0.01$ ); the level of hsCRP was correlated with the presence of atherosclerotic plaques ( $\tau = +0.64, P < 0.05$ ).

**Conclusions.** The combination of hypertension with gout in patients was associated with a high incidence of IMC thickness  $\geq 0.9$  mm and atherosclerotic plaques, more severe disorders of purine and lipid metabolism, increased inflammatory markers (ferritin and hsCRP), that should be considered not only in the aspect of chronic inflammation, but also as a part of the disease.

## Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, подагра, маркери запалення, комплекс інтима-медіа, судинна стінка.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 608-613

## Стан судинної стінки сонних артерій на основі вивчення маркерів запалення в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з подагрою

Г. П. Кузьміна, О. М. Лазаренко

**Мета роботи** – проаналізувати частоту атеросклеротичного ураження сонних артерій та асоціацію з показниками ліпідного обміну, маркерами запалення в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з подагрою.

**Матеріали та методи.** Обстежили 122 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 30 до 65 років (середній вік – 56,0 (47,0; 62,0)): 104 (85,2 %) чоловіків і 18 (14,8 %) жінок. У групі 1 – 72 пацієнти з артеріальною гіпертензією, що поєднана з подагрою; у групі 2 – 50 хворих на артеріальну гіпертензію без подагри; у групі 3 – 20 пацієнтів із подагрою без артеріальної гіпертензії. Рівень високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу, рівень феритину у крові – імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією. Пацієнтам виконували ультразвукове дослідження каротидних судин за стандартною методикою.

**Результати.** Тривалість загострення подагри, інтенсивність болювого синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) ( $p < 0,01$ ) вірогідно більші у групі 1, ніж у групі 3 ( $p < 0,01$ ). Рівень феритину у 2,6 рази ( $p < 0,01$ ) вищий у групі 1 порівняно з показником групи 2. У хворих на подагру рівень феритину у 2,1 рази вищий, ніж у групі 2 ( $p < 0,01$ ). Показник високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП) у пацієнтів групи 1 в 3,1 рази вищий щодо показника групи 2 ( $p < 0,01$ ). Частка пацієнтів із товщиною комплексу інтима-медіа (КІМ)  $\geq 0,9$  мм найбільша у групі 1 порівняно з групами 2 ( $\chi^2 = 4,58, p < 0,05$ ) і 3 ( $\chi^2 = 24,96, p < 0,01$ ). У хворих групи 1 вірогідно частіше порівняно з групою 3 у структурі бляшок переважає ізоехогенна ( $\chi^2 = 6,56, p < 0,01$ ), а щодо групи 2 – гіперехогенна ( $\chi^2 = 4,63, p < 0,05$ ). У групах 1 і 2 з однаковою частотою ( $p > 0,05$ ) виявляли гіпоехогенний тип бляшки, який пов'язаний із високим ризиком цереброваскулярних подій. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що поєднана з подагрою, виявили вірогідний позитивний кореляційний зв'язок помірної сили між товщиною КІМ і рівнем сечової кислоти крові ( $r_s = 0,46, p < 0,01$ ), вчСРП ( $r_s = 0,33, p < 0,01$ ), віком ( $r_s = 0,33, p < 0,01$ ), тривалістю подагри ( $r_s = 0,27, p < 0,05$ ) та оцінкою за ВАШ ( $r_s = 0,39, p < 0,01$ ); рівень вчСРП корелює з наявністю атеросклеротичних бляшок ( $\tau = +0,64, p < 0,05$ ).

**Висновки.** Поєднання артеріальної гіпертензії та подагри асоціюється з високою частотою товщини КІМ  $\geq 0,9$  мм та атеросклеротичних бляшок, вираженішими порушеннями пуринового та ліпідного обміну, підвищенням маркерів запалення (феритин і вчСРП), що слід розглядати не лише в аспекті хронічного запального процесу, але і як складову захворювання.

## Состояние сосудистой стенки сонных артерий на основе изучения маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с подагрой

А. П. Кузьмина, О. Н. Лазаренко

**Цель работы** – проанализировать частоту атеросклеротического поражения сонных артерий и ассоциации с показателями липидного обмена, маркерами воспаления у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с подагрой.

**Материалы и методы.** Обследовали 122 пациента с артериальной гипертензией в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст – 56,0 (47,0; 62,0)): 104 (85,2 %) мужчины и 18 (14,8 %) женщин. В группу 1 включили 72 пациента с артериальной гипертензией в сочетании с подагрой, группу 2 – 50 больных артериальной гипертензией без подагры; группу 3 – 20 пациентов с подагрой без артериальной гипертензии. Уровень высокочувствительного С-реактивного протеина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа, уровень ферритина в крови – иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией. Пациентам выполнено ультразвуковое исследование каротидных сосудов по стандартной методике.

**Результаты.** Длительность обострения подагры, интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ( $p < 0,01$ ) значительно выше в группе 1, чем в группе 3 ( $p < 0,01$ ). Уровень ферритина в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ) выше в группе 1 по сравнению с показателями группы 2. У больных подагрой уровень ферритина в 2,1 раза выше, чем в группе 2 ( $p < 0,01$ ). Показатель высокочувствительного С-реактивного протеина (вЧСРП) у пациентов группы 1 в 3,1 раза выше относительно показателя группы 2 ( $p < 0,01$ ). Доля пациентов с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ)  $\geq 0,9$  мм наибольшая в группе 1 по сравнению с группами 2 ( $\chi^2 = 4,58, p < 0,05$ ) и 3 ( $\chi^2 = 24,96, p < 0,01$ ). У больных группы 1 достоверно чаще по сравнению с группой 3 в структуре бляшек преобладает изоэхогенная ( $\chi^2 = 6,56, p < 0,01$ ), а относительно группы 2 – гиперэхогенная ( $\chi^2 = 4,63, p < 0,05$ ). В группах 1 и 2 с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ) регистрировали гипозоногенный тип бляшки, который связан с высоким риском цереброваскулярных событий. У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с подагрой установлена достоверная положительная корреляционная связь умеренной силы между толщиной КИМ и уровнем мочевой кислоты крови ( $r_s = 0,46, p < 0,01$ ), вЧСРП ( $r_s = 0,33, p < 0,01$ ), возрастом ( $r_s = 0,33, p < 0,01$ ), продолжительностью подагры ( $r_s = 0,27, p < 0,05$ ) и оценкой по ВАШ ( $r_s = 0,39, p < 0,01$ ); уровень вЧСРП коррелирует с наличием атеросклеротических бляшек ( $\tau = +0,64, p < 0,05$ ).

**Выводы.** Сочетание артериальной гипертензии и подагры у пациентов ассоциируется с высокой частотой толщины КИМ  $\geq 0,9$  мм и атеросклеротических бляшек, более выраженными нарушениями пуринового и липидного обмена, повышением маркеров воспаления (ферритин и вЧСРП), что следует рассматривать не только в аспекте хронического воспалительного процесса, но и как составную часть заболевания.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, подагра, маркеры воспаления, комплекс интима-медиа, сосудистая стенка.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 608-613

According to the recommendations of the American Heart Association, the intima-media complex (IMC) thickness of the carotid arteries, along with other vascular markers, is of a great importance in the primary prevention of cardiovascular complications. Many studies have shown an association between IMC and high importance of major vascular risk factors for circulatory disorders: dyslipidemia and hypertension. The IMC thickness determines the individual severity of cardiovascular diseases [1,2].

Hyperuricemia, which in some cases leads to the development of gout, is involved in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis [1]. Epidemiological studies revealed the relationship between hyperuricemia and atherosclerotic vascular disease, and serum uric acid (UA) levels, making it possible to predict cardiovascular events and mortality in women and men [2].

Atherosclerotic changes are based on three mechanisms (vascular lipid infiltration, endothelial dysfunction and chronic inflammation), which are present in hypertension and gout; a predictor of future cardiovascular events is C-reactive protein (CRP) [3].

Atherosclerosis has a long preclinical phase. Early detection of atherosclerotic changes using noninvasive methods of examination can help identify individuals at risk of atherosclerotic clinical event [4]. In recent decades, there has been a growing interest in the early detection and assessment of subclinical atherosclerosis based on the detection of biomarkers [5].

According to the latest scientific findings, researchers have found an interaction between traditional risk factors and risk factors for the development of atherosclerotic

plaques in the carotid artery. The rate of atherosclerotic plaque formation was significantly lower in patients with essential hypertension and hyperlipidemia, who received lipid-lowering drugs and antihypertensive treatment for 24 months. Blood pressure (BP) levels were significantly elevated in patients with newly diagnosed internal carotid artery stenosis (ICA)  $>50$  % compared to healthy controls. Serum CRP was significantly increased, and total bilirubin was significantly decreased in patients with hypertension and atherosclerosis of the carotid arteries, compared to the patients with hypertension and without atherosclerosis. Early- and end-stage calcifications of carotid lesions were significantly increased in patients with chronic kidney disease (CKD) compared to those in patients without CKD. Finally, serum fibrinogen and CRP levels were significantly elevated in patients with carotid artery stenosis  $>70$  % and CKD compared to those without CKD [6].

Previous studies have shown an association between the risk of cerebrovascular events and ICA stenosis and a correlation with its degree. However, recent studies report that low degrees of carotid stenosis can also cause ischemic cerebrovascular events. This indicates that in addition to the size of atherosclerotic plaques and the degree of stenosis, other characteristics of plaques, especially their composition, might be related to the risk of cerebrovascular events. A higher lipid content in plaques, especially low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), which depends on plasma levels, is a major risk factor for atherosclerotic plaque instability. Serum LDL cholesterol and total cholesterol (TC) were associated with acutely symptomatic carotid plaques. Determining the inflammatory process helps to

identify unstable atherosclerotic lesions that are a source of complications. The migration of circulating monocytes into the vessel wall is a key event in initiating the formation of atherosclerotic plaque. This process is mediated by the expression of adhesion molecules in response to stimulation or damage to the endothelium caused by hypertension, smoking, gout [7].

Despite the importance of this problem, today there is not enough work to study the nature of carotid artery lesions in hypertensive patients with gout.

## Aim

To analyze the frequency of atherosclerotic lesions of the carotid arteries and association with the lipid metabolism and inflammatory markers in hypertensive patients with gout.

## Materials and methods

A dynamic examination and management of patients was conducted on the clinical basis of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Dniprovskiy State Medical University – Municipal Enterprise “Kryvyi Rih City Clinical Hospital No. 2, Kryvyi Rih City Council”. Outpatient selection of patients was carried out on the basis of “Primary Health Care Center No. 4, Kryvyi Rih City Council” in the period from 2016 to 2019.

A permission for the research were obtained from the Commission on Biomedical Ethics of Dnipropetrovsk State Medical University (protocol No. 1 dated 16.01.2017), which concluded that the work met generally accepted moral standards, requirements for rights, interests and personal dignity of the studied participants.

122 patients with hypertension aged 30 to 65 years were examined (mean age (56.0 (47.0; 62.0)), including 104 men (85.2 %) and 18 women (14.8 %). Group 1 included 72 hypertensive patients with gout; group 2 – 50 hypertensive patients without gout; group 3 – 20 gout patients without hypertension.

The diagnosis of hypertension was established in accordance with the recommendations of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (2018) [8]. The diagnosis of gout was established according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR, 2015) [9,10].

Inclusion criteria: male and female aged 30 to 65 years, who gave an informed consent to participate in the study; hypertensive patients with gout; hypertensive patients without gout; gout patients without hypertension.

Exclusion criteria: patients who did not give the informed consent to participate in the study; patients with autoimmune, oncological, mental diseases, hepatitis, tuberculosis, HIV infection; patients with coronary heart disease, arrhythmias, III degree hypertension, IIA–III degree heart failure, CKD; patients with other crystal arthropathies; patients with alcohol or drug abuse.

Biochemical parameters of the lipid profile were determined in the serum by enzymatic method on an automatic biochemical analyzer Humastar 300 (HUMAN GmbH, Italy, 2011) using reagents Human (Italy). The concentration of

LDL cholesterol (mmol/l) was calculated by the formula (W. Friedewald et al., 1972).

Serum levels of high sensitivity CRP (hsCRP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay using reagents “CRP High Sensitivity” (Immulate Siemens, USA) on an automatic immunochemiluminescent analyzer Immulite 1000 (Siemens, USA, 2015).

Serum ferritin levels were measured by electrochemiluminescent detection using an automatic Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostics GmbH & Hitachi, Japan, 2011) and a test system “Ferritin” (Roche Diagnostics, Germany).

The patients underwent carotid artery ultrasound (US) with a linear sensor with a frequency of 5–10 MHz according to standard methods on a device ESAOTE MyLab Class C (Esaote S.p.A., Italy, 2012). According to the recommendations of the European Society of Cardiology (2013), the diagnostic criterion for IMC thickening was considered to be  $\geq 0.9$  mm, the atherosclerotic plaque presence was recognized at local IMC thickening  $>1.5$  mm, thickening  $>50.0$  % or 0.5 mm according to the adjacent areas of IMC. The structure of atherosclerotic plaque and the degree of stenosis of brachiocephalic vessels were determined (stenosis  $>50.0$  % was considered significant).

Methods of statistical analysis were used for statistical processing of the study materials: verification of normal distribution of quantitative indicators – using the Shapiro–Wilk test; assessment of significant differences between the mean values for quantitative characteristics with a normal distribution – with the Student’s t-test; assessment of significant differences between the mean values for non-normally distributed quantitative characteristics – with the Mann–Whitney U test for two independent samples; the significant differences between categorical variables – using Pearson’s Chi-square ( $\chi^2$ ) test with the Yates correction for values close to 0 or 100, and the McNemar’s test for paired categorical variables. Quantitative comparative assessment of two normally distributed paired samples was performed by the Student’s t-test for dependent groups; of non-normally distributed – by the Wilcoxon test.

Comparison of three or more independent groups with non-normal distribution for quantitative traits was performed using Kruskal–Wallis tests (nonparametric analysis of variance) with Dunn’s correction in a pairwise comparison of samples. The equality of the three general variances was determined using the Levene test.

Correlation analysis was performed by calculating the Pearson correlation coefficient ( $r$ ), Spearman rank correlation ( $r_s$ ). The Kendall rank correlation coefficient ( $\tau$ ) was used to determine the relationship between qualitative and quantitative values.

The results of descriptive statistics included indicators for the normally distributed quantitative characteristic: mean ( $M$ ), standard deviation ( $SD$ ); for the non-normally distributed quantitative traits: median ( $Me$ ) and interquartile range ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ).

The critical value of the significance level ( $P$ ) was taken as  $<5.0$  % ( $P < 0.05$ ). Statistical analysis was performed using the Microsoft Excel software package (Microsoft Office 2010) and Statistica 6.1 (StatSoft Inc., serial No. AGAR909E415822FA).

## Results

General characteristics of the groups are shown in *Table 1*. The groups were representative in age and sex.

The duration of gout exacerbation and the pain intensity evaluated with the visual analog scale (VAS) ( $P < 0.01$ ) were significantly higher in hypertensive patients with gout compared with those in gout patients without hypertension ( $P < 0.01$ ), which may indicate a more severe course of gout when combined with hypertension.

The patients in group 1 were characterized by a more serious lipid metabolism disorders: higher TC levels by 10.0 % ( $P < 0.01$ ) as compared to group 3; higher triglyceride (TG) levels by 53.3 % ( $P < 0.01$ ) and 35.3 % ( $P < 0.01$ ) in comparison with groups 2 and 3, respectively. The LDL cholesterol level was 3.1 % ( $P < 0.05$ ) and 6.5 % ( $P < 0.01$ ) higher in hypertensive patients with gout than in hypertensive patients and gout patients, respectively. The lowest level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) were found in group 1 patients – 8.3 % ( $P < 0.01$ ) lower than in groups 2 and 3 ( $P < 0.05$ ). It should be noted that the incidence of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia was 30.6 % (22) and 36.1 % (26) significantly higher, respectively, in group 1 patients ( $P < 0.05$ ).

The analysis results showed 37.6 % significantly higher ( $P < 0.01$ ) serum UA level in group 1 than that in group 2.

Serum ferritin levels were 2.6 ( $P < 0.01$ ) times higher in group 1, that those in group 2. In patients with gout, the level of ferritin were significantly 2.1 times higher than in group 2 ( $P < 0.01$ ). There were no significant differences in serum ferritin levels between groups 1 and 3 ( $P > 0.05$ ) indicating the important role of this marker in gout.

The hsCRP levels in patients of group 1 were 3.1 times higher than those in group 2 ( $P < 0.01$ ). In addition, the levels of hsCRP in group 3 were found to be 2.9 times ( $P < 0.01$ ) higher than those in group 2, but without differences from group 1 ( $P > 0.05$ ), showing the important role of this inflammatory marker in gout.

According to the data analysis of extracranial vessel US examination, it was found that the mean value of IMC thickness in group 1 was 1.10 (1.00; 1.20) mm, in group 2 – 1.00 (0.80; 1.10) mm, in group 3 – 0.80 (0.80; 1.20) mm. The indicator in group 1 was significantly higher than that in groups 2 ( $P < 0.01$ ) and 3 ( $P < 0.05$ ) by 10.0 % and 37.5 %, respectively.

In 65 (90.3 %) patients of group 1, the IMC thickness was  $\geq 0.9$  mm, in 7 (9.7 %) –  $< 0.9$  mm. Among patients of group 2, 37 (74.0 %) with IMC thickness  $\geq 0.9$  mm and 13 (26.0 %) with thickness  $< 0.9$  mm were found. Group 3 patients were distributed as follows: the thickness of the IMC were  $\geq 0.9$  mm in 7 (35.0 %),  $< 0.9$  mm – in 13 (65.0 %) (*Table 2*).

The proportion of patients with IMC thickness  $\geq 0.9$  mm was greater in group 1 than that in groups 2 ( $\chi^2 = 4.58$ ,  $P < 0.05$ ) and 3 ( $\chi^2 = 24.96$ ,  $P < 0.01$ ).

The detection frequency of atherosclerotic plaques and their echogenic structure in the studied groups were analyzed (*Table 3*).

In group 1, plaques were found in 53 (73.6 %) patients, in group 2 – in 23 (46.0 %) patients and in group 3 – in 7 (35.0 %). In group 1, the frequency of plaque detection were significantly higher than in groups 2 ( $\chi^2 = 8.44$ ,  $P < 0.01$ ) and 3 ( $\chi^2 = 8.66$ ,  $P < 0.01$ ).

**Table 1.** General and clinical characteristics of the studied groups, M (SD), Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), n (%)

Indicator, units of measurement	Group 1 (n = 72)	Group 2 (n = 50)	Group 3 (n = 20)
Sex: male, n (%)	65 (90.3)	39 (78.0) $P_{1-2} > 0.05$	19 (95.0) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
Age, years	55.0 (47.0; 60.0)	57.0 (46.0; 64.0) $P_{1-2} > 0.05$	50.5 (9.7) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.12$
Duration of gout, years	4.0 (2.5; 7.0)	–	5.2 (2.7) $P_{1-3} > 0.05$
Number of gout exacerbations per year	4.0 (3.0; 4.0)	–	3.0 (2.0; 4.0) $P_{1-3} > 0.05$
Duration of gout exacerbation, days	13.0 (12.0; 15.5)	–	10.0 (9.0; 11.5) $P_{1-3} < 0.01$
The pain intensity evaluated with the VAS, mm	35.0 (30.0; 50.0)	–	25.8 (11.6) $P_{1-3} < 0.01$
Total cholesterol, mmol/L	5.5 (5.4; 5.8)	5.4 (1.3) $P_{1-2} > 0.05$	5.0 (0.3) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} > 0.05$
Triglycerides, mmol/L	2.3 (1.7; 2.3)	1.5 (1.2; 2.3) $P_{1-2} < 0.01$	1.7 (1.7; 1.8) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} > 0.05$
Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	3.3 (3.3; 3.5)	3.2 (0.9) $P_{1-2} < 0.05$	3.1 (3.1; 3.2) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} > 0.05$
High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1.10 (1.00; 1.20)	1.20 (1.10; 1.40) $P_{1-2} < 0.01$	1.20 (1.20; 1.30) $P_{1-3} < 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
Serum uric acid, $\mu\text{mol/L}$	462.3 (122.5)	336.0 (278.0; 370.0) $P_{1-2} < 0.01$	455.5 (172.7) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} < 0.01$
Ferritin, ng/mL	344.0 (196.5; 389.0)	130.9 (68.0; 143.3) $P_{1-2} < 0.01$	276.5 (257.0; 354.5) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} < 0.01$
hsCRP, mg/L	7.4 (4.9; 10.3)	2.4 (0.9; 3.3) $P_{1-2} < 0.01$	6.9 (5.0; 8.5) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} < 0.01$

$P_{1-2}$ : the value of p between groups 1 and 2;  $P_{1-3}$ : the value of p between groups 1 and 3;  $P_{2-3}$ : the value of p between groups 2 and 3.

**Table 2.** IMC thickness in the studied groups, n (%)

IMC thickness, mm	Group 1 (n = 72)	Group 2 (n = 50)	Group 3 (n = 20)
$\geq 0.9$ mm, n (%)	65 (90.3)	37 (74.0) $P_{1-2} < 0.05$	7 (35.0) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} < 0.01$
$< 0.9$ mm, n (%)	7 (9.7)	13 (26.0) $P_{1-2} < 0.05$	13 (65.0) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} < 0.01$

$P_{1-2}$ : the value of p between groups 1 and 2;  $P_{1-3}$ : the value of p between groups 1 and 3;  $P_{2-3}$ : the value of p between groups 2 and 3.

In the structure of plaques, isoechoic were significantly more often seen among group 1 patients as compared to group 3 ( $\chi^2 = 6.56$ ,  $P < 0.01$ ), and hyperechoic – as compared to group 2 ( $\chi^2 = 4.63$ ,  $P < 0.05$ ). Hypoechoic plaques were detected in groups 1 and 2 with similar frequency ( $P > 0.05$ ). This type of plaque was associated with a high risk of cerebrovascular events.

The patients of all groups were characterized by a mild degree of stenosis, but in group 1, the degree of stenosis were most pronounced than that in groups 2 ( $P < 0.01$ ) and 3 ( $P < 0.01$ ). Significant difference ( $P > 0.05$ ) was not found between groups in terms of the calcified plaques prevalence, as their frequency in all groups was low.

In the patients with arterial hypertension and gout, a significant moderate positive correlation was found between the IMC thickness and the serum UA level ( $r_s = 0.46$ ,

**Table 3.** Frequency of detection and general characteristics of atherosclerotic plaques in the studied groups of patients, Me (Q25; Q75), n (%)

Indicator, units of measurement	Group 1 (n = 72)	Group 2 (n = 50)	Group 3 (n = 20)
Atherosclerotic plaques detected, n (%)	53 (73.6)	23 (46.0) $P_{1-2} < 0.01$	7 (35.0) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} > 0.05$
Plaque echogenicity, n (%):			
isoechoic	32 (44.4)	16 (32.0) $P_{1-2} > 0.05$	2 (10.0) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} > 0.05$
hyperechoic	18 (25.0)	5 (10.0) $P_{1-2} < 0.05$	5 (25.0) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
hypoechoic	3 (4.2)	2 (4.0) $P_{1-2} > 0.05$	0 (0.0) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
The degree of stenosis, %	20.0 (0.0; 25.0)	10.6 (0.0; 20.0) $P_{1-2} < 0.01$	10.0 (0.0; 25.0) $P_{1-3} < 0.01$ $P_{2-3} > 0.05$
Calcified atherosclerotic plaque, n (%)	4 (5.6)	1 (2.0) $P_{1-2} > 0.05$	2 (10.0) $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$

$P_{1-2}$ : the value of p between groups 1 and 2;  $P_{1-3}$ : the value of p between groups 1 and 3;  $P_{2-3}$ : the value of p between groups 2 and 3.

$P < 0.01$ ), hsCRP ( $r_s = 0.33$ ,  $P < 0.01$ ), age ( $r_s = 0.33$ ,  $P < 0.01$ ), duration of gout ( $r_s = 0.27$ ,  $P < 0.05$ ) and the VAS ( $r_s = 0.39$ ,  $P < 0.01$ ); the level of hsCRP was correlated with the presence of atherosclerotic plaques ( $\tau = +0.64$ ,  $P < 0.05$ ) in hypertensive patients with gout. The serum UA level was involved in the processes of vascular remodeling.

## Discussion

The results of our study showed that comorbidity of hypertension and gout contributed to the increase in the detection rate of IMC thickness  $\geq 0.9$  mm and atherosclerotic plaques in comparison with patients, who had only hypertension or gout.

This mutual relationship between hypertension and gout can be explained by common pathogenetic mechanisms of development. For example, hypertensive patients demonstrate an increase in hsCRP, adhesion molecules, chemokines, pro-inflammatory cytokines. The above key points emphasize the role of cytokines as early inflammatory mediators and potential stimulators of the hypertension pathogenesis. It is known that such mechanisms underlie the pathogenesis of gout.

We found the significant positive correlation between the IMC thickness and the serum levels of UA, hsCRP, despite controversial previous data on this topic. Ramirez et al. [11, 12] reported an independent association between UA and the IMC thickness, while Songand et al. [13, 14] did not find such a correlation, which may be related to different characteristics of the sample and the methodological approaches chosen.

Several studies have examined the relation between UA and carotid plaques. Research conducted by Neogi et al. with participation of 4866 Americans without risk factors associated with cardiovascular disease and hyperuricemia demonstrated an independent association between UA and carotid plaque in men, but not in women. In addition, Ishizaka et al. showed a higher prevalence of carotid

plaques in the second (321–363 mg/dL), third (369–416 mg/dL) and fourth (423–655 mg/dL) quartiles of serum UA concentration among 8144 examined individuals without metabolic syndrome, while they did not find such an association in men with metabolic syndrome, or in women in general [15].

The results of our study coincide with the data on the higher prevalence of atherosclerotic plaques in hypertensive patients with gout, but in our case, this frequency does not depend on sex, because the study included only male patients. It is important that the results of our study relate to patients with comorbid pathology, who have cardiovascular risk factors.

The establishment of the associations described above is aimed at determining a certain category of patients with specific characteristics (male sex, comorbid pathology, hyperuricemia, dyslipidemia, hyperferritinemia, increased hsCRP level), who should be advised to undergo ultrasound of the neck vessels by family doctors for early detection of atherosclerotic lesions and timely prescription of appropriate treatment.

## Conclusions

1. The duration of arthritis and the last exacerbation of gout, the pain intensity on the VAS scale were associated with a more severe course of gout combined with hypertension.

2. The patients with comorbidity of hypertension and gout were diagnosed with more severe disorders of purine and lipid metabolism, increased inflammatory markers (ferritin and hsCRP) as compared to the patients with gout or hypertension alone, that should be considered not only in the aspect of chronic inflammation, but also as a part of the disease.

3. The proportion of patients with IMC thickness  $\geq 0.9$  mm and the incidence of atherosclerotic plaques in patients with comorbid pathology (hypertension and gout) were significantly higher than those in patients with only hypertension ( $P < 0.01$ ) or gout ( $P < 0.01$ ), indicating that hypertension and gout share pathogenetic mechanisms worsening the course of both diseases.

### The perspective for the further scientific research.

To evaluate the effectiveness of treatment in variable characteristics of atherosclerotic plaque among patients with comorbid pathology.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2021

### Information about authors:

Kuzmina H. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4556-4013](https://orcid.org/0000-0003-4556-4013)

Lazarenko O. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7806-2661](https://orcid.org/0000-0002-7806-2661)



**Відомості про авторів:**

Кузьміна Г. П., д-р мед. наук, професор каф. терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, м. Кривий Ріг, Україна.

Лазаренко О. М., д-р філософії, асистентка каф. терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, м. Кривий Ріг, Україна.

**Сведения об авторах:**

Кузьмина А. П., д-р мед. наук, профессор каф. терапии, кардиологии и семейной медицины факультета последипломного образования, Днепровский государственный медицинский университет, г. Кривой Рог, Украина.

Лазаренко О. Н., д-р философии, ассистент каф. терапии, кардиологии и семейной медицины факультета последипломного образования, Днепровский государственный медицинский университет, г. Кривой Рог, Украина.

**References**

- [1] Joo, H. J., Kim, G. R., Choi, D. W., Joo, J. H., & Park, E. C. (2020). Uric acid level and kidney function: a cross-sectional study of the Korean national health and nutrition examination survey (2016-2017). *Scientific Reports*, 10(1), Article 21672. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77702-x>
- [2] Wu, A. H., Gladden, J. D., Ahmed, M., Ahmed, A., & Filippatos, G. (2016). Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*, 213, 4-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.110>
- [3] Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., Padró, T., Slevin, M., Vilahur, G., & Chiva-Blanch, G. (2018). C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 430. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>
- [4] Franceschini, N., Giambartolomei, C., de Vries, P. S., Finan, C., Bis, J. C., Huntley, R. P., Loring, R. C., Tajuddin, S. M., Winkler, T. W., Graff, M., Kavousi, M., Dale, C., Smith, A. V., Hofer, E., van Leeuwen, E. M., Nolte, I. M., Lu, L., Scholz, M., Sargurupremraj, M., Pitkänen, N., ... O'Donnell, C. J. (2018). GWAS and colocalization analyses implicate carotid intima-media thickness and carotid plaque loci in cardiovascular outcomes. *Nature Communications*, 9(1), Article 5141. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07340-5>
- [5] Plasencia Martínez, J. M., & García Santos, J. M. (2017). Is manual ultrasonographic measurement of carotid intima-media thickness a reproducible cardiovascular biomarker? Es la medida ecográfica manual del grosor íntima-media carotídeo un biomarcador cardiovascular reproducible? *Radiología*, 59(6), 478-486. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.07.001>
- [6] Xiong, X. D., Xiong, W. D., Xiong, S. S., & Chen, G. H. (2017). Research Progress on the Risk Factors and Outcomes of Human Carotid Atherosclerotic Plaques. *Chinese Medical Journal*, 130(6), 722-729. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.201598>
- [7] Poredos, P., Gregoric, I. D., & Jezovnik, M. K. (2020). Inflammation of carotid plaques and risk of cerebrovascular events. *Annals of Translational Medicine*, 8(19), Article 1281. <https://doi.org/10.21037/atm-2020-cass-15>
- [8] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosel, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [9] Janssens, H., Fransen, J., Janssen, M., Neogi, T., Schumacher, H. R., Jansen, T. L., Dalbeth, N., & Taylor, W. J. (2017). Performance of the 2015 ACR-EULAR classification criteria for gout in a primary care population presenting with monoarthritis. *Rheumatology*, 56(8), 1335-1341. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex164>
- [10] Neogi, T., Jansen, T. L., Dalbeth, N., Fransen, J., Schumacher, H. R., Berendsen, D., Brown, M., Choi, H., Edwards, N. L., Janssens, H. J., Lioté, F., Naden, R. P., Nuki, G., Ogdie, A., Perez-Ruiz, F., Saag, K., Singh, J. A., Sundy, J. S., Tausche, A. K., Vaquez-Mellado, J., ... Taylor, W. J. (2015). 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(10), 1789-1798. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237>
- [11] Ramirez, A. J., Christen, A. I., & Sanchez, R. A. (2018). Serum Uric Acid Elevation is Associated to Arterial Stiffness in Hypertensive Patients with Metabolic Disturbances. *Current Hypertension Reviews*, 14(2), 154-160. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180413143312>
- [12] Canepa, M., Viazzi, F., Strait, J. B., Ameri, P., Pontremoli, R., Brunelli, C., Studenski, S., Ferrucci, L., Lakatta, E. G., & AlGhatrif, M. (2017). Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*, 69(2), 228-235. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08114>
- [13] Song, M., Li, N., Yao, Y., Wang, K., Yang, J., Cui, Q., Geng, B., Chen, J., Wang, Y., Cheng, W., & Zhou, Y. (2019). Longitudinal association between serum uric acid levels and multiterritorial atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(8), 4970-4979. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14337>
- [14] An, L. N., Rong, N., Ning, M., Feng, L. L., Chen, Z. H., Liu, W. Q., Ouyang, X. C., Diao, F. R., Han, Z. G., & Hong, J. (2020). High serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in hypertension. *Aging*, 12(14), 14569-14581. <https://doi.org/10.18632/aging.103506>
- [15] Drivelegka, P., Forsblad-d'Elia, H., Angerás, O., Bergström, G., Schmidt, C., Jacobsson, L., & Dehlin, M. (2020). Association between serum level of urate and subclinical atherosclerosis: results from the SCAPIS Pilot. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), Article 37. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2119-0>

# Гендерні особливості клініко-інструментальних показників хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після первинного коронарного втручання

Ю. В. Савченко  \*A,B,C,D,E,F, С. М. Кисельов  A,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:

Q-інфаркт міокарда, первинне перкутанне коронарне втручання, реперфузійна терапія, гендерні відмінності.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 614-620

\*E-mail: [y.v.savchenko@ukr.net](mailto:y.v.savchenko@ukr.net)

**Мета роботи** – встановити гендерні особливості перебігу гострого періоду Q-інфаркту міокарда в пацієнтів після первинного коронарного втручання.

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати клініко-інструментального обстеження 58 хворих на Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) у гострому періоді. Хворих поділили на 2 групи за гендерною ознакою: 1 група (n = 33) – чоловіки, медіана віку – 61,0 (55,0; 69,0) року, 2 група (n = 25) – жінки, медіана віку – 69,0 (63,0; 78,0) року. Усім хворим виконали коронароангіографію з наступною ангіопластиком та стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії.

**Результати.** У чоловіків встановили вірогідно вищий рівень лейкоцитів (на 24,7 %, p = 0,02) і вірогідно менший уміст у плазмі крові ліпопротеїдів низької щільності (на 30,9 %, p = 0,007), зафіксували тенденцію до вищої концентрації МВ-КФК на час надходження у стаціонар (на 41,0 %, p = 0,11) порівняно з жінками. У жінок виявили вірогідно більший розмір задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) (на 7,31 %, p = 0,02) та тенденцію до переважання товщини міжшлуночкової перетинки (на 7,46 %, p = 0,1), кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри ЛШ мали тенденцію до переважання в чоловіків (на 2,41 %, p = 0,47 та 7,81 %, p = 0,19 відповідно).

У чоловіків виявили меншу швидкість піка А (на 23,37 %, p = 0,007) та більше співвідношення Е/А (на 52,27 %, p = 0,009), на 28,57 % рідше виникала діастолічна дисфункція (ДД) ЛШ ( $\chi^2 = 2,89$ , p = 0,08). У чоловіків виявили тенденцію до формування ексцентричної гіпертрофії міокарда ЛШ ( $\chi^2 = 2,39$ , p = 0,12) і ДД ЛШ 2 типу ( $\chi^2 = 3,82$ , p = 0,07). У жінок частіше виникала ДД 1 типу ( $\chi^2 = 5,71$ , p = 0,02). У чоловіків спостерігали тенденцію до формування зон акінезії ЛШ ( $\chi^2 = 2,5$ , p = 0,09) та зниження фракції викиду ЛШ ( $\chi^2 = 1,57$ , p = 0,31).

**Висновки.** У гострому періоді Q-ІМ після ревазуляризації в чоловіків частіше формується систолічна дисфункція, що супроводжується більшою кількістю ускладнень у вигляді гострої лівошлуночкової недостатності, частіше спостерігають формування ексцентричного типу гіпертрофії міокарда ЛШ і ДД 2 типу, частіше виявляють ознаки системного запалення. У жінок у гострому періоді Q-ІМ після ревазуляризації ремоделювання міокарда ЛШ частіше відбувається за концентричним типом і супроводжується ДД ЛШ 1 типу.

## Key words:

myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, myocardial reperfusion, gender differences.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 614-620

## Gender peculiarities of clinical and instrumental indexes in patients with acute Q-wave myocardial infarction after primary coronary intervention

Yu. V. Savchenko, S. M. Kyselov

**The aim:** to determine gender differences in the course of acute Q-wave myocardial infarction in patients after primary coronary intervention.

**Materials and methods.** Results of clinical and instrumental examination of 58 patients with acute Q-wave myocardial infarction were analyzed. Patients were divided into 2 groups according to gender: group 1 (n = 33) – men, mean age 61.0 (55.0; 69.0) years, group 2 (n = 25) – women, mean age 69.0 (63.0; 78.0) years. All the patients underwent coronary angiography followed by angioplasty and stenting of the infarct-dependent coronary artery.

**Results.** In men, the number of leukocytes was significantly higher (by 24.7 %, P = 0.02) and the plasma level of low-density lipoproteins was significantly lower (by 30.9 %, P = 0.007), there was a tendency towards a higher concentration of creatine kinase-MB (by 41.0 %, P = 0.11) at the time of hospital admission as compared to women. Women showed significantly increased thickness of the posterior wall of the left ventricle (LV) (by 7.31 %, P = 0.02) and a tendency towards the prevalence of the interventricular septum wall thickness (by 7.46 %, P = 0.1). The LV end-diastolic and end-systolic dimensions tended to prevail in men (by 2.41 %, P = 0.47 and by 7.81 %, P = 0.19, respectively). Men were found to have a lower peak A rate (by 23.37 %, P = 0.007), a higher E/A ratio (by 52.27 %, P = 0.009), LV diastolic dysfunction (DD) occurred less frequently ( $\chi^2 = 2.89$ , P = 0.08), and there was a tendency to develop eccentric LV hypertrophy ( $\chi^2 = 2.39$ , P = 0.12) and type 2 LV DD ( $\chi^2 = 3.82$ , P = 0.07). Type 1 DD was more common in women ( $\chi^2 = 5.71$ , P = 0.02). In men, there was a tendency to the formation of zones of LV akinesia ( $\chi^2 = 2.5$ , P = 0.09) and decreased LV ejection fraction ( $\chi^2 = 1.57$ , P = 0.31).

**Conclusions.** In the acute period of Q-wave myocardial infarction after revascularization, in men, unlike in women, systolic dysfunction is developed more often. It is accompanied by acute left ventricular failure, eccentric left ventricular hypertrophy and type 2 diastolic dysfunction formation as well as signs of systemic inflammation. In women, in the acute period of Q-wave myocardial infarction after revascularization, concentric left ventricular remodeling occurs more frequently and is accompanied by type 1 left ventricular diastolic dysfunction.

## Гендерные особенности клинко-инструментальных показателей у больных острым Q-инфарктом миокарда после первичного коронарного вмешательства

Ю. В. Савченко, С. М. Киселёв

**Цель работы** – установить гендерные отличия течения острого периода Q-инфаркта миокарда у пациентов после первичного коронарного вмешательства.

**Материалы и методы.** Проанализировали данные клинко-инструментального обследования 58 больных Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) в остром периоде. Больных поделили на 2 группы по гендерному признаку: 1 группа (n = 33) – мужчины, медиана возраста – 61,0 (55,0; 69,0) года, 2 группа (n = 25) – женщины, медиана возраста – 69,0 (63,0; 78,0) года. Всем больным проводили коронароангиографию с последующей ангиопластикой и стентированием инфарктзависимой коронарной артерии.

**Результаты.** У мужчин установлен достоверно более высокий уровень лейкоцитов (на 24,7 %, p = 0,02) и достоверно меньшее содержание в плазме крови липопротеидов низкой плотности (на 30,9 %, p = 0,007), отмечена тенденция к более высокой концентрации МВ-КФК при поступлении в стационар (на 41,0 %, p = 0,11). У женщин отмечен достоверно больший размер задней стенки левого желудочка (ЛЖ) (на 7,31 %, p = 0,02) и тенденция к преобладанию толщины межжелудочковой перегородки (на 7,46 %, p = 0,1), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ имели тенденцию к преобладанию у мужчин (на 2,41 %, p = 0,47 и 7,81 %, p = 0,19 соответственно). У мужчин установлена более низкая скорость пика А (на 23,37 %, p = 0,007) и большее соотношение Е/А (на 52,27 %, p = 0,009), на 28,57 % реже диагностировали диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ ( $\chi^2 = 2,89$ , p = 0,08). У мужчин отмечена тенденция к формированию эксцентрической гипертрофии ЛЖ ( $\chi^2 = 2,39$ , p = 0,12) и ДД ЛЖ 2 типа ( $\chi^2 = 3,82$ , p = 0,07). У женщин чаще возникала ДД 1 типа ( $\chi^2 = 5,71$ , p = 0,02). У мужчин наблюдали тенденцию к формированию зон акинезии ЛЖ ( $\chi^2 = 2,5$ , p = 0,09) и снижение фракции выброса ЛЖ ( $\chi^2 = 1,57$ , p = 0,31).

**Выводы.** В остром периоде Q-ИМ после реваскуляризации у мужчин чаще формируется систолическая дисфункция, что сопровождается большим количеством осложнений в виде острой левожелудочковой недостаточности, чаще наблюдают формирование эксцентрического типа гипертрофии миокарда ЛЖ и ДД 2 типа, чаще отмечают признаки системного воспаления. У женщин ремоделирование миокарда ЛЖ чаще происходит по концентрическому типу и сопровождается ДД ЛЖ 1 типа.

**Ключевые слова:**  
Q-инфаркт миокарда, первичное перкутанное коронарное вмешательство, реперфузионная терапия, гендерные отличия.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 614-620

За ризиком виникнення гострого інфаркту міокарда (ІМ) і розвитку ускладнень є суттєва різниця між жінками та чоловіками [17]. Однакові фактори ризику виникнення ІМ мають різний вплив на організм залежно від статі. Підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) частіше виявляють у жінок, а гірше прогностичне значення він має в чоловіків [18]. Артеріальна гіпертензія частіше супроводжується формуванням таких факторів ризику ІМ, як гіпертрофія міокарда, концентричний тип ремоделювання, діастолічна дисфункція (ДД) лівого шлуночка (ЛШ) і серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (ФВ) саме в жінок [18], а показник захворюваності чоловіків на гострий ІМ в 1,75 раза вищий [10], та й чоловіки є молодшими за жінок, коли в них уперше виникає ІМ [16]. У жінок визначили більший на 26 % ризик повторної госпіталізації з приводу кардіоваскулярних подій порівняно з чоловіками [4]. У деяких дослідженнях встановили, що жінки мають вищий ризик кровотеч після інвазивних втручань [19], у жінок молодого віку частіше за чоловіків виникає ІМ без обструктивного атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії, а це ускладнює діагностику та лікування захворювання [16, 19].

Нині в лікуванні хворих на гострий ІМ статевий диморфізм враховують недостатньо [9, 11–13, 17, 18]. Наведені факти визначають доцільність глибшого вивчення статевих відмінностей клінічних проявів і перебігу цього захворювання [4] для розроблення та вдосконалення диференційованих підходів до лікування хворих на ІМ [9, 11–13].

### Мета роботи

Встановити гендерні особливості перебігу гострого періоду Q-інфаркту міокарда в пацієнтів після первинного коронарного втручання.

### Матеріали і методи дослідження

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

У зрізовому одноцентровому дослідженні проаналізували результати клініко-інструментального обстеження 58 хворих на Q-інфаркт міокарда (Q-ИМ) у гострому періоді. Хворих поділили на 2 групи за гендерною ознакою: 1 група (n = 33) – чоловіки, медіана віку – 61,0 (55,0; 69,0) року, 2 група (n = 25) – жінки, медіана віку – 69,0 (63,0; 78,0) року. Всім хворим для верифікації діагнозу виконали контрастну коронароангіографію (КАГ) із наступною ангиопластикой та стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії (КА).

Ургентну КАГ і стентування інфарктзалежної артерії виконали у відділенні інтервенційної кардіології з реперфузійною терапією КНП «ОМЦССЗ» ЗОР або у реперфузійному центрі відділення інтенсивної терапії та невідкладної кардіології КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР. Після первинного перкутанного коронарного втручання (ПКВ) усі пацієнти для продовження лікування переведені у відділення ішемічної хвороби серця КНП «ОМЦССЗ» ЗОР або у відділення інтенсивної терапії та невідкладної кардіології з реперфузійним центром для лікування інфаркту міокарда КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР. Клінічні та біохімічні дослідження крові виконали на аналізаторах BS 240 («Mindray», КНР), Flexor E («Vitalab», Нідерланди), Mythic 18 («Orphee», Швейцарія), RT-1904C («Rayto», КНР). Ультразвукове дослідження серця – на ультразвукових системах

Affiniti 30 («Philips», Нідерланди), MyLab 50 (« Esaote », Італія).

Усі пацієнти в обох групах отримали навантажувальну дозу подвійної антиагрегантної терапії: ацетилсаліцилова кислота (АСК) 300 мг і клопідогрель 600 мг – у 74,14 % випадків, АСК 300 мг і тикагрелор 180 мг – у 8,62 % випадків, АСК 300 мг і клопідогрель 300 мг із додатковою навантажувальною дозою тикагрелору 180 мг – у 17,24 % випадків. Навантажувальну дозу розувастатину 40 мг отримали 19,0 % хворих, аторвастатину – 81,0 %. Крім того, протягом госпітального періоду пацієнти одержували статини (94,8 %), антикоагулянти п/ш протягом перших 3 діб (100,0 %), бета-адреноблокатори (68,9 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (46,5 %), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (32,7 %), аміодарон (1,72 %), блокатори рецепторів ангіотензину II (1,72 %), нітрати/сидноніміни (10,74 %).

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

Критерії залучення в дослідження – скарги на біль ангінозного характеру, ЕКГ-ознаки оклюзії КА, що триває (елевація сегмента ST >2,5 мм у 2 або більше суміжних відведеннях у чоловіків, молодших за 40 років; елевація сегмента ST >2,0 мм у 2 або більше суміжних відведеннях у чоловіків віком 40 років і більше; елевація сегмента ST >1,5 мм у відведеннях V2-V3 і/або >1,0 мм в інших відведеннях у жінок), виконане первинне ПКВ.

Критерії виключення – наявність важкої неконтрольованої артеріальної гіпертензії, гемодинамічно значущих порушень ритму й провідності, клапанних вад серця, супутніх онкологічних захворювань, тяжкої легеневої недостатності, тяжких порушень функції печінки та нирок.

Дослідження виконали, дотримуючись усіх етичних норм. У дослідження залучали пацієнтів тільки після підписання інформованої згоди.

Хворим здійснили лабораторне обстеження (загальний і біохімічний аналізи крові, зокрема аналіз ліпідного спектра та показників функції нирок, системи згортання, печінкові проби), виконали коронароангіографію, трансторакальну ехокардіоскопію (визначили діаметр висхідного відділу аорти (Ao), передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), передньо-задній розмір ЛШ у систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки (ЗС ЛШ) у діастолу, розмір правого шлуночка (ПШ) у діастолу, фракцію викиду (ФВ), індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ, максимальну швидкість піка E (mVe) та A (mVa) на мітральному клапані, співвідношення E/A, максимальну швидкість на трикуспідальному (V max ТК) та аортальному клапанах (V max АК), градієнт тиску на АК (град. тиску АК), максимальну швидкість на клапані легеневої артерії (V max клЛА) і систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА)). Відносно товщину стінки ЛШ (ВТС ЛШ)

обчислювали за формулою: ВТС ЛШ = (ТМШП + ТЗС ЛШ) / КДР, де ТМШП і ТЗС ЛШ – це ТМШП і ТЗС ЛШ у діастолу, а КДР – кінцеводіастолічний розмір ЛШ. Маса міокарда ЛШ визначали за формулою PennConvention, ІММ ЛШ розраховували як відношення маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла за формулою D. Dubois. Гіпертрофію ЛШ діагностували за рекомендаціями Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI) та Американського товариства ехокардіографії (ASE) 2015 р. [20].

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JРZ804I382130ARCN10-J). Кількісні дані наведені як медіана (нижній і верхній квартилі), якісні ознаки – як n, % (кількість пацієнтів із цими ознаками, масова частка від кількості у групі). Для перевірки даних на відповідність нормальному закону розподілу використовували критерій Шапіро-Віллка. Вірогідність розподілу якісних бінарних ознак оцінювали, застосовуючи критерій хі-квадрат. Статистичну значущість відмінностей між двома незалежними кількісними змінними визначали з використанням U-критерію Манна-Вітні. Для кількісного оцінювання кореляційного зв'язку використовували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена. Для виявлення відмінностей між групами щодо визначених якісних градацій будь-якої ознаки застосовували двобічний варіант точного критерію Фішера. Рівень статистичної значущості –  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними операційних протоколів ПКВ пацієнтів 1 групи (n = 33), під час стентування інфарктзалежної КА металеві стенти (BMS) встановлені 26 (78,8 %) хворим, стенти з медикаментозним покриттям (DES) – 7 (21,2 %). У 4 (13,02 %) пацієнтів стентування інфарктзумовленої КА виконали після тромболітичної терапії (ТЛТ) на догоспітальному етапі.

У 2 групі (n = 25), за даними операційних протоколів ПКВ, під час стентування інфарктзалежної КА металеві стенти (BMS) встановили 19 (76 %) хворим, стенти з медикаментозним покриттям (DES) – 6 (24 %). Стентування оригінальної артерії з балонною ангіопластикою гілки тупого краю виконали 1 (4 %) особі, 3 (12 %) пацієнтам здійснили відстрочене стентування інфарктзв'язаної КА після ТЛТ, що виконана на догоспітальному етапі. За анатомічними варіантами атеросклеротичного ураження КА між хворими з груп дослідження не було вірогідної різниці.

Між групами 1 і 2 виявили статистично значущу різницю за віком: чоловіки молодші від жінок у середньому на 8 років (на 11,5 %,  $p = 0,01$ ) (табл. 1).

Структура чинників ризику ІХС в обох групах схожа. У 1 і 2 групах діагностували артеріальну гіпертензію – в 96,9 % та 96,0 %, цукровий діабет 2 типу (ЦД) – в 15,2 % та 36,0 %, гіперхолестеринемію (ГХЕ) – у 69,7 % та 100,0 % відповідно. Куріння (21,2 %) і хронічне обструктивне захворювання легень (6,1 %) виявили тільки в 1 групі. Встановлена тенденція до переваги частоти виявлення ЦД у жінок ( $\chi^2 = 3,38$ ,  $p = 0,06$ ). У групі 1 виявили вірогідно меншу кількість пацієнтів із ГХЕ ( $\chi^2 = 9,15$ ,  $p = 0,0018$ ).

У 1 групі зафіксували тенденцію до більшої частоти АГ на 0,9 %, ніж у 2 групі ( $\chi^2 = 0,28$ ,  $p = 0,68$ ), ІМ в анамнезі – на 9,2 % ( $\chi^2 = 1,26$ ,  $p = 0,21$ ), а також переважання кількості пацієнтів із ГЛШН на 13,3 % ( $\chi^2 = 1,02$ ,  $p = 0,3$ ).

Під час порівняння клініко-біохімічних показників (табл. 2) встановили, що в чоловіків вірогідно вищий рівень лейкоцитів (на 24,7 %,  $p = 0,02$ ) і нижчий рівень ШОЕ (на 39,28 %,  $p = 0,01$ ), ніж у жінок. Враховуючи різні референтні значення ШОЕ, оцінили вірогідність розподілу ознаки, застосувавши критерій  $\chi^2$ -квадрат, різницю між групами за кількістю хворих із підвищеною ШОЕ не виявили. За рівнем гемоглобіну й еритроцитів значущої різниці між групами також не було. Рівень калію вірогідно вищий (на 8,02 %,  $p = 0,016$ ) у чоловіків. Оцінюючи ліпідний спектр у 1 групі, виявили вірогідно менший уміст у плазмі крові ЛПНЩ (на 30,9 %,  $p = 0,007$ ), ніж у пацієнтів 2 групи. За даними дослідження системи гемостазу, в 1 групі встановили вірогідно нижчий протромбіновий індекс (ПТІ) (на 40,36 %,  $p = 0,02$ ). У хворих у 1 групі визначена вірогідно менша ЧСС на час виписування зі стаціонара (на 5,47 %,  $p = 0,03$ ) порівняно з 2 групою. За кількістю пацієнтів із гіпертермією вірогідної різниці між групами не було ( $p = 0,88$ ).

В обох групах спостерігали різке зростання МВ-КФК упродовж першої доби з часу перебування у стаціонарі, але статистично значущої різниці не виявили. Визначили тенденцію до вищої концентрації цього маркера на час надходження у стаціонар у чоловіків (на 41,0 %,  $p = 0,11$ ).

Порівнюючи структурно-функціональні показники серця (табл. 3), у 2 групі встановили вірогідно більший розмір ЗС ЛШ (на 7,31 %  $p = 0,02$ ) порівняно з пацієнтами 1 групи та тенденцію до переважання товщини МШП (на 7,46 %,  $p = 0,1$ ). КДР і КСР мали тенденцію до переважання в 1 групі (на 2,41 %,  $p = 0,47$  та 7,81 %,  $p = 0,19$  відповідно), що свідчить про схильність до формування ексцентричного типу ремоделювання ЛШ у чоловіків і концентричного – в жінок, які хворі на гострий Q-ІМ після реваасуляризації. Під час аналізу поділу хворих за типом ремоделювання міокарда ЛШ (рис. 1) виявили тенденцію до переважання кількості хворих з ексцентричною гіпертрофією міокарда ЛШ серед чоловіків на 71,42 % ( $\chi^2 = 2,39$ ,  $p = 0,12$ ).

Аналізуючи показники діастолічної функції ЛШ у групі чоловіків, виявили нижчу швидкість піка А (на 23,37 %,  $p = 0,007$ ) та, відповідно, більше співвідношення Е/А (на 52,27 %,  $p = 0,009$ ).

Виявили відмінності формування порушень діастолічної функції ЛШ залежно від статі. У групі чоловіків спостерігали тенденцію до рідшого виникнення діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ на 28,57 % ( $\chi^2 = 2,89$ ,  $p = 0,08$ ) порівняно з жінками. Аналізуючи поділ типів ДД у групі чоловіків, виявили: 1 тип (порушення релаксації ЛШ) ДД діагностували в 50 % хворих ( $n = 5$ ), 2 тип (псевдонормальний) ДД – у 40 % ( $n = 4$ ), 3 тип (рестриктивний) ДД – у 10 % ( $n = 1$ ). У групі жінок поділ типів ДД такий: 1 тип – 92,8 % ( $n = 13$ ), 2 тип – 7,14 % ( $n = 1$ ), 3 тип ДД не виявили. У структурі ДД ЛШ (рис. 2) визначили вірогідно більшу кількість пацієнтів із ДД 1 типу серед жінок ( $\chi^2 = 5,71$ ,  $p = 0,02$ ) порівняно

Таблиця 1. Клініко-демографічні характеристики груп дослідження

Параметри, одиниці вимірювання	Група 1 (n = 33)	Група 2 (n = 25)	p
Вік, роки	61,00 (55,00; 69,00)	69,00 (63,00; 78,00)	0,01
Локалізація Q-ІМ передній/нижній, абс. (%)	22 (66,7 %)/11 (33,3 %)	17 (68,0 %)/8 (32,0 %)	0,86
СН I стадія, абс. (%)	24 (72,7 %)	16 (64,0 %)	0,67
СН II (А–Б) стадія, абс. (%)	5 (15,2 %)	6 (24,0 %)	0,30
Цукровий діабет, абс. (%)	5 (15,2 %)	9 (36,0 %)	0,06
ІМ в анамнезі, абс. (%)	7 (21,2 %)	3 (12,0 %)	0,28
АГ, абс. (%)	32 (96,9 %)	24 (96,0 %)	0,44
ГЛШН, абс. (%)	11 (33,3 %)	5 (20,0 %)	0,20
Порушення внутрішньошлуночкової провідності, абс. (%)	1 (3,0 %)	1 (4,0 %)	0,68
Фібриляція передсердь (ФП), абс. (%)	6 (18,2 %)	5 (20,0 %)	0,56

СН: серцева недостатність; ПКС: постінфарктний кардіосклероз; АГ: артеріальна гіпертензія; ГЛШН: гостра лівошлуночкова недостатність.

Таблиця 2. Клініко-біохімічні показники груп порівняння

Параметри, одиниці вимірювання	Група 1 (n = 33)	Група 2 (n = 25)	p
Le, г/л	8,5 (6,4; 11,0)	6,4 (5,0; 9,2)	0,02
ШОЕ, мм/год	17,0 (6,0; 26,0)	28,0 (13,0; 34,0)	0,01
Hb, г/л	155,0 (140,9; 163,0)	136,0 (123,0; 149,0)	0,001
Ер, т/л	4,71 (4,37; 5,15)	4,36 (4,11; 4,71)	0,01
К, ммоль/л	4,28 (4,0; 4,68)	4,00 (3,76; 4,36)	0,02
Креатинін, мкмоль/л	108,0 (90,0; 139,0)	103,50 (88,85; 129,85)	0,48
Білірубін, мкмоль/л	18,5(14,0;23,4)	18,0 (15,09; 21,00)	0,52
АСТ, мм/(ч <sup>4</sup> л)	0,60 (0,35; 0,90)	0,61 (0,31; 0,80)	0,89
АЛТ, мм/(ч <sup>4</sup> л)	0,64 (0,30; 1,20)	0,6 (0,35; 1,00)	0,93
Загальний холестерин, ммоль/л	3,74 (3,05; 4,87)	4,2 (3,51; 5,10)	0,39
Тригліцериди, ммоль/л	1,30 (1,04; 1,63)	1,34 (1,20; 2,01)	0,23
ЛПВЩ, ммоль/л	1,0 (0,8; 1,2)	1,30 (0,93; 1,50)	0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	2,9 (2,39; 3,32)	4,2 (3,43; 4,60)	0,007
Гематокрит	0,48 (0,40; 0,65)	0,40 (0,36; 0,44)	0,03
ПТІ, %	49,5 (42,0; 86,5)	83,0 (73,0; 98,0)	0,02
Фібриноген, г/л	2,6 (2,1; 3,7)	3,4 (2,4; 4,6)	0,13
МНО	1,55 (1,34; 2,00)	1,35 (1,08; 1,72)	0,14
Глюкоза, ммоль/л	6,41 (5,20; 7,00)	6,8 (5,8; 8,6)	0,26
МВ-КФК на час надходження у стаціонар, од/л	36,75 (23,96; 105,73)	21,68 (12,95; 52,32)	0,11
МВ-КФК через 12 годин, од/л	119,9 (83,0; 181,4)	117,8 (68,0; 166,5)	0,21
МВ-КФК через 24 години, од/л	97,5 (74,6; 122,17)	96,8 (37,46; 161,00)	0,13

Le: лейкоцити; ШОЕ: швидкість осідання еритроцитів; Hb: гемоглобін; Ер: еритроцити; К: калій; АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; ЛПВЩ: ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ: ліпопротеїди низької щільності; ПТІ: протромбіновий індекс.

з чоловіками. У чоловіків порівняно з жінками виявлена тенденція до формування ДД 2 типу ( $\chi^2 = 3,82$ ,  $p = 0,07$ ).

Аналізуючи структуру та частоту розвитку ускладнень у групах хворих, виявили тенденцію до більшої кількості випадків формування зон акінезії ЛШ у чоловіків ( $\chi^2 = 2,5$ ,  $p = 0,09$ ).

За кількістю пацієнтів зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ вірогідної різниці між групами не було. У чоловіків виявлена тенденція до більшої (на 11,6 %) кількості випадків зниженої ФВ ЛШ ( $\chi^2 = 1,57$ ,  $p = 0,31$ ).

У групі 1 спостерігали тенденцію до більшої кількості хворих із регургітацією на МК 1–2 ст. ( $\chi^2 = 1,02$ ,  $p = 0,47$ ) порівняно з групою 2. У жінок вірогідно частіше виявляли регургітацію на АК (1–2 ст.) ( $\chi^2 = 6,04$ ,  $p = 0,01$ ). Статистично значущої різниці між групами за кількістю випадків дегенеративних змін ТК і клапана легеневої артерії не виявили.

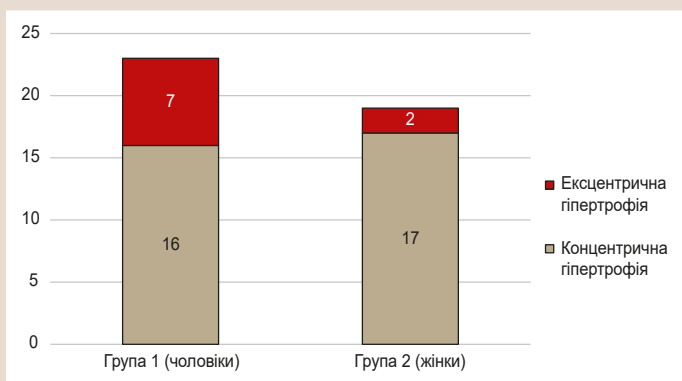


Рис. 1. Структура гіпертрофії ЛШ у групах (абс.).

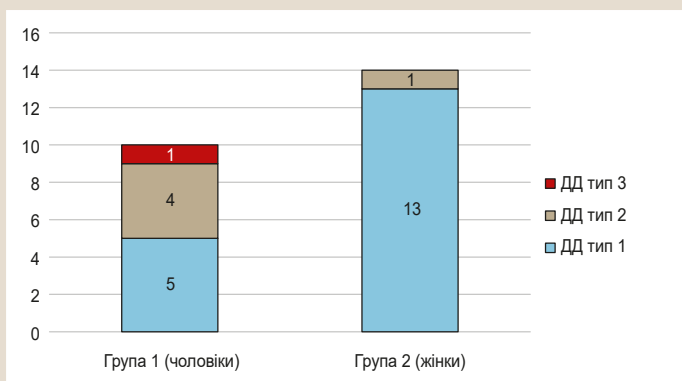


Рис. 2. Структура ДД у групах порівняння (абс.).

Таблиця 3. Ехокардіографічні показники у групах дослідження

Параметри, одиниці вимірювання	Група 1 (n = 33)	Група 2 (n = 25)	p
Ао, см	3,33 (3,18; 3,50)	3,2 (2,81; 3,42)	0,22
ЛП, см	3,83 (3,65; 4,13)	3,29 (3,67; 4,35)	0,37
ПШ, см	2,34 (2,17 ;2,6)	2,32 (2,10; 2,69)	0,80
ТМШП, см	1,24 (1,11; 1,35)	1,34 (1,19; 1,41)	0,10
КДР, см	5,38 (4,59; 5,77)	5,25 (4,62; 5,7)	0,47
ЗСЛШ, см	1,14 (1,03; 1,22)	1,23 (1,08; 1,35)	0,02
КСР, см	3,84 (3,33 ;4,39)	3,54 (3,05; 4,11)	0,19
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	142,3 (115,2; 157,40)	141,2 (123,75; 159,3)	0,89
ФВ, %	51,40 (45,14; 59,23)	52,9 (46,84; 63,40)	0,35
УО, мл	68,2 (54,0; 72,6)	69,40 (61,50; 90,00)	0,36
УІ, мл/м <sup>2</sup>	35,3 (31,70 ;38,40)	38,1 (28,50; 41,20)	0,56
ХОК, л/хв	4,70 (4,28; 5,26)	5,28 (3,89; 6,83)	0,37
СИ, л/хв/м <sup>2</sup>	2,47 (2,08; 2,82)	2,56 (2,19; 2,97)	0,60
mVe, м/с	0,67 (0,53; 0,84)	0,56 (0,40; 0,73)	0,16
mVa, м/с	0,59 (0,40; 0,64)	0,77 (0,65; 0,87)	0,003
Е/А	1,32 (0,77; 1,44)	0,63 (0,55; 0,80)	0,009
IVRT, мс	96,00 (58,00; 122,00)	129,00 (112,00; 148,00)	0,08
V max АК, м/с	1,2 (0,92; 1,3)	1,25 (1,02; 1,45)	0,24
град.тиску АК, мм рт. ст.	5,4 (4,00; 7,10)	6,1 (4,15; 8,4)	0,07
V max ТК, см/с	0,52(0,42; 0,62)	0,56 (0,53; 0,72)	0,30
V max клЛА, м/с	0,75 (0,62; 0,89)	0,77 (0,66; 0,87)	0,74
СТЛА, мм рт. ст.	19,65 (16,70; 23,10)	19,00 (17,80; 30,0)	0,75

### Обговорення

У віковому аспекті обстежені чоловіки були молодшими в середньому на 8 років (на 11,5 %, p = 0,01). Дані, що отримали, відповідають результатам Framingham Heart

Study: виникнення ІХС у жінок порівняно з чоловіками відтерміноване в середньому на 10 років [5]. Аналогічні дані отримали в Arabian Gulf Registries, де виявили, що жінки старші за чоловіків у середньому на 8,5 року [15].

За даними І. П. Вакалюка, вірогідної гендерної різниці за показниками ліпідограми серед обстежених не було, хоча виявлена тенденція до вищого рівня ЛПНЩ у жінок [5]. Подібні дані отримали в нашому дослідженні: у групі чоловіків визначена менша на 30,31 % кількість хворих із ГХЕ ( $\chi^2 = 9,15, p = 0,0018$ ), а вірогідно вищий рівень ЛПНЩ (на 30,9 %, p = 0,007) фіксували у групі жінок. Це пов'язано з тим, що рівні загального холестерину та ЛПНЩ у жінок після менопаузи зростають і перевищують показники чоловіків [16].

У групі чоловіків виявили тенденцію до більшої частоти ІМ в анамнезі на 9,21 % ( $\chi^2 = 1,26, p = 0,21$ ), що збігається з результатами Framingham Heart Study: виникнення ІМ у чоловіків порівняно з жінками випереджає в середньому на 20 років [5].

Морфологічні порушення параметрів серця призводили до розвитку ускладнень Q-ІМ після ПКВ [9,14]. Найчастіший прояв реперфузійного синдрому після ПКВ – ГЛШН [8]. Перебіг захворювання ускладнювався появою ГЛШН частіше в чоловіків (на 13,3 %,  $\chi^2 = 1,02, p = 0,3$ ), що можна пояснити більшою стійкістю до ішемії міокарда в жінок та пов'язаним із цим меншим реперфузійним пошкодженням [6]. Доведено також кардіопротекторний ефект естрогенів, котрий реалізується через специфічні естрогенні рецептори, що знаходяться в кардіоміоцитах, фібробластах і коронарних артеріях [6].

Клінічний аналіз крові, а саме кількість лейкоцитів, показала неспецифічну системну запальну реакцію на некроз міокарда. За даними М. Л. Кенжаєва та співавт., лейкоцитоз при ІМ посилює пошкодження міокарда та спричиняє розвиток ГЛШН, збільшує показники госпітальної та річної летальності [3]. Зважаючи на більшу кількість ускладнень Q-ІМ у вигляді ГЛШН, і вірогідно вищий рівень лейкоцитів (на 24,7 %, p = 0,02) у чоловіків, лейкоцитоз, імовірно, можна вважати маркером несприятливого перебігу гострого періоду Q-ІМ, що потребує продовження досліджень.

Частота ЦД невірогідно вища на 20,8 % ( $\chi^2 = 3,38, p = 0,06$ ) у групі жінок. Ця тенденція підтверджується у спостереженнях Arabian Gulf Registries, з яких випливає, що частота ЦД і ГХЕ в жінок вірогідно вища, ніж у чоловіків [15].

Виявлена у процесі дослідження тенденція до більшої кількості хворих зі зниженою ФВ ЛШ у групі чоловіків підтверджена в роботі С. М. Kander et al. Автори отримали аналогічні результати, а також виявили, що в жінок частіше діагностували відносно збережену ФВ ЛШ [16].

Внутрішньосерцева гемодинаміка в чоловіків характеризувалась більшою швидкістю раннього діастолічного наповнення ЛШ, нижчою швидкістю піка А мітрального клапана (на 23,37 %, p = 0,007), відповідно, більшим співвідношенням Е/А (на 52,27 %, p = 0,009), а також меншим часом ізоволіумічного розслаблення (на 25,58 %, p = 0,08). Результати дослідження свідчать про глибші порушення діастолічної функції міокарда в жінок. Протилежні дані отримали в

дослідженні В. П. Іванова і співавт.: у чоловіків, на відміну від жінок, реєстрували значуще зменшення величини  $V_e$  (0,90 проти 1,00 м/с,  $p = 0,0006$ ) [7].

Формування концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ частіше супроводжується формуванням ДД саме 1 типу, що пов'язано зі зниженням здатності до діастолічного розслаблення гіпертрофованого міокарда. За нашими даними, такі порушення частіше виявляли в жінок, що збігається з результатами роботи К. М. Амосової та співавт. Вони встановили більшу вираженість гіпертрофії міокарда ЛШ у жінок, що асоціювалося з погіршенням діастолічної функції ЛШ [2].

У групі 1 вірогідно рідше виявляли кальциноз стулок АК 1–2 ст. ( $\chi^2 = 4,86$ ,  $p = 0,05$ ) і кальциноз стулок МК 1–2 ст. ( $\chi^2 = 6,03$ ,  $p = 0,02$ ). Подібна структура дегенеративних змін АК і МК виявлена в роботі О. Л. Баранової. Поєднання кальцифікації АК та МК реєстрували у 2,5 % чоловіків і 8,5 % жінок у віковій групі 50–59 років і вірогідно частіше ( $p < 0,016$ ) в жінок порівняно з чоловіками, починаючи з вікової групи 60–69 років [1].

## Висновки

1. У гострому періоді Q-ІМ після ревазуляризації в чоловіків, на відміну від жінок, частіше формується систолічна дисфункція, що супроводжується більшою кількістю ускладнень у вигляді гострої лівошлуночної недостатності.

2. У жінок у гострому періоді Q-ІМ після ревазуляризації частіше діагностували порушення діастолічної функції ЛШ за першим типом.

3. У чоловіків, на відміну від жінок, у гострому періоді Q-ІМ після ПКВ частіше виявляють ознаки системного запалення.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у прогнозуванні ускладнень Q-ІМ після первинного коронарного втручання залежно від статі хворого та можливості оптимізувати тактику лікування, враховуючи відмінності за статтю.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.07.2021

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0002-0027-9879](https://orcid.org/0000-0002-0027-9879)

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

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

## Information about authors:

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

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

## Сведения об авторах:

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

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

## Список литературы

- [1] Баранова О. Л. Кальцификация аортального клапана: гендерні особливості перебігу, структурно-функціонального стану серця і метаболічного статусу: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Віницький нац. мед. ун-т імені М. І. Пирогова. Вінниця, 2020. 252 с.
- [2] Вікові та гендерні відмінності фенотипу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / К. М. Амосова та ін. *Серце і судини*. 2018. № 4. С. 53-61. <http://doi.org/10.3978/HV2018-4-53>
- [3] Влияние высоких доз atorvastatina на миокардиальный станинг и показатели ремоделирования левого желудочка при остром инфаркте миокарда / М. Л. Кенжаев и др. *Вестник экстренной медицины*. 2017. Т. 10. № 1. С. 36-40.
- [4] Долженко М. М., Яковенко Л. І. Гендерні аспекти серцево-судинних захворювань. *Ліки України*. 2019. № 8. С. 31-35. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.8\(234\).187187](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.8(234).187187)
- [5] Вакалюк І. П., Іяд Алі Ібрахім Альгзаві. Головні чинники кардіоваскулярного ризику в хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 2. Ч. 2. С. 91-93. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-91-93>
- [6] Фельдман Д. А. Гендерні особливості серцево-судинних захворювань. *Гендерна політика очима української молоді*: матеріали підсумкової конференції XII Регіонального наукового конкурсу молодих вчених. Харків: ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2019. С. 61-67.
- [7] Іванов В. П., Онихук Т. П. Статеві та вікові особливості ремоделювання лівих камер серця у хворих на артеріальну гіпертензію. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2019. Т. 7. № 3. С. 194-207. [https://doi.org/10.21272/eumj.2019.7\(3\):194-207](https://doi.org/10.21272/eumj.2019.7(3):194-207)
- [8] Кисельов С. М., Савченко Ю. В. Клінічні особливості перебігу гострого періоду інфаркту міокарда з елевацією ST у пацієнтів після реперфузійної терапії. *Запорожський медичний журнал*. 2020. № 5. С. 597-603. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214720>
- [9] Швед М. І., Цуглевич Л. В., Геряк С. М. Клінічна ефективність кардіоцитопротекторної терапії у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Архів клінічної медицини*. 2019. Т. 25. № 1. С. 31-37. <http://doi.org/10.21802/acm.2019.1.2>
- [10] Кошеля І. І. Епідеміологія інфаркту міокарда в Україні. *Здоров'я нації*. 2020. № 3/1. С. 63-68. <http://doi.org/10.24144/2077-6594.3.2.2020.213696>
- [11] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST: наказ МОЗ України від 02.07.2014 № 455. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#Text>
- [12] Кардіореабілітація хворих на гострий коронарний синдром, яким проведено ревазуляризацію коронарних артерій / М. І. Швед та ін. *Галицький лікарський вісник*. 2017. Т. 24. № 4. С. 34-38. <https://doi.org/10.21802/gmj.2017.4.9>
- [13] Швед М. І., Левицька Л. В. Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом. Київ: Медкнига, 2018. 175 с.
- [14] Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії / М. І. Швед та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 173-181. <http://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10071>
- [15] Age-Related Sex Differences in Clinical Presentation, Management, and Outcomes in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Pooled Analysis of 15 532 Patients From 7 Arabian Gulf Registries / A. Shehab et al. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9. Issue 4. P. e013880. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013880>
- [16] Kander M. C., Cui Y., Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017. Vol. 21. Issue 5. P. 1024-1032. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13038>
- [17] Impact of Sex Differences and Diabetes on Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease / R. Madonna et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 98. <https://doi.org/10.3390/jcm8010098>

- [18] Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry / K. Kotseva et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. Vol. 26. Issue 8. P. 824-835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
- [19] Mehilli J., Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 7. P. 487-492. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315555>
- [20] Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16. Issue 6. P. 577-605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076>
- References**
- [1] Baranova, O. L. (2020). Kaltsyfikatsiia aortalnogo klapana: henderni osoblyvosti perebihu, strukturno-funktsionalnogo stanu sertsia i metabolichnogo statusu (Dis... dokt. med. nauk). [Aortic valve calcification: gender differences in the course, structural and functional state of the heart and metabolic status. Dr. med. sci. diss.]. Vinnitsa. [In Ukrainian].
- [2] Amosova, K. M., Cherniaieva, K. I., Rudenko, Yu. V., Mostbauer, G. V., & Lazareva, K. P. (2018). Vikovi ta henderni vidmnosti fenotypu sertsevoi nedostatnosti zi zberezhenoii fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka u patsientiv z arterialnoiu hipertenzieiu [Age and gender differences in phenotype of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with arterial hypertension]. *Sertse i sudyny*, (4), 53-61. <http://doi.org/10.3978/HV2018-4-53> [In Ukrainian].
- [3] Kenjaev, M. L., Alyavi, A. L., Kenjaev, S. R., Sattarov, KH. I., & Rakhimova, R. A. (2017). Vliianie vysokikh doz atorvastatina na miokardial'nyi stanning i pokazateli remodelirovaniya levogo zheludochka pri ostrom infarkte miokarda [The influence of atorvastatin's high doses on myocardial stanning and indices of left ventricle remodeling at acute cardiac infarction]. *Vestnik ekstrennoi meditsyny*, 10(1), 36-40. [In Russian].
- [4] Dolzhenko, M. M., & Yakovenko, L. I. (2019). Henderni aspekty sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Gender aspects of cardiovascular disease]. *Liky Ukrainy*, (8), 31-35. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.8\(234\).187187](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.8(234).187187) [In Ukrainian].
- [5] Vakaliuk, I. P., & Iyad Ali Ibrahim Alghzawi. (2019). Holovni chynnyky kardiovaskuliarnoho ryzyku v khvorykh na hostryi infarkt miokarda z pidiomom sehmentu ST [The main cardiovascular risk-factors in patients with acute myocardial infarction with st elevation]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, (2. Pt. 2), 91-93. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-91-93> [In Ukrainian].
- [6] Feldman, D. A. (2019). Henderni osoblyvosti sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Identity politics through the eyes of Ukrainian youth]. Gender policy through the eyes of Ukrainian youth: materials of the final conference of the XII Regional Scientific Competition of Young Scientists. (pp. 61-67). KhNUMH im. O. M. Beketova. [In Ukrainian].
- [7] Ivanov, V., & Onyshchuk, T. (2019). Statevi ta vikovi osoblyvosti remodeliuvannya livykh kamer sertsia u khvorykh na arterialnu hipertenziiu [Gender- and age-specific peculiarities of left heart remodeling in patients with arterial hypertension]. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 7(3), 194-207. [https://doi.org/10.21272/eumj.2019.7\(3\):194-207](https://doi.org/10.21272/eumj.2019.7(3):194-207) [In Ukrainian].
- [8] Kyselov, S. M., & Savchenko, Yu. V. (2020). Klinichni osoblyvosti perebihu hostroho periodu infarktu miokarda z elevatsiieiu ST u patsientiv pislia reperfuziinoi terapii [Clinical features of the acute period of myocardial infarction with ST segment elevation in patients after reperfusion therapy]. *Zaporozhye medical journal*, 22(5), 597-603. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214720> [In Ukrainian].
- [9] Shved, M., Tsuglevych, L., & Heryak, S. (2019). Klinichna efektyvnist kardiotsytoprotektonoi terapii u khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom (infarkt miokarda), yakym provedeno balonnu anhioplastyku ta stentuvannya koronarnoi arterii [Clinical effectiveness of cardiocytoprotective therapy in patients with acute coronar syndrome (acs) – myocardial infarction (mi), who were performed balloon angioplasty and coronary artery stenting]. *Arkhiv klinichnoi medytyny*, 25(1), 31-37. <http://doi.org/10.21802/acm.2019.1.2> [In Ukrainian].
- [10] Koshelya, I. I. (2020). Epidemiolohiia infarktu miokarda v Ukraini [Epidemiology of myocardial infarction in Ukraine]. *Zdorovia natsii*, (3/1), 63-68. <http://doi.org/10.24144/2077-6594.3.2.2020.213696> [In Ukrainian].
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (2017, July 2). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hostromu koronarnomu syndromi z elevatsiieiu sehmenta ST [On Approval and implementation of the technological medical documents on standardizing the management of ST segment elevation acute coronary syndrome (No. 455)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#Text>
- [12] Shved, M., Tsuglevych, L., Kyrychok, I., Boiko, T., & Levutska, L. (2017). Kardioreabilitatsiia khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom, yakym provedeno revaskulizatsiiu koronarnykh arterii [Cardiorehabilitation of Patients with Acute Coronary Syndrome Who Were Performed Coronary Arteries Revascularization]. *Halytskyi likarskyi visnyk*, 24(4), 34-38. <https://doi.org/10.21802/gmj.2017.4.9> [In Ukrainian].
- [13] Shved, M. I., & Levutska, L. V. (2018). Suchasni tekhnolohii vidnovnoho likuvannya khvorykh iz hostrym koronarnym syndromom [Modern technologies of rehabilitation treatment for patients with acute coronary syndrome]. *Medknyha*. [In Ukrainian].
- [14] Shved, M. I., Tsuglevich, L. V., Heryak, S. M., Kovbasa, N. M., Prokopovich, O. O., & Jastremska, I. O. (2019). Shliakhy pidvyshchennia efektyvnosti likuvannya ta profilaktyky reperfuziinoho syndromu u khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom (infarkt miokarda), yakym provedeno balonnu anhioplastyku ta stentuvannya koronarnoi arterii [Ways for improvement of central and peripheral hemodynamics in patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction), who underwent balloon angioplasty and stenting of the coronary artery]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytyny*, (1), 173-181. <http://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10071> [In Ukrainian].
- [15] Shehab, A., Bhagavathula, A. S., Alhabib, K. F., Ullah, A., Suwaidi, J. A., Almameed, W., AlFaleh, H., & Zubaid, M. (2020). Age-Related Sex Differences in Clinical Presentation, Management, and Outcomes in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Pooled Analysis of 15 532 Patients From 7 Arabian Gulf Registries. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), Article e013880. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013880>
- [16] Kander, M. C., Cui, Y., & Liu, Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(5), 1024-1032. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13038>
- [17] Madonna, R., Balistreri, C. R., De Rosa, S., Muscoli, S., Selvaggio, S., Selvaggio, G., Ferdinandy, P., & De Caterina, R. (2019). Impact of Sex Differences and Diabetes on Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), Article 98. <https://doi.org/10.3390/jcm8010098>
- [18] Kotseva, K., De Backer, G., De Bacquer, D., Rydén, L., Hoes, A., Grobbee, D., Maggioni, A., Marques-Vidal, P., Jennings, C., Abreu, A., Aguiar, C., Badariene, J., Bruthans, J., Castro Conde, A., Cifkova, R., Crowley, J., Davletov, K., Deckers, J., De Smedt, D., De Sutter, J., ... EUROASPIRE Investigators\*. (2019). Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(8), 824-835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
- [19] Mehilli, J., & Presbitero, P. (2020). Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart*, 106(7), 487-492. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315555>
- [20] Marwick, T. H., Gillebert, T. C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., Gottdiener, J., Haluska, B., Ofili, E., Segers, P., Senior, R., Tapp, R. J., & Zamorano, J. L. (2015). Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16(6), 577-605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076>



# Effect of long-term training on heart rate variability, central hemodynamics and physical working capacity in female swimmers with different sports qualifications

Ye. L. Mykhaliuk<sup>1</sup>\*, V. V. Syvolap<sup>1, A, C, E</sup>, Ye. Yu. Horokhovskiy<sup>2, C, D</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Zaporizhzhia National University, Ukraine

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

**The aim** of this study was to compare the indices of heart rate variability, central hemodynamics and physical working capacity in female swimmers with different sports qualifications.

**Materials and methods.** The indices of heart rate variability (HRV), central hemodynamics (CH) and physical development (PD) were studied in 44 female swimmers (mean age  $15.00 \pm 0.36$  years, swimming experience –  $7.40 \pm 0.35$  years) depending on their sports qualifications (MSIC, MS, CMS, first- and second-class athletes). To analyze the autonomic regulation of cardiac activity, power spectral and time-domain indices of HRV were used. CH were examined by the method of automated tetrapolar rheography according to W. Kubiček et al. (1970) in Y. T. Pushkar's et al. modification (1970). Physical working capacity was measured according to the generally accepted technique on a cycling ergometer using the PWC<sub>170</sub> submaximal test. The functional state index (FSI) was calculated using the formula patented by authors.

**Results.** Significant differences were found between the indices of HRV, CH and PD in female swimmers with different qualifications. Thus, in the athletes with the MSIC–MS sports qualifications, heart rate was  $61.0 \pm 3.8$  bpm, cardiac index (CI) –  $2.978 \pm 0.098$  L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> (there was a trend towards the eukinetic type of hemodynamics (TH)), stress index (SI) –  $51.16 \pm 12.66$  relative units (r.u.), PWC<sub>170/kg</sub> –  $16.98 \pm 1.22$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, FSI –  $6.511 \pm 0.422$  r.u. A decrease in heart rate among them was correlated with a decrease in SI, and an increase in Mo – with a decrease in CI. In female CMS swimmers, heart rate was  $61.37 \pm 2.83$  beats/min<sup>-1</sup>, CI –  $3.021 \pm 0.112$  L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>, a trend towards the predominantly eukinetic TH, SI –  $53.73 \pm 9.41$  r.u., PWC<sub>170/kg</sub> –  $14.66 \pm 0.683$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, FSI –  $5.683 \pm 0.324$  r.u. Reduced values of SI and CI were associated with increased values of Mo and PWC<sub>170/kg</sub>. In first- and second-class female swimmers, heart rate was  $63.05 \pm 2.22$  beats/min, SI –  $50.62 \pm 6.4$  r.u. This group tended to be eytonic and eukinetic. The mean value of the PWC<sub>170/kg</sub> was  $14.19 \pm 0.589$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> and FSI –  $5.953 \pm 0.337$  r.u. Correlation analysis confirmed the relationship between the decrease in heart rate and CI and the increase in Mo and PWC<sub>170/kg</sub>.

**Conclusions.** Long-term training in female swimmers at the distance of 50 to 200 meters is accompanied by the significant increase in the PWC<sub>170/kg</sub> values with qualification improving,  $14.19 \pm 0.589$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>,  $14.66 \pm 0.683$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>;  $16.98 \pm 1.22$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, respectively, improvements in HRV (decrease in stress index and increase in Mo) and decrease in CI.

## Key words:

swimming, female, athletes, correlation.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 621-627

## \*E-mail:

evg.mikhalyuk@gmail.com

## Вплив довготривалих тренувань на варіабельність серцебиття, центральну гемодинаміку та фізичну працездатність жінок-плавців із різними спортивними кваліфікаціями

Є. Л. Михалюк, В. В. Сиволап, Є. Ю. Гороховський

**Мета роботи** – порівняти показники варіабельності серцевого ритму, центральної гемодинаміки та фізичної працездатності у представниць плавання на короткі дистанції, які розрізняються за кваліфікацією.

**Матеріали та методи.** Вивчили показники варіабельності серцевого ритму (ВСР), центральної гемодинаміки (ЦГ) і фізичної працездатності (ФП) у 44 плавчих (середній вік –  $15,00 \pm 0,36$  року, стаж занять плаванням –  $7,40 \pm 0,35$  року) залежно від спортивної кваліфікації (МС–МСМК, КМС, І–ІІ розряд). Для аналізу вегетативної регуляції серцевої діяльності використовували часові та спектральні показники ВСР. Центральну гемодинаміку вивчали методом автоматизованої тетраполярної реографії за W. Kubiček et al. (1970) в модифікації Ю. Т. Пушкаря та співавт. (1970). Визначення фізичної працездатності здійснювали за загальноприйнятою методикою на велоергометрі з використанням субмаксимального тесту PWC<sub>170</sub>. Індекс функціонального стану (ІФС) розраховували за запатентованою авторами формулою.

**Результати.** Виявили вірогідні відмінності між показниками ВСР, ЦГ і ФП у представниць плавання, які розрізнялися за кваліфікацією. Так, у плавчих жінок рівня МС–МСМК ЧСС була  $61,0 \pm 3,8$  уд./хв, CI –  $2,978 \pm 0,098$  л·хв<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup> (була тенденція до переважання еукінетичного ТК), ІН –  $51,16 \pm 12,66$  ум. од., PWC<sub>170/кг</sub> –  $16,98 \pm 1,22$  кгм·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>, ІФС –  $6,511 \pm 0,422$  відн. од. Зменшення частоти серцевих скорочень у них корелює зі зменшенням ІН, а збільшення Мо – зі зменшенням CI. Плавці-жінки кваліфікації КМС мають ЧСС  $61,37 \pm 2,83$  уд./хв<sup>-1</sup>, CI –  $3,021 \pm 0,112$  л·хв<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>, тенденцію до переважання еукінетичного ТК, ІН –  $53,73 \pm 9,41$  ум. од., PWC<sub>170/кг</sub> –  $14,66 \pm 0,683$  кгм·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>, ІФС –  $5,683 \pm 0,324$  відн. од. Зниження ІН і CI асоціюється зі збільшенням Мо і PWC<sub>170/кг</sub>. У плавчих кваліфікації ІІ–ІІІ розряд ЧСС –  $63,05 \pm 2,22$  уд./хв<sup>-1</sup>, ІН –  $50,62 \pm 6,4$  ум. од., була тенденція до переважання ейтонії та еукінетичного типу кровообігу, PWC<sub>170/кг</sub> –  $14,19 \pm 0,589$  кгм·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>, ІФС –  $5,953 \pm 0,337$  відн. од. Кореляційний аналіз підтвердив асоціацію зниження ЧСС і CI зі збільшенням Мо і PWC<sub>170/кг</sub>.

## Ключові слова:

плавання, жінки, спортсмени, кореляція.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 621-627

**Висновки.** Багаторічні тренування представниць плавання на дистанції від 50 до 200 метрів зі зростанням спортивної кваліфікації супроводжуються вірогідним збільшенням показників фізичної працездатності ( $PWC_{170kr} = 14,19 \pm 0,589 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ;  $14,66 \pm 0,683 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ;  $16,98 \pm 1,22 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), позитивними зрушеннями ВСР (зниженням індексу напруги та збільшенням Мо) і зниженням СІ.

#### Ключевые слова:

плавание,  
женщины,  
спортсмены,  
корреляция.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 621-627

## Влияние длительных тренировок на вариабельность сердечного ритма, центральную гемодинамику и физическую работоспособность пловчих разной спортивной квалификации

Е. Л. Михалюк, В. В. Сыволап, Е. Ю. Гороховский

**Цель работы** – сравнить показатели вариабельности сердечного ритма, центральной гемодинамики и физической работоспособности у представительниц плавания на короткие дистанции, которые различаются по квалификации.

**Материалы и методы.** Изучены показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), центральной гемодинамики (ЦГ) и физической работоспособности (ФР) у 44 представительниц плавания (средний возраст –  $15,00 \pm 0,36$  года, стаж занятий плаванием –  $7,40 \pm 0,35$  года) в зависимости от спортивной квалификации (МС–МСМК, КМС, I–II разряд). Для анализа вегетативной регуляции сердечной деятельности использовали временные и спектральные показатели ВСР. Центральную гемодинамику изучали методом автоматизированной тетраполярной реографии по W. Kubicek et al. (1970) в модификации Ю. Т. Пушкаря и соавт. (1970). Определение физической работоспособности осуществляли по общепринятой методике на велоэргометре с использованием субмаксимального теста  $PWC_{170}$ . Индекс функционального состояния (ИФС) рассчитывали по запатентованной авторами формуле.

**Результаты.** Выявлены достоверные различия между показателями ВСР, ЦГ и ФР у пловчих, которые различаются по квалификации. Так, у пловцов-женщин уровня МС–МСМК ЧСС была  $61,0 \pm 3,8$  уд./мин, СИ –  $2,978 \pm 0,098 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$  (имелась тенденция к превалированию эукинетического ТК), ИН –  $51,16 \pm 12,66$  усл. ед.,  $PWC_{170kr} = 16,98 \pm 1,22 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ , ИФС –  $6,511 \pm 0,422$  отн. ед. Уменьшение ЧСС у них коррелирует с уменьшением ИН, а увеличение Мо – со снижением СИ. Пловчихи квалификации КМС имеют ЧСС  $61,37 \pm 2,83$  уд./мин, СИ –  $3,021 \pm 0,112 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ , тенденцию к превалированию эукинетического ТК, ИН –  $53,73 \pm 9,41$  усл. ед.,  $PWC_{170kr} = 14,66 \pm 0,683 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ , ИФС –  $5,683 \pm 0,324$  отн. ед. Снижение ИН, СИ ассоциируется с увеличением Мо и  $PWC_{170kr}$ . У пловцов-женщин квалификации II–I разряд ЧСС –  $63,05 \pm 2,22$  уд./мин, ИН –  $50,62 \pm 6,4$  отн. ед., была тенденция к превалированию эйтонии и эукинетического типа кровообращения,  $PWC_{170kr} = 14,19 \pm 0,589 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ , ИФС –  $5,953 \pm 0,337$  отн. ед. Корреляционный анализ подтвердил ассоциацию снижения ЧСС и СИ с увеличением Мо и  $PWC_{170kr}$ .

**Выводы.** Многолетние тренировки представительниц плавания на дистанции от 50 до 200 метров с ростом спортивной квалификации сопровождаются достоверным увеличением показателей физической работоспособности ( $PWC_{170kr} = 14,19 \pm 0,589 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ;  $14,66 \pm 0,683 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ;  $16,98 \pm 1,22 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), позитивными сдвигами ВСР (снижением индекса напряжения и увеличением Мо) и снижением СИ.

A desire of scientists (teachers, doctors, biologists) to turn the training into a controlled process is one of the characteristic features of modern sports training. It is a well-known fact that significant fluctuations in the level of the body functional state associated with adaptation to physical activity are possible in this process. An assessment of the body regulatory system is instrumental in diagnosing altered regulation, as violated functional state, in some cases, is the only criterion of the compensatory-adaptive activity of body systems [11, 14], as evidenced by a close relationship between the degree of regulatory system stress, hemodynamic heterogeneity of the heart and blood pressure. All the above is very important for health management and predicting the risk of developing diseases in athletes, depending on the initial degree of the body regulatory system activity.

The relationship between hemodynamic indices, physical working capacity and the stress degree of autonomic regulation mechanisms was studied in skiers and wrestlers [3], high-class female swimmers [4], female sprinters [2], male sprinters [5], middle-distance male runners [6], middle distance female runners [7], football players [8], short-distance male swimmers [9].

There are some works on the study of the pedagogical aspects in training women involved in swimming. Thus, Evelin Maestu et al. [16] conducted a regression analysis of the survey data of 26 female swimmers with a training experience of

$3.7 \pm 1.8$  years and duration of training  $6.2 \pm 1.9$  hours per week and concluded that swimming results at a distance of 400 meters are best characterized by biomechanical factors, followed by bioenergetics and physical indices. Examining female swimmers aged  $10.4 \pm 0.6$  to  $19.9 \pm 4.6$  years, Tsalis Georgios et al. [17] indicated earlier fatigue in young and adult swimmers due to decreased stroke length. Antonio Jose Silva et al. [18] identified an overall upward trend in the rate of sports results among female swimmers aged 11–12 years and 14–16 years, which was explained not only by the training process, but also by the growth, development and maturation process.

A few scientific papers have demonstrated the medical and biological aspects of the training load influence on female swimmers. For example, A. E. Bolotin and O. E. Ponomasov [15] have suggested that the main indicator of the training level is the nervous and hormonal component influence on the synchronization of heart rate regulation. The high degree of heart rate regulatory component synchronization was indicative of physical load adequacy in respect of the body adaptive reactions in female athletes. The authors believe that heart rate variability (HRV) in female athletes depends on the coordinated functioning of the nervous and hormonal regulatory systems. According to the authors, a decrease in the indicators of heart rate hormonal regulation indicates a decrease in the adaptive abilities of the body; central regulation of the cardiac activity under stressful effects of the training load demonstrates

the imbalance between the processes of energy assimilation and dissimulation; inadequacy of the nervous and hormonal regulation for heart rhythm leads to a decrease in the adaptive capacities in athletes.

Our previous work [4] has shown favorable changes in HRV among female swimmers with MSIC–MS qualifications and no differences in indices of central hemodynamics (CH) and physical performance compared to female athletes with CMS qualification, which was confirmed by correlation analysis. However, the question of the effect of long-term physical activity on HRV, CH and physical development (PD) among female swimmers at a distance of 50–200 meters, depending on their sports qualifications, requires further study.

## Aim

The aim of the study was to compare the indices of HRV, CH and physical working capacity in female short-distance swimmers with different sports qualifications.

## Materials and methods

At the beginning of the preparatory period, a comprehensive examination was carried out, including the measurements of anthropometric parameters, HRV, indices of CH and physical working capacity in 44 female swimmers (mean age  $15.00 \pm 0.36$  years, swimming experience  $-7.40 \pm 0.35$  years) at a distance of 50 to 200 meters with a sports qualification from second-class to Master of Sports of International Class (MSIC).

To evaluate the autonomic regulation of cardiac activity, mathematical methods for analysis of HRV parameters were used: mode (Mo, s), mode amplitude (AMo, %), variation range (D, s). A number of derived indices were calculated: autonomic equilibrium index (AMo/D, %/s), autonomic rhythm index (ARI,  $1/s^2$ ), adequacy of regulation processes (ARP, %/s), stress index (SI, r.u.). The frequency HVR components were assessed analyzing the spectral indicators of autocorrelation functions: total spectral power (TP) ( $ms^2$ ), spectral components of the very low frequency (VLF) ( $ms^2$ ), low frequency (LF) ( $ms^2$ ) and high frequency (HF) ( $ms^2$ ), LF and HF normalized values (LFn, %, HFn, %), LF/HF ratio (r.u.). CH was examined by the method of automated tetrapolar rheography according to W. Kubiček et al. (1970) in Y. T. Pushkar's et al. modification (1970). Stroke volume (SV) and cardiac output (CO), stroke volume index (SVI) and cardiac index (CI), systemic vascular resistance (SVR) and systemic vascular resistance index (SVRI) were calculated. Physical working capacity was measured according to the generally accepted technique on a cycle ergometer using the PWC<sub>170</sub> submaximal test [12] with further calculation of the relative value of physical working capacity (PWC<sub>170/kg</sub>). The functional state index (FSI) was calculated according to the formula proposed and patented by the authors [10].

Statistical analysis was performed with Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). All the data were expressed as means (M)  $\pm$  the standard error (m). The significance of mean differences was analyzed by two-tailed t-test for independent samples. Differences between two subsets of data were considered

statistically significant at a level of P (P-value) less than 0.05. Pairwise Pearson correlation was used to analyze the association between HRV, CH and physical working capacity indices.

## Results

In the group of female swimmers ( $n = 44$ ), anthropometric measures were: body height  $-167.0 \pm 0.99$  cm, body weight  $-57.2 \pm 1.20$  kg. Among time-domain and power spectral HRV indicators, the SI should be noted, which averaged  $51.86 \pm 4.98$  r.u., corresponding to the state of eutonia, and the sympatho-vagal index averaged  $1.334 \pm 0.174$  r.u., representing the normal value.

The mean HR in the group was  $62.02 \pm 1.57$  bpm, SVI  $-49.73 \pm 0.94$  ml·m<sup>-2</sup>, CI  $-3.045 \pm 0.064$  L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>, which corresponded to the eukinetic type of hemodynamics (TH), SVR  $-1314.18 \pm 27.88$  dn·s·cm<sup>-5</sup> and SVRI  $-27.00 \pm 0.654$  r.u. The TH distribution in female swimmers was as follows: hypokinetic  $-24.54$  %, eukinetic  $-56.82$  % and hyperkinetic  $-13.64$  %, demonstrating a significant prevalence of eukinetic TH as compared to hypokinetic ( $P = 0.05$ ) and hyperkinetic ( $P = 0.05$ ) ones, and matching the mean CI values in the total group of female swimmers. The mean value of the relative physical working capacity was  $14.93 \pm 0.45$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>, and the FSI ranged  $5.969 \pm 0.206$  r.u., corresponding to a "low" score [10].

Following the purpose of this study, all female swimmers were divided into three groups depending on their sports qualifications:

Group I ( $n = 9$ ) consisted of female swimmers with sports qualifications MSIC–MS (mean age  $17.4 \pm 1.14$  years, swimming experience  $9.7 \pm 1.04$  years, body height  $-171.3 \pm 2.17$  cm, body weight  $-63.6 \pm 2.09$  kg).

Group II ( $n = 16$ ) consisted of female swimmers with sports qualification CMS (mean age  $15.1 \pm 0.40$  years, swimming experience  $7.4 \pm 0.44$  years, body height  $167.5 \pm 1.55$  cm, body weight  $57.1 \pm 1.85$  kg).

Group III ( $n = 19$ ) included female swimmers of second- and first-class sports qualifications (mean age  $13.7 \pm 0.27$  years, experience in swimming  $6.3 \pm 0.28$  years, body height  $166.8 \pm 1.52$  cm, weight  $54.3 \pm 1.77$  kg).

Female swimmers of MS-MSIC and CMS sports qualifications were older and had longer experience in swimming than those characteristics in first- and second-class athletes ( $P = 0.01$ ,  $P = 0.01$ ,  $P = 0.007$ ,  $P = 0.04$ , respectively). There were no significant differences in these indicators between groups I and II ( $P = 0.08$ ,  $P = 0.07$ ). Among the anthropometric parameters, significant differences were revealed only in body weight between groups I and II ( $P = 0.031$ ), as well as between groups I and III ( $P = 0.003$ ).

The time-domain and spectral indices of HVR did not differ significantly between the groups. Thus, the SI of regulatory systems was  $51.16 \pm 12.66$  r.u. in group I,  $53.73 \pm 9.41$  r.u. – in group II, and  $50.62 \pm 6.4$  r.u. – in group III, being attributable to eutonia. The mean values of the sympatho-vagal index confirmed the obtained data as its value in group I was  $1.059 \pm 0.382$  r.u., in group II  $-1.674 \pm 0.331$  r.u., in group III  $-1.178 \pm 0.226$  r.u.

The lowest mean HR was in group I –  $61.0 \pm 3.8$  bpm, in group II –  $61.37 \pm 2.83$  bpm and in group III –  $63.05 \pm 2.22$  bpm without significant differences between the groups.

In group I, the CI was  $2.978 \pm 0.098$  l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>, in group II –  $3.021 \pm 0.112$  l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>, in group III –  $3.098 \pm 0.108$  l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> being comparable and complying with eukinetic TH. The percentage of TH in the groups was: in group I – 33.33 %: 66.67 %: 0 %, in group II – 25.0 %: 62.5 %: 12.5 %, in group III – 31.58 %: 47.37 %: 21.05 %, hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic TH, respectively. That is, among female athletes with MS–MSIC sports qualifications, there was a marked tendency towards the prevalence of eukinetic TH (P = 0.343) in the absence of female athletes with hyperkinetic TH. In the group of female athletes with CMS sports qualification, there was a tendency towards the prevalence of eukinetic TH in comparison with hypokinetic (P = 0.204) and hyperkinetic TH (P = 0.195). Female athletes with first- and second-class sports qualifications demonstrated a tendency to the prevalence of eukinetic TH in comparison with hypokinetic (P = 0.543) and hyperkinetic TH (P = 0.370). The obtained results indicated the prevalence of female athletes with eukinetic TH in the groups and matched mean CI values of all groups, while in the group of female swimmers with MS–MSIC qualifications, there were no athletes with hyperkinetic TH, which was considered less physiologically beneficial.

Comparison of SVR and SVRI mean values revealed the absence of significant differences among swimmers differing in their sports qualifications. The relative value of physical working capacity was the highest in group I and averaged  $16.98 \pm 1.223$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> as compared to that in group II –  $14.66 \pm 0.683$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (P = 0.121) and group III –  $14.19 \pm 0.589$  kgm·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (P = 0.063).

The highest FSI was estimated at  $6.511 \pm 0.422$  r.u. in group I, which corresponded to “below the average” score, compared with that in group II –  $5.683 \pm 0.324$  r.u. and in group III –  $5.953 \pm 0.337$  r.u., that matched “low” FSI score.

Correlation analysis of HRV, CH and physical performance indices in female swimmers (n = 44) revealed the presence of 54 significant correlations, 26 of which were positive and 28 were negative. The greatest number of correlations – 15, was found between HR, time-domain and spectral components of HRV, PWC<sub>170kg</sub> and FSI.

Positive correlations were found between HR and AMo (r = 0.340, P = 0.024), HR and AMo/D (r = 0.315, P = 0.037), HR and ARI (r = 0.570, P = 0.0001), HR and ARP (r = 0.657, P = 0.0001), HR and SI (r = 0.487, P = 0.001), HR and TP (r = 0.329, P = 0.029), HR and LF (r = 0.570, P = 0.0001), HR and LF % (r = 0.570, P = 0.0001), HR and LF/HF (r = 0.570, P = 0.0001), HR and VLF (r = 0.332, P = 0.028).

Negative correlations were found between HR and Mo (r = -0.818, P = 0.0001), HR and HF (r = -0.421, P = 0.004), HR and HF % (r = -0.570, P = 0.0001), HR and PWC<sub>170kg</sub> (r = -0.497, P = 0.001), HR and FSI (r = -0.364, P = 0.015). The positive correlations between HR and SI, HR and LF/HF, as well as the negative correlations between HR and Mo, HR and PWC<sub>170kg</sub>, HR and FSI were considered to be of the highest importance, indicating

that a decrease in HR under the training process influence in female swimmers was accompanied by a decrease in SI and simpatho-vagal index and an increase in Mo – a component characterizing the level of sinus node activity and its good functional state, as well as a high relative value of physical working capacity and FSI.

A significant correlation was found between the CH and HRV indices. In particular, positive – between SVI and Mo (r = 0.418, P = 0.005), SVI and HF (r = 0.314, P = 0.038); negative – between SVI and ARI (r = -0.303, P = 0.046), SVI and ARP (r = -0.319, P = 0.035). A positive correlation was also found between CI and ARI (r = 0.411, P = 0.006), CI and ARP (r = 0.488, P = 0.001), CI and SI (r = 0.342, P = 0.023), CI and LF (r = 0.476, P = 0.001), CI and LF % (r = 0.420, P = 0.005), CI and LF/HF (r = 0.434, P = 0.003), as well as negative – between CI and Mo (r = -0.633, P = 0.0001), CI and HF % (r = -0.420, P = 0.005), CI and PWC<sub>170kg</sub> (r = -0.424, P = 0.004). The data obtained were indicative of bradycardia development in female swimmers resulted from long-term training physical loads due to an increase in the Mo component and a decrease in CI to a level corresponding to the most favorable type of blood circulation, the hypokinetic one. In addition, a decrease in the SI pointed to the strengthening of vagotonia. Moreover, these shifts were associated with an increase in the physical performance in female swimmers.

Positive correlations were revealed between SVR and SRVI, and Mo (r = 0.482, P = 0.001) and (r = 0.560, P = 0.0001), respectively, HF % (r = 0.449, P = 0.002) and (r = 0.363, P = 0.016); negative – AMo (r = -0.410, P = 0.006) and (r = -0.337, P = 0.025), AMo/D (r = -0.349, P = 0.020), ARI (r = -0.476, P = 0.001) and (r = -0.409, P = 0.006), ARP (r = -0.570, P = 0.0001) and (r = -0.519, P = 0.0001), SI (r = -0.458, P = 0.002) and (r = -0.370, P = 0.013), LF (r = -0.572, P = 0.0001) and (r = -0.454, P = 0.002), LF % (r = -0.449, P = 0.002) and (r = -0.363, P = 0.016), LF/HF (r = -0.502, P = 0.001) and (r = -0.423, P = 0.004). Thus, an increase in SVR and SVRI was accompanied by a decrease in SI and LF/HF in female swimmers.

As for the correlations between the studied indicators and physical working capacity, a significant positive relationship was revealed between PWC<sub>170kg</sub> and Mo (r = 0.520, P = 0.0001), PWC<sub>170kg</sub> and SVR (r = 0.299, P = 0.049), PWC<sub>170kg</sub> and SRVI (r = 0.406, P = 0.006), as well as negative between PWC<sub>170kg</sub> and LF (r = -0.290, P = 0.05), PWC<sub>170kg</sub> and HR (r = -0.497, P = 0.001), PWC<sub>170kg</sub> and CI (r = -0.424, P = 0.004). For FSI, a positive correlation was with Mo (r = 0.336, P = 0.026) and a negative – with ARI (r = -0.346, P = 0.021), LF (r = -0.299, P = 0.048) and HR (r = -0.364, P = 0.015).

Thus, an increase in Mo, SVR, SVRI and a decrease in LF, HR and CI indirectly indicated an increase in physical working capacity; FSI increased with an increase in Mo and a decrease in ARI and HR in female swimmers. The association between the decrease in CI, HR and the increase in physical performance in athletes was the most important to understand the adaptation process.

Correlation analysis between the studied indicators among female swimmers with MS–MSIC qualifications (n = 9) revealed 32 significant correlations, 15 of which

were positive, and 17 were negative. The greatest number of correlations was with HR – 12. Thus, positive correlations were between HR and AMo ( $r = 0.741$ ,  $P = 0.022$ ), HR and AMo / D ( $r = 0.648$ ,  $P = 0.05$ ), HR and ARI ( $r = 0.736$ ,  $P = 0.024$ ), HR and ARP ( $r = 0.947$ ,  $P = 0.0001$ ), HR and SI ( $r = 0.784$ ,  $P = 0.012$ ), HR and LF ( $r = 0.674$ ,  $P = 0.047$ ), HR and LF % ( $r = 0.884$ ,  $P = 0.002$ ), HR and LF/HF ( $r = 0.793$ ,  $P = 0.011$ ), HR and VLF ( $r = 0.690$ ,  $P = 0.04$ ), and negative – between HR and Mo ( $r = -0.959$ ,  $P = 0.0001$ ), HR and HF ( $r = -0.736$ ,  $P = 0.024$ ), HR and HF % ( $r = -0.884$ ,  $P = 0.002$ ).

The positive correlations between HR and SI, HR and LF/HF, as well as the negative one between HR and Mo were considered the most important. These correlations confirmed the hypothesis that the decrease in HR under the training process influence is accompanied by a decrease in the SI, sympatho-vagal index and an increase in Mo, and showed the dominant level of the sinus node activity, namely vagotonia, associated with a favorable functional state of female swimmers.

Between the integral indicators of CH, SVI, CI and the studied indicators, 10 significant correlations were found, 7 of which were with SVI and 3 – with CI. Positive correlations were between SVI and Mo ( $r = 0.847$ ,  $P = 0.004$ ), SVI and HF ( $r = 0.755$ ,  $P = 0.019$ ), SVI and HF % ( $r = 0.664$ ,  $P = 0.05$ ) and negative between SVI and AMo ( $r = -0.679$ ,  $P = 0.044$ ), SVI and ARP ( $r = -0.837$ ,  $P = 0.005$ ), SVI and SI ( $r = -0.648$ ,  $P = 0.05$ ), SVI and LF % ( $r = -0.664$ ,  $P = 0.05$ ). A positive correlation was between CI and LF % ( $r = 0.725$ ,  $P = 0.027$ ) and negative – with Mo ( $r = -0.671$ ,  $P = 0.048$ ) and HF % ( $r = -0.725$ ,  $P = 0.027$ ). The most important was the negative correlation between CI and Mo confirming the data on a favorable decrease in the CI amid increasing Mo. Equally important was the negative relationship between the SVI and SI, showing that a decrease in the SI was accompanied by an increase in the SVI. The correlations between the CI and HRV frequency domain indices (positive with LF % and negative with HF) were accompanied by a decrease in the CI to the levels corresponding to the hypokinetic TH. A significant positive correlation was between SVR and HF % ( $r = 0.774$ ,  $P = 0.014$ ) and negative – with ARI ( $r = -0.703$ ,  $P = 0.035$ ), SI ( $r = -0.708$ ,  $P = 0.033$ ), TP ( $r = -0.671$ ,  $P = 0.048$ ), LF ( $r = -0.813$ ,  $P = 0.008$ ), LF % ( $r = -0.774$ ,  $P = 0.014$ ), LF/HF ( $r = -0.781$ ,  $P = 0.013$ ) and VLF ( $r = -0.660$ ,  $P = 0.05$ ). A negative correlation was found between SVRI and LF ( $r = -0.666$ ,  $P = 0.05$ ), as well as a positive one with  $PWC_{170/kg}$  ( $r = 0.711$ ,  $P = 0.032$ ).

The number of significant correlations between studied indices in 16 swimmers with CMS qualification was 28 (14 positive and 14 negative). HR was positively correlated with ARI ( $r = 0.555$ ,  $P = 0.026$ ), ARP ( $r = 0.586$ ,  $P = 0.017$ ), LF ( $r = 0.533$ ,  $P = 0.033$ ), LF/HF ( $r = 0.498$ ,  $P = 0.049$ ), and negatively – with Mo ( $r = -0.873$ ,  $P = 0.0001$ ). The principal correlation was between HR and Mo, indicating that the developing bradycardia under the long-term training influence in swimming was accompanied by an increase in the Mo-component of HRV, which was indicative of a good functional state of female athletes. A positive correlations was found between the CI and ARI ( $r = 0.562$ ,  $P = 0.024$ ), ARP ( $r = 0.673$ ,  $P = 0.004$ ), SI ( $r = 0.537$ ,  $P = 0.032$ ),

LF ( $r = 0.566$ ,  $P = 0.022$ ), LF % ( $r = 0.491$ ,  $P = 0.05$ ), LF/HF ( $r = 0.596$ ,  $P = 0.015$ ) and negative – with Mo ( $r = -0.666$ ,  $P = 0.005$ ) and HF % ( $r = -0.491$ ,  $P = 0.05$ ). The positive correlation between the CI and SI, CI and LF/HF, and the negative one between the CI and Mo was of the highest relevance, confirming a favorable decrease in the CI amid increased Mo, decreased SI and sympatho-vagal index.

Evaluation of the studied SVR and SVRI correlations showed the presence of a significant positive correlation between SVR and Mo ( $r = 0.584$ ,  $P = 0.018$ ) and a negative one with ARI ( $r = -0.491$ ,  $P = 0.05$ ) and ARP ( $r = -0.598$ ,  $P = 0.014$ ). SVRI was positively correlated with Mo ( $r = 0.600$ ,  $P = 0.014$ ) and negatively – with ARI ( $r = -0.515$ ,  $P = 0.041$ ), ARP ( $r = -0.615$ ,  $P = 0.011$ ) and SI ( $r = -0.490$ ,  $P = 0.05$ ).

A significant positive correlation was found between  $PWC_{170/kg}$  and Mo ( $r = 0.628$ ,  $P = 0.009$ ) and negative – between  $PWC_{170/kg}$  and LF/HF ( $r = -0.484$ ,  $P = 0.05$ ),  $PWC_{170/kg}$  and HR ( $r = -0.697$ ,  $P = 0.003$ ). A positive significant correlation was found between FSI and Mo ( $r = 0.572$ ,  $P = 0.021$ ) and negative – between FSI and ARI ( $r = -0.542$ ,  $P = 0.03$ ), FSI and ARP ( $r = -0.615$ ,  $P = 0.011$ ), FSI and LF/HF ( $r = -0.485$ ,  $P = 0.05$ ), FSI and HR ( $r = -0.563$ ,  $P = 0.023$ ). The most important was the positive correlation between  $PWC_{170/kg}$  and Mo, and the negative one with LF/HF and HR, indicating an increase in physical working capacity with an increase in Mo and a decrease in the SI and HR.

Correlation analysis of the studied indices in female swimmers with first- and second-class qualifications ( $n = 19$ ) revealed 21 significant correlations (10 positive and 11 negative). The greatest number of correlations was found with HR. Thus, a positive correlation was with VRI ( $r = 0.466$ ,  $P = 0.044$ ), ARP ( $r = 0.559$ ,  $P = 0.013$ ), LF ( $r = 0.603$ ,  $P = 0.006$ ), LF/HF ( $r = 0.487$ ,  $P = 0.034$ ) and negative one – between HR and Mo ( $r = -0.693$ ,  $P = 0.001$ ), HR and HF % ( $r = -0.525$ ,  $P = 0.021$ ). The major correlations were between HR and LF/HF, HR and Mo, indicating a favorable decrease in the SI as HR was decreased and Mo was increased.

Regarding CH, a significant negative correlation was found between CI and Mo ( $r = -0.653$ ,  $P = 0.002$ ). There was a positive correlation between SVR and Mo ( $r = 0.547$ ,  $P = 0.015$ ) and a negative one between SVR and ARP ( $r = -0.552$ ,  $P = 0.014$ ), SVR and LF ( $r = -0.680$ ,  $P = 0.001$ ), SVR and LF % ( $r = -0.528$ ,  $P = 0.02$ ), SVR and LF/HF ( $r = -0.560$ ,  $P = 0.013$ ). A positive correlation was found between the SVRI and Mo ( $r = 0.640$ ,  $P = 0.003$ ) and a negative one – with LF ( $r = -0.442$ ,  $P = 0.05$ ).

A positive correlation was between  $PWC_{170/kg}$  and Mo ( $r = 0.689$ ,  $P = 0.004$ ), FSI and D ( $r = 0.501$ ,  $P = 0.029$ ), as well as a negative correlation between  $PWC_{170/kg}$  and ARI ( $r = -0.471$ ,  $P = 0.042$ ),  $PWC_{170/kg}$  and HR ( $r = -0.537$ ,  $P = 0.018$ ), FSI and ARI ( $r = -0.471$ ,  $P = 0.042$ ).

Thus, an increase in such an important indicator in swimming, which is the relative value of physical working capacity, occurred with an increase in the Mo indicator and a decrease in ARI, and especially HR, the value of which decreased with long-term training physical loads.

## Discussion

According to the works of R. M. Baevsky, system with relatively autonomous connections due to the independence of its elements is distinguished by a higher plasticity, which facilitates its adaptation to changing environmental conditions, including sports physical activity [1, 13]. All this follows both the principle of economizing functions and the theory of functional systems of P. K. Anokhin, according to which a decrease in the number of links between individual elements of a functional system increases the number of “degrees of autonomy” of these elements, which contributes to the achievement of an optimal functional state when performing a certain task. Consequently, the study on the correlations allowed a better understanding the intrasystem and intersystem mechanisms of HRV regulation, the respiratory apparatus control and the body regulatory-adaptive status in athletes during the process of long-term physical loads.

## Conclusions

Long-term training in female swimmers at the distance of 50 to 200 meters is accompanied by the significant increase in the  $PWC_{170\text{kg}}$  values with qualification improving,  $14.19 \pm 0.589 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $14.66 \pm 0.683 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;  $16.98 \pm 1.22 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , respectively, improvements in heart rate variability (decrease in the stress index and increase in Mo) and decrease in the cardiac index.

**Prospects for further research** are to study further the influence of training physical loads on the indices of autonomic support of CH and physical working capacity in athletes of various sports differing in qualifications and sex.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2021  
Після доопрацювання / Revised: 26.04.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 27.05.2021

## Information about authors:

Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3607-7619](https://orcid.org/0000-0003-3607-7619)

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0001-9865-4325](https://orcid.org/0000-0001-9865-4325)

Horokhovskiy Ye. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of General and Applied Ecology and Zoology, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

## Відомості про авторів:

Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Гороховський Є. Ю., канд. біол. наук, доцент каф. загальної та прикладної екології і зоології, Запорізький національний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор,

зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гороховский Е. Ю., канд. биол. наук, доцент каф. общей и прикладной экологии и зоологии, Запорожский национальный университет, Украина.

## References

- [1] Baevskii, R. M., & Berseneva, A. P. (1997). Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevani [Assessment of adaptation capabilities of the organism and a risk of disease development]. *Meditsina*. [in Russian].
- [2] Didenko, M. V., Mikhalyuk, E. L., & Malakhova, S. N. (2014). Vegetativnoye obespecheniye pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy i fizicheskoy rabotosposobnosti legkoatletok-sprinterov [Vegetative provision indicators of cardiovascular system and physical efficiency of women athlete-sprinters]. *Zaporozhye medical journal*, 1(82), 16-19. [in Russian].
- [3] Kazin, E. M., Panferov, V. A., Rifin, A. D., Khodakovskii, A. N., & Khmyrin, A. A. (1991). Opyt ispol'zovaniia avtomatizirovannykh sistem dlia otsenki funktsional'nykh osobnostei organizma. Soobshchenie II. Pokazateli vegetativnoi regulatsii u sportmenov razlichnoi spetsializatsii i urovnia fizicheskoi rabotosposobnosti organizma [Experience in using automatic systems for assessing the functional characteristics of the body. II. The indices of autonomic regulation in athletes of different sports specialties and levels of the physical work capacity of the body]. *Fiziologiya cheloveka*, 17(2), 135-140 [in Russian].
- [4] Mykhaliuk, Ye. L. (2006). Vegetativnaya regulyatsiya serdechnoi deyatelnosti, tsentral'naya gemodinamika i fizicheskaya rabotosposobnost' u sportmenov vysokogo klassa, zanimayushchikhsya plavaniem [Autonomic regulation of cardiac activity, central hemodynamics and physical performance in high-class female swimming athletes]. *Patologiya*, 3(2), 82-85. [in Russian].
- [5] Mikhalyuk, E. L., Didenko, M. V., & Malakhova, S. M. (2014). Osoblyvosti vehetativnoi rehulatsii sertsevoho rytmu, tsentralnoi hemodynamiky i fizichnoi pratsezdatsnosti u bihuniv na korotki dystantsii [Features of autonomic regulation of heart rate, central hemodynamics and physical performance in short-distance runners]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 64-68 [in Ukrainian].
- [6] Mikhalyuk, E. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2014). Rytm sertsia, tsentralna hemodynamika i fizychna pratsezdatsnist u bihuniv na seredni dystantsii [Heart rate, central hemodynamics and physical performance in middle-distance runners]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 47-51 [in Ukrainian].
- [7] Mikhalyuk, E. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2014). Vegetativnoye obespecheniye tsentral'noy gemodinamiki i fizicheskoy rabotosposobnosti beguniy na sredniye dystantsii [Vegetative provision of central hemodynamics and physical performance of middle distance sportswomen-runners]. *Pathologia*, (1), 96-99. [in Russian].
- [8] Mikhalyuk, E. L., & Malakhova, S. N. (2015). Vehetativna rehulyatsia, tsentralna hemodynamika ta fizychna pratsezdatsnist u futbolistiv v zalezhnosti vid sportyvnoi kvalifikatsii [Vegetative regulation, central hemodynamics and physical performance in football players depending on sports qualifications]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni M.P. Drahomanova. Seriya 15. Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury (fizychna kultura i sport)*, (3K2), 228-230. [in Ukrainian].
- [9] Mykhaliuk, Ye. L., Potapenko, M. S., Horokhovskiy, Ye. Yu., Hunina, L. M., & Holovashchenko, R. V. (2020). Characteristics of autonomic maintenance of central hemodynamics and physical working capacity in highly qualified sprint swimmers. *Zaporozhye medical journal*, 22(2), 245-249. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200627>
- [10] Mykhaliuk, Ye. L., Syvolap, V. V., & Tkach, I. V. (2008). Sposib otsinky funktsionalnoho stanu orhanizmu osob, shcho zaimaiutsia fizychnoiu kulturoiu ta sportom [Method for assessing functional state of body in persons practicing sports] (Ukraine. Patent No. 36013). *Ukraina. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy*. <https://base.uip.gov/search/IV/search.php?action=viewdetails&idClaim=124703> [in Ukrainian].
- [11] Baevskii, R. M., & Motilyanskaya, R. E. (Eds.). (1986). *Ritm serdtsa u sportmenov* [Heart rhythm in athletes]. *Fizkul'tura i sport*. [in Russian].
- [12] Karpmann, V. L., Belotserkovskii, Z. B., & Gudkov, I. A. (1988). *Testirovanie v sportivnoi meditsine* [Testing in sports medicine]. *Fizkul'tura i sport*. [in Russian].

- [13] Shakhanova, A. V., Koblev, Ya. K., & Grechishkina S. S. (2010). Oso-bennosti adaptatsii serdechno-sosudistoi sistemy sportsmenov raznykh vidov sporta po dannym variabel'nosti ritma serdtsa [Specific features of the adaptation of the cardiovascular system of sportsmen shown by data of heart rate variability]. *Vestnik Adygeiskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*, (1), 105-111. [in Russian].
- [14] Shlyk, N. I. (2009). Serdechnyi ritm i tip regulyatsii u detei, podrostkov i sportsmenov [The heart rate and regulation type of children, teenagers and sportsmen]. Udmurt university. [in Russian].
- [15] Bolotin, A. E., & Ponimasov, O. E. (2020, January 18). Female Swimmers' Training Level Estimation on the Basis of Heart Rate Variability Indices Analysis. In A. Appolloni, F. Caracciolo, Z. Ding, P. Gogas, G. Huang, G. Narrea, T. Ngo, & W. Strielkowski (Eds.), *Advances in Economics, Business and Management Research* (Vol. 114, pp. 629-631). Atlantis Press. <https://doi.org/10.2991/aebmr.k.200114.145>
- [16] Läht, E., Jürimäe, J., Haljaste, K., Cicchella, A., Purge, P., & Jürimäella, T. (2009). Physical Development and Swimming Performance During Biological Maturation in Young Female Swimmers. *Collegium Antropologicum*, 33(1), 117-122.
- [17] Tsalis, G., Toubekis, A. G., Michailidou, D., Gourgoulis, V., Douda, H., & Tokmakidis, S. P. (2012). Physiological Responses and Stroke-Parameter Changes During Interval Swimming in Different Age-Group Female Swimmers. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 26(12), 3312-3319. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31824e1724>
- [18] Silva, A. J., Marinho, D., Mourão-Carvalho, I., Durão, M., Reis, V., Carneiro, A., & Aidar, F. (2007). Mathematical modeling analysis of the performance evolution along the career-span of female swimmers. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 13(3), 155e-159e.

# Вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на якість життя хворих на розсіяний склероз

Т. І. Негрич  \*A,E,F, Н. Л. Боженко  B,C,E, М. І. Боженко  A,B,C,D

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

## Ключові слова:

розсіяний склероз, біль, больові синдроми, інтенсивність болю, нейропатичний біль, ноцицептивний біль, якість життя.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 628-635

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

**Мета роботи** – проаналізувати вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на характеристики структури якості життя хворих на розсіяний склероз (РС).

**Матеріали та методи.** У Львівському обласному центрі розсіяного склерозу обстежили 104 особи, які хворі на РС із різними типами перебігу, зі скаргами на біль протягом останнього місяця. Пацієнтів опитали за допомогою стандартизованих опитувальників (Pain Detect, VAS, SF-36), після цього проаналізували вплив характеристик болю на якість життя.

**Результати.** Оцінивши вплив основних характеристик перебігу РС, встановили зв'язок між фізичним компонентом якості життя та рівнями інвалідації (EDSS), загальною кількістю загострень ( $r = -0,60, p < 0,01$ ;  $r = -0,34, p < 0,01$  відповідно). Психологічний компонент якості життя не мав значущих взаємозв'язків із рівнем інвалідації та кількістю загострень. Середня інтенсивність болю за місяць у хворих на РС за ВАШ становила 5,0 [4,0; 7,0]. Біль низької інтенсивності визначили у 24,0 % хворих, помірної – у 54,8 %, високої – у 21,2 %. У хворих на РС, які мали низьку інтенсивність болю за місяць, 5 із 11 показників якості життя вірогідно вищі, зокрема узагальнений показник фізичного компонента якості життя становив 38,1 [33,8; 48,5] % при низькій інтенсивності болю проти 31,8 [28,1; 38,7] % при середній,  $p = 0,02$ . При збільшенні інтенсивності болю у хворих на РС знижується рівень фізичного ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,01$ ) та психологічного ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,03$ ) компонентів якості життя. Найбільш виражений зв'язок визначили між інтенсивністю болю та такими характеристиками якості життя, як життєва активність ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,01$ ) та емоційне самопочуття ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,01$ ). У 30,8 % хворих біль мав характеристики нейропатичного, в 47,1 % – ноцицептивного, у 22,1 % – невизначеного. Хворі на РС із нейропатичним компонентом болю мали вірогідно нижчі показники 7 з 11 характеристик якості життя, передусім психологічного компонента, порівняно з хворими на РС із ноцицептивним видом. Аналіз кореляційного зв'язку показав, що збільшення рівня прояву нейропатичного виду болю пов'язане зі зниженням усіх характеристик якості життя, крім зміни здоров'я. У хворих на РС із нейропатичним компонентом при зростанні рівня його прояву найвиразніше знижується психологічний компонент здоров'я ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,01$ ), а саме його характеристика – соціальне функціонування ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,01$ ).

**Висновки.** У хворих на РС при збільшенні інтенсивності больового синдрому знижується рівень і фізичного, і психологічного компонентів якості життя, найбільш виражено – таких складових психологічного компонента якості життя, як життєва активність та емоційне самопочуття. Наявність нейропатичного компонента болю, а також рівень його прояву пов'язані передусім зі зниженням психологічного компонента структури якості життя як узагальнювального показника та соціального функціонування як елемента його структури.

## Key words:

multiple sclerosis, pain, pain syndromes, pain intensity, neuropathic pain, nociceptive pain, quality of life.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 628-635

## The influence of intensity and neuropathic component of pain syndrome on the quality of life in patients with multiple sclerosis

T. I. Nehrych, N. L. Bozhenko, M. I. Bozhenko

**The aim of the work.** To analyze the influence of intensity and neuropathic component of pain syndrome on the quality of life structure characteristics in patients with multiple sclerosis (MS).

**Materials and methods.** 104 MS patients with different types of MS course and complaints of pain during the last month were examined in the Lviv Regional Multiple Sclerosis Center. The patients were interviewed using standardized questionnaires (Pain Detect, VAS, SF-36) followed by an analysis of the pain characteristics influence on the quality of life.

**Results.** When assessing the influence of the main characteristics of MS course, the relationship between the physical component of quality of life and levels of disability (EDSS) and the total number of relapses was found ( $r = -0.60, P < 0.01$ ;  $r = -0.34, P < 0.01$ , respectively). However, the mental component of quality of life had no significant relationship with the level of disability and the number of relapses. The average pain intensity within a month on the VAS scale was 5.0 [4.0; 7.0]. 24.0 % of patients had low-intensity pain, 54.8 % – moderate, 21.2 % – high. In MS patients with low-intensity pain within a month, 5 of the 11 quality of life indicators were significantly higher, in particular, the overall physical component of quality of life – 38.1 [33.8; 48.5] % in low-intensity pain against 31.8 [28.1; 38.7] %,  $P = 0.02$  – in moderate. In MS patients, the level of both physical ( $r = -0.25$ ;  $P = 0.01$ ) and mental ( $r = -0.21$ ;  $P = 0.03$ ) component of quality of life decreased with increasing pain intensity. The most notable correlation was observed between intensity of pain and such characteristics of quality of life as energy/fatigue ( $r = -0.37$ ;  $P < 0.01$ ) and emotional well-being ( $r = -0.28$ ;  $P < 0.01$ ). In 30.8 % of patients, pain was neuropathic, in 47.1 % – nociceptive, in 22.1 % – undetermined. MS patients with the neuropathic type of pain had significantly lower scores, 7 out of 11 indicators of quality of life, largely the mental component, than scores in MS patients with nociceptive type ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed the association between an increase in the manifestation of neuropathic pain component and a decrease in all quality of



life characteristics, except in health change. In MS patients with a neuropathic component, in increasing level of its manifestation, the mental component of health decreased clearly ( $r = -0.36$ ;  $P < 0.01$ ), namely its social functioning characteristic ( $r = -0.35$ ;  $P < 0.01$ ).

**Conclusions.** In MS patients, increasing intensity of pain decreases both physical and mental components of quality of life with the most significant decrease in energy/fatigue and emotional well-being as parts of the mental component of quality of life. The neuropathic component of pain and the level of its manifestation are largely associated with a decrease in the mental component of quality of life as the overall indicator and social functioning as its structural element.

## Влияние интенсивности и нейропатического компонента боли на качество жизни больных рассеянным склерозом

Т. И. Негрич, Н. Л. Боженко, М. И. Боженко

**Цель работы** – проанализировать влияние интенсивности и нейропатического компонента боли на характеристики структуры качества жизни больных рассеянным склерозом (РС).

**Материалы и методы.** Во Львовском областном центре рассеянного склероза обследовали 104 больных РС с различными типами течения с жалобами на боль в течение последнего месяца. Пациенты опрошены с помощью стандартизованных опросников (Pain Detect, VAS, SF-36), после этого проведен анализ влияния характеристик боли на качество жизни.

**Результаты.** При оценке влияния основных характеристик течения РС установлена связь между физическим компонентом качества жизни и уровнями инвалидизации (EDSS), общим количеством обострений ( $r = -0.60$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = -0.34$ ,  $p < 0.01$  соответственно). Психологический компонент качества жизни не имел значимых взаимосвязей с уровнем инвалидизации и количеством обострений. Средняя интенсивность боли за месяц у больных РС по ВАШ составляла 5,0 [4,0; 7,0]. Боль низкой интенсивности отмечена у 24,0 % больных, средней – у 54,8 %, высокой – у 21,2 %. У больных РС, которые имели низкую интенсивность боли в течение месяца, 5 из 11 показателей качества жизни достоверно выше, в частности обобщенный показатель физического компонента качества жизни – 38,1 [33,8; 48,5] % при низкой интенсивности боли против 31,8 [28,1; 38,7] % при средней,  $p = 0,02$ . При увеличении интенсивности боли у больных РС снижается уровень как физического ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,01$ ), так и психологического ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,03$ ) компонента качества жизни. Наиболее выраженная связь установлена между интенсивностью боли и такими характеристиками качества жизни, как жизненная активность ( $r = -0,37$ ;  $p \leq 0,01$ ) и эмоциональное самочувствие ( $r = -0,28$ ;  $p \leq 0,01$ ). У 30,8 % больных боль имела характеристики нейропатического вида, у 47,1 % – ноцицептивного, у 22,1 % – неопределенного. Больные РС с нейропатическим видом боли имели достоверно более низкие показатели 7 из 11 характеристик качества жизни (в большей степени психологического компонента) по сравнению с больными РС с ноцицептивным видом ( $p < 0,05$ ). Анализ корреляционной связи показал, что увеличение уровня проявления нейропатического компонента боли связано со снижением всех характеристик качества жизни, кроме изменения здоровья. У больных РС с нейропатическим компонентом при росте уровня его проявления снижается психологический компонент здоровья ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,01$ ), а именно его характеристика – социальное функционирование ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** У больных РС при увеличении интенсивности болевого синдрома снижается уровень и физического, и психологического компонентов качества жизни, наиболее выражено – таких составляющих психологического компонента качества жизни, как жизненная активность и эмоциональное самочувствие. Наличие нейропатического компонента боли, а также уровень его проявления в большей степени связаны со снижением психологического компонента структуры качества жизни как обобщающего показателя и социального функционирования как элемента его структуры.

### Ключевые слова:

рассеянный склероз, боль, интенсивность боли, болевые синдромы, нейропатическая боль, ноцицептивная боль, качество жизни.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 628-635

Розсіяний склероз (РС) – хронічне неврологічне захворювання, що проявляється різноманітною неврологічною симптоматикою та всебічно впливає на якість життя хворих. Нині в Європі понад 700 000 хворих на розсіяний склероз, у світі – понад 2,5 млн. Проблема РС має важливе медичне й соціально-економічне значення. За даними ВООЗ, з-поміж усіх неврологічних захворювань основною причиною стійкої інвалідизації осіб молодого віку є саме РС [1–3].

Перші симптоми захворювання зазвичай визначають в осіб молодого працездатного віку (20–40 років), які перебувають на етапі становлення кар'єри та створення сім'ї. Недавнє загальноєвропейське дослідження показало, що вже на початкових етапах захворювання чимало хворих на РС не в змозі зберегти або відновити звичну роботу, навіть коли не відбувається істотна фізична втрата працездатності [3].

За даними останніх наукових досліджень, завдяки розвиткові медичної науки та появі нових можливостей хворобомодифікувальної терапії при РС протягом останніх десятиліть очікувана тривалість життя таких хворих

зросла та суттєво відрізняється від популяції загалом [4,5]. Тому фокус досліджень усе більше зміщується на покращення результатів самооцінювання хворими характеристик стану здоров'я, зокрема якості життя [6].

Один із синдромів, на який найчастіше скаржаться хворі на РС, – больовий. За даними різних досліджень, поширеність болю у хворих на РС становить від 29 % до 92 %. Така розбіжність у результатах пов'язана з різною методологією досліджень. Результати метааналізу показали, що поширеність болю серед пацієнтів із РС – майже 63 % [7], і це найчастіший синдром, який корегується симптоматичним лікуванням [8]. Больові синдроми у структурі захворювання лікарі часто недооцінюють, оскільки обмежені можливості щодо їх об'єктивізації, складно усвідомити їхню роль у формуванні якості життя хворого на протигагу симптомам, які можна оцінити під час неврологічного огляду чи додаткових тестувань. Це призводить до того, що більшість хворих не отримують адекватного лікування больових синдромів. Так, за результатами дослідження L. Grau-López et al., тільки 38 % хворих із болем, що пов'язаний із РС, отримували

симптоматичне лікування, і тільки 61 % із цих пацієнтів вважали терапію адекватною [9]. Тому оцінювання впливу больових синдромів та їхніх характеристик на якість життя хворих на РС важливе для інтеграції цих даних у розроблення лікувальних методик, що можуть поліпшити якість життя.

Більшість досліджень, в яких вивчали вплив болю на якість життя хворих на РС, порівнювали пацієнтів із болем та без нього, але не розкривали структуру цього впливу. Нині недостатньо даних щодо впливу характеристик болю на формування структури якості життя хворих на РС. У доступній фаховій літературі не знайшли відомості щодо зв'язку виду болю (згідно із сучасною концепцією механізмів болю) та характеристик окремих елементів структури якості життя у хворих на РС.

### Мета роботи

Проаналізувати вплив інтенсивності та нейропатичного компонента болю на характеристики структури якості життя хворих на РС.

### Матеріали і методи дослідження

У Львівському обласному центрі розсіяного склерозу обстежили 104 особи з підтвердженим діагнозом розсіяний склероз згідно з критеріями Макдональда (2017 р.) із різними типами перебігу РС. Пацієнти мали скарги на біль протягом останнього місяця. Оцінювали вплив інтенсивності та характеристики больових синдромів на якість життя.

Критерії залучення в дослідження – підтверджений за критеріями Макдональда 2017 р. розсіяний склероз, больовий синдром, що пов'язаний із РС протягом останнього місяця, вік від 18 років, наявність індивідуальної письмової інформаційної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження – тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання, больові синдроми, спричинені іншими захворюваннями, інші серйозні неврологічні захворювання в анамнезі.

Після отримання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні збирали скарги й анамнез, виконали аналіз медичної документації, неврологічний і загальний медичний огляд пацієнтів. Для оцінювання характеристик больових синдромів і якості життя хворих на РС використали стандартизовані опитувальники. Характеристики больових синдромів оцінювали за допомогою опитувальника Pain Detect, що дає можливість визначити інтенсивність завдяки наявності візуальної аналогової шкали оцінювання болю (ВАШ), характеристики, вид і патерн больового синдрому. Поділ больових синдромів за видами виконали шляхом аналізу даних, що отримані з опитувальника Pain Detect (0–12 балів – ноцицептивний, 13–18 балів – невизначений, 19 і більше – нейропатичний). Відповідно до середньої інтенсивності болю за шкалою ВАШ протягом останнього місяця, пацієнтів поділили на 3 групи: 0–3 бали – низької, 4–7 балів – помірної, 8–10 балів – високої інтенсивності. Для оцінювання якості життя використали опитувальник Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF-36), який, за даними

фахової літератури, є найбільш апробованим і валідним неспецифічним опитувальником [10]. Оцінки дескрипторів характеристик якості життя у SF-36 проаналізували, закодували, підсумували та перетворили за шкалою від 0 (низька якість життя) до 100 (оптимальна якість життя).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм MS Excel, RStudio v. 1.1.442 і R Commander v. 2.4-4. Описові дані наведені як медіана (Me) та міжквартильний розмах (Q1 – перший квартиль/25 процентиль; Q3 – третій квартиль/75 процентиль), що є доречним при негаусівському розподілі показників у варіаційному ряді ознак, який визначили за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Вірогідність різниці показників у групах оцінювали за непараметричним критерієм для незалежних сукупностей Краскала–Воліса (H). Для оцінювання зв'язків між показниками здійснили кореляційний аналіз за Спірменом. Вірогідними вважали дані при  $p < 0,05$ .

### Результати

Медіана віку у вибірці становила 38,0 [31,8; 47,0] року. Серед пацієнтів – 76 жінок і 28 чоловіків. Тривалість захворювання – від 0 до 31 року, медіана – 6,00 [3,00; 12,25] року. Бал за шкалою EDSS – 3,5 [3,0; 4,0]. Медіана кількості загострень РС до часу обстеження в анамнезі пацієнтів – 10,0 [3,0; 15,0].

Оцінюючи характеристики якості життя у хворих на РС із больовими синдромами, отримали такі результати: фізичний компонент здоров'я – 33,9 [29,8; 39,7]; фізичне функціонування – 45,0 [25,0; 76,2]; рольові обмеження через фізичні проблеми – 0,0 [0,0; 31,2]; біль – 45,0 [22,5; 55,6]; загальний стан здоров'я – 42,5 [30,0; 55,0]; психологічний компонент здоров'я – 38,2 [31,9; 45,5]; емоційне самопочуття – 50,0 [36,0; 60,0]; рольові обмеження через емоційні проблеми – 0,0 [0,0; 66,7]; соціальне функціонування – 62,5 [50,0; 75,0]; життєва активність – 37,5 [25,0; 50,0]; зміна здоров'я – 25,0 [25,0; 50,0].

Визначили зв'язок основних характеристик перебігу РС із характеристиками якості життя хворих шляхом аналізу кореляцій між ними (табл. 1).

З'ясували, що більші показники тривалості захворювання пов'язані з нижчими показниками обох компонентів якості життя. Виявили також виражений зв'язок між фізичним компонентом якості життя та рівнями інвалідизації, загальною кількістю загострень. Психологічний компонент якості життя не мав значущих зв'язків із рівнем інвалідизації та кількістю загострень.

Це підтверджує важливу роль фізичної інвалідизації у формуванні фізичного компонента якості життя, а психологічний компонент якості життя не мав вираженого зв'язку з фізичними порушеннями.

За результатами дослідження, середня інтенсивність болю за місяць у хворих на РС із больовими синдромами за шкалою ВАШ становить 5 [4,0; 7,0]. Поділ хворих за середньою інтенсивністю болю протягом місяця: 24,0 % – низька, 54,8 % – помірної, 21,2 % – високої інтенсивності. Під час порівняння цих груп за тривалістю хвороби ( $p = 0,42$ ), кількістю загострень ( $p = 0,21$ ) та EDSS ( $p = 0,19$ ) не виявили статистично значущої різниці.

**Таблиця 1.** Результати аналізу взаємозв'язків між основними характеристиками перебігу РС та основними компонентами якості життя

Характеристика РС	Фізичний компонент якості життя	p	Психологічний компонент якості життя	p
EDSS	r = -0,60	p < 0,01	r = -0,10	p = 0,32
Тривалість захворювання	r = -0,23	p = 0,02	r = -0,20	p = 0,04
Кількість загострень за останній рік	r = -0,14	p = 0,14	r = -0,17	p = 0,09
Загальна кількість загострень	r = -0,34	p < 0,01	r = -0,13	p = 0,20

**Таблиця 2.** Порівняння показників якості життя (%) залежно від середньої інтенсивності болю у хворих на розсіяний склероз (бали за ВАШ)

Показники якості життя	Середня інтенсивність болю за останній місяць, бали			Міжгрупові відмінності (p)			
	0–3 бали за ВАШ (n = 25)	4–7 балів за ВАШ (n = 57)	8–10 балів за ВАШ (n = 22)	p <sup>1</sup>	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>	p <sup>2-3</sup>
<b>Фізичний компонент здоров'я</b>	38,1 [33,8; 48,5]	31,8 [28,1; 38,7]	33,2 [29,3; 38,7]	0,02	0,02	0,07	0,80
Фізичне функціонування	60,0 [35,0; 85,0]	45,0 [20,0; 80,0]	42,5 [26,3; 67,5]	0,33	0,52	0,52	0,87
Рольові обмеження через фізичні проблеми	25,0 [0,0; 75,0]	0,0 [0,0; 25,0]	0,0 [0,0; 25,0]	0,12	0,13	0,33	0,74
Біль	57,5 [55,0; 67,5]	35,0 [22,5; 45,0]	23,8 [20,6; 45,0]	<0,01	<0,01	<0,01	0,11
Загальний стан здоров'я	50,0 [45,0; 60,0]	40,0 [25,0; 50,0]	42,5 [31,3; 55,0]	0,02	0,02	0,34	0,34
<b>Психологічний компонент здоров'я</b>	43,6 [36,2; 49,9]	37,8 [32,4; 43,2]	37,8 [25,8; 44,1]	0,05	0,09	0,09	0,64
Емоційне самопочуття	56,0 [52,0; 68,0]	48,0 [36,0; 60,0]	42,0 [25,0; 55,0]	<0,01	0,02	<0,01	0,30
Рольові обмеження через емоційні проблеми	33,3 [0; 66,7]	0,0 [0,0; 66,7]	0,0 [0,0; 58,4]	0,24	0,34	0,34	0,93
Соціальне функціонування	75,0 [50,0; 87,5]	62,5 [50,0; 75,0]	50,0 [40,6; 75,0]	0,17	0,27	0,27	0,79
Життєва активність	50,0 [35,0; 55,0]	35,0 [25,0; 45,0]	30,0 [10,0; 40,0]	<0,01	<0,01	<0,01	0,19
Зміна здоров'я	50,0 [25,0; 50,0]	25,0 [25,0; 50,0]	50,0 [25,0; 50,0]	0,17	0,19	0,68	0,68

p<sup>1</sup>: вірогідність відмінностей між трьома групами за критерієм Краскела–Волліса; p<sup>1-2</sup>: вірогідність відмінностей між групами 0–3 балів за ВАШ і 4–7 балів за ВАШ за критерієм Манна–Вітні; p<sup>1-3</sup>: вірогідність відмінностей між групами 0–3 балів за ВАШ і 8–10 балів за ВАШ за критерієм Манна–Вітні; p<sup>2-3</sup>: вірогідність відмінностей між групами 4–7 балів за ВАШ і 8–10 балів за ВАШ за критерієм Манна–Вітні.

**Таблиця 3.** Порівняння показників якості життя (%) хворих на розсіяний склероз залежно від виду болю, Me [Q1; Q3]

Показники якості життя	Вид болю			Міжгрупові відмінності (p)			
	Нейропатичний (n = 32)	Ноцицептивний (n = 49)	Невизначений (n = 23)	p <sup>1</sup>	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>	p <sup>2-3</sup>
<b>Фізичний компонент здоров'я</b>	32,4 [28,4; 37,9]	37,2 [30,4; 43,8]	31,9 [30,0; 39,1]	0,18	0,23	0,69	0,48
Фізичне функціонування	40,0 [25,0; 58,8]	60,0 [30,0; 80,0]	40,0 [20,0; 80,0]	0,27	0,50	0,99	0,50
Рольові обмеження через фізичні проблеми	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 50,0]	0,0 [0,0; 50,0]	0,05	0,06	0,20	0,72
Біль	33,8 [20,0; 45,0]	45,0 [22,5; 67,5]	45,0 [31,3; 47,5]	<0,01	<0,01	0,18	0,27
Загальний стан здоров'я	35,0 [28,8; 45,0]	50,0 [35,0; 60,0]	45,0 [35,0; 55,0]	0,01	0,01	0,13	0,57
<b>Психологічний компонент здоров'я</b>	32,3 [26,2; 37,5]	40,9 [35,2; 47,4]	39,8 [34,9; 45,9]	<0,01	<0,01	<0,01	0,86
Емоційне самопочуття	36,0 [28,0; 52,0]	56,0 [40,0; 68,0]	52,0 [44,0; 60,0]	<0,01	<0,01	<0,01	0,99
Роль обмежень через емоційні проблеми	0,0 [0,0; 33,3]	33,3 [0,0; 66,7]	33,3 [0,0; 50,0]	0,02	0,02	0,29	0,34
Соціальне функціонування	50,0 [25,0; 62,5]	75,0 [50,0; 87,5]	62,5 [50,0; 81,3]	0,01	0,01	0,23	0,36
Життєва активність	25,0 [13,8; 41,3]	40,0 [30,0; 55,0]	35,0 [27,5; 45,0]	<0,02	<0,01	0,12	0,41
Зміна здоров'я	37,5 [0,0; 50,0]	25,0 [25,0; 50,0]	25,0 [25,0; 50,0]	0,46	0,83	0,99	0,83

p<sup>1</sup>: вірогідність відмінностей між трьома групами за критерієм Краскела–Волліса; p<sup>1-2</sup>: вірогідність відмінностей між групами з нейропатичним і ноцицептивним болям за критерієм Манна–Вітні; p<sup>1-3</sup>: вірогідність відмінностей між групами з нейропатичним і невизначеним болям за критерієм Манна–Вітні; p<sup>2-3</sup>: вірогідність відмінностей між групами ноцицептивним і невизначеним болям за критерієм Манна–Вітні.

У хворих на РС, які мали за місяць середній біль низької інтенсивності, такі характеристики структури якості життя, як фізичний компонент здоров'я, біль, загальний стан здоров'я, емоційне самопочуття, життєва активність вірогідно вищі порівняно з пацієнтами з більш вираженим боєм. Так, узагальнювальний показник фізичного компонента здоров'я мав вищі медіанні значення при найнижчих балах інтенсивності середньомісячного болю. Фізичний компонент здоров'я становив 38,1 [33,8; 48,5] % при низькій інтенсивності болю проти 31,8 [28,1; 38,7] % при середній, p = 0,02. Не виявили відмінностей за фізичним компонентом здоров'я в пацієнтів із боєм помірної та високої інтенсивності (табл. 1).

Оцінюючи характеристики структури якості життя, встановили вірогідну різницю між хворими з низькою та середньою інтенсивністю болю за 5 шкалами якості життя: життєва активність, емоційне самопочуття, біль, загальний стан здоров'я та узагальнювальний показник

фізичного компонента здоров'я. Між групами 0–3 бали та 8–10 балів така різниця встановлена за показниками трьох шкал: життєва активність, емоційне самопочуття та біль. Під час порівняння хворих на РС із боєм помірної та високої інтенсивності не встановили різницю за показниками якості життя (табл. 2).

У всіх трьох групах за інтенсивністю проявів середнього болю протягом місяця найбільше значення виявлялося в характеристиці соціального функціонування: 75,0 [50,0; 87,5] % – у групі з низькою інтенсивністю болю, 62,5 [50,0; 75,0] % – із середньою, 50,0 [40,6; 75,0] % – із високою інтенсивністю болю. На другому місці – фізичне функціонування: 60,0 [35,0; 85,0] %, 45,0 [20,0; 80,0] %, 42,5 [26,3; 67,5] % відповідно. Характеристика біль становила 57,5 [55,0; 67,5] % у групі з низькою інтенсивністю болю, мала вищі показники порівняно з групами болю помірної та високої інтенсивності – 35,0 [22,5; 45,0] % і 23,8 [20,6; 45,0] % відповідно (табл. 2).

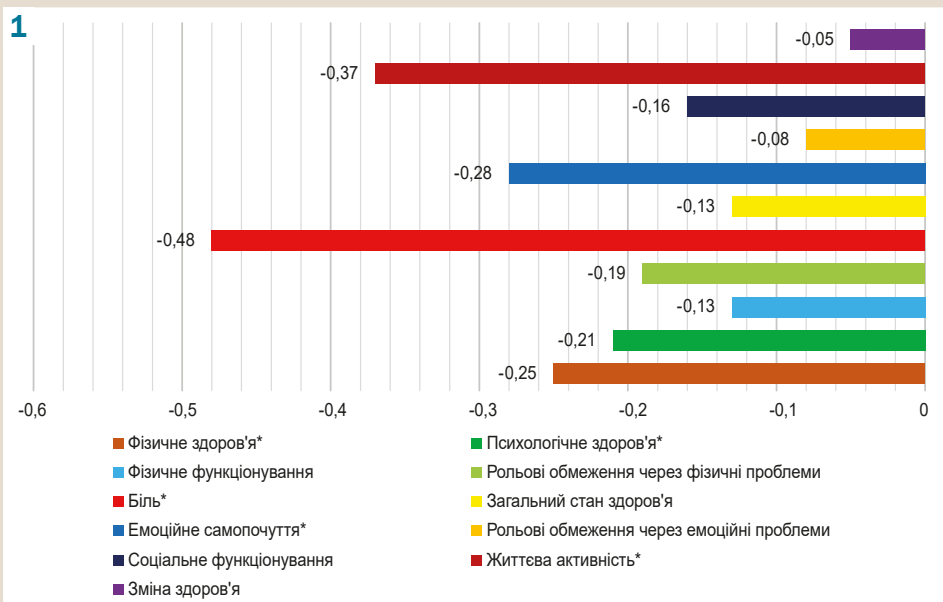


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між інтенсивністю проявів середнього болю за місяць і показниками якості життя хворих на розсіяний склероз.

\*: p < 0,05.

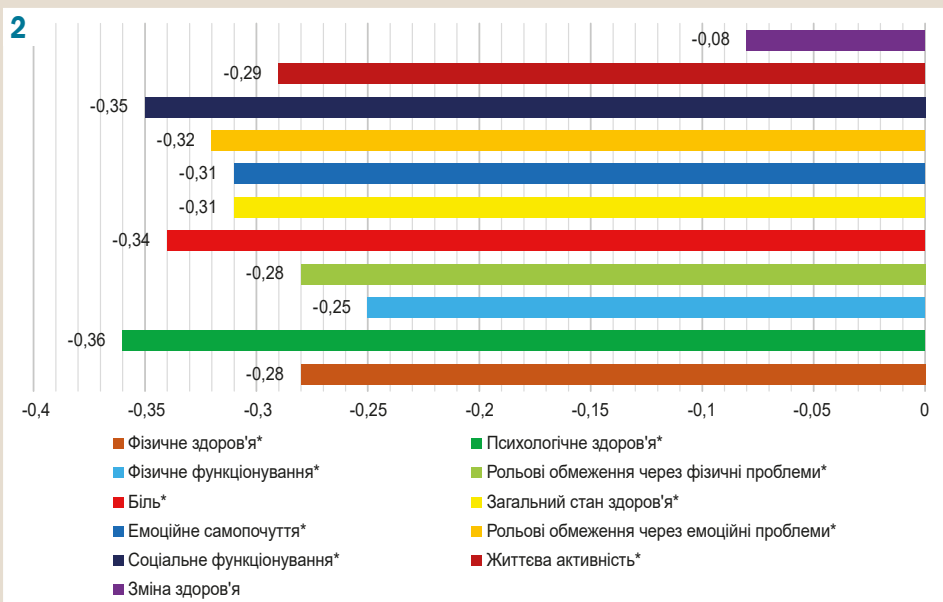


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем прояву нейропатичного компонента (за балами Pain Detect) і показниками якості життя хворих на розсіяний склероз.

\*: p < 0,05.

Найменше значення в усіх групах зафіксували за шкалою рольові обмеження через фізичні проблеми: 25,0 [0,0; 75,0] %, 0,0 [0,0; 25,0] % та 0,0 [0,0; 25,0] % відповідно (табл. 2).

Аналіз кореляційного зв'язку між середньою інтенсивністю болю за місяць та узагальнювальними показниками якості життя показав, що інтенсивність болю має зв'язок із характеристиками і фізичного, і психологічного компонентів здоров'я. Так, при збільшенні інтенсивності болю у хворих на РС знижується рівень фізичного ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,01$ ) та психологічного ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,03$ ) компонентів здоров'я. Найбільш виражений цей зв'язок у таких компонентах структури якості життя, як життєва активність ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,01$ ), емоційне самопочуття ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ) та рольові обмеження через фізичні проблеми ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Поділ хворих на групи за видом больового синдрому згідно з результатами, що отримані за опитувальником

Pain Detect: у 30,8 % пацієнтів біль мав характеристики нейропатичного виду, в 47,1 % – ноцицептивного, у 22,1 % – невизначеного. Порівнюючи ці групи, не виявили статистично значущі відмінності за тривалістю хвороби ( $p = 0,36$ ), кількістю загострень ( $p = 0,24$ ) і EDSS ( $p = 0,72$ ).

Під час порівняння показників якості життя хворих на РС залежно від виду болю встановили: пацієнти з РС, в яких виявили нейропатичний вид болю, мали вірогідно нижчі бали за такими показниками якості життя, як загальний стан здоров'я, психологічний компонент здоров'я, емоційне самопочуття, рольові обмеження через емоційні проблеми, соціальне функціонування, біль і життєва активність. Отже, наявність нейропатичного виду болю більше пов'язана зі зниженням характеристик психологічного компонента здоров'я (табл. 3).

Проаналізували кореляційний зв'язок між рівнем прояву нейропатичного компонента (за балами Pain

Detect) та характеристиками якості життя. Виявили, що збільшення рівня прояву нейропатичного компонента пов'язане зі зниженням усіх показників якості життя, крім зміни здоров'я. Найбільше виражений цей зв'язок із психологічним компонентом здоров'я ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ), а саме з його характеристикою – соціальним функціонуванням ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,01$ ).

Визначили зв'язок між рівнем прояву нейропатичного компонента й середньою інтенсивністю болю у хворих на РС ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ).

## Обговорення

Біль – дуже поширений синдром у хворих на РС, на який скаржаться понад 60 % пацієнтів [7]. Хворі на РС мають нижчу якість життя, ніж у середньому в популяції [11]. Більшість досліджень пов'язує якість життя хворих зі ступенем інвалідизації та пов'язаними з нею симптомами, як-от втомлюваність чи спастичність, а також із психоемоційними факторами – депресією та тривогою [12,13].

Тільки в кількох попередніх дослідженнях вивчали вплив болю на якість життя хворих на РС. Результати цих досліджень показали: біль спричиняє зниження якості життя хворих на РС як незалежний фактор і в більшості пацієнтів починає впливати на якість життя вже з перших місяців захворювання. Втім у цих дослідженнях не вивчали зв'язок окремих характеристик болю з характеристиками структури якості життя [6,13–15].

У майже третини хворих на РС визначають коморбідність болю та депресії, болю та тривоги, що показано в окремих дослідженнях [16]. Зв'язок цих факторів треба вивчати в контексті біопсихосоціальної концепції болю [17].

За визначенням ВООЗ, якість життя – сприйняття людиною життя у світі в контексті культури та цінностей, в яких вона живе, а також щодо її цілей, очікувань, стандартів і проблем [18]. Якість життя – багатовимірне поняття, що складається щонайменше із трьох площин: фізичної, ментальної та соціальної, – а також є їхнім інтегральним показником, має суб'єктивний характер. Під час оцінювання болю, як і якості життя, здебільшого покладаються саме на суб'єктивні відчуття пацієнта. Основні інструменти для оцінювання цих характеристик – стандартизовані опитувальники. Але методологія досліджень, в яких вивчали больові синдроми у хворих на РС та якість їхнього життя, різняться, обмежуючи можливості об'єднання та зіставлення цих даних. Досі немає ухваленої класифікації больових синдромів при РС, що також ускладнює інтерпретацію результатів.

У нашому дослідженні вперше вивчено характеристики больового синдрому, структури якості життя та зв'язки між ними у хворих на РС. У єдиному дослідженні щодо впливу інтенсивності хронічного болю на якість життя хворих на РС, яке виявили в доступній фаховій літературі, встановлено: наявність болю та його вираженість має сильний зв'язок зі зниженим соціальним функціонуванням і психологічним здоров'ям [19].

Нещодавно опубліковано роботу, в якій порівняли хворих на РС із больовими синдромами та без них за показниками якості життя, що встановлені за опитувальником SF-12 (спрощена версія SF-36). У цьому дослі-

дженні показано вірогідно нижчі показники фізичного компонента якості життя у хворих на РС із больовими синдромами, але не встановили значущу різницю за психологічним компонентом. Але ці дослідники детально не вивчали структуру цього зв'язку [20].

Результати нашого дослідження розширюють розуміння цього зв'язку, показуючи, що саме рівень прояву нейропатичного компонента болю сильніше впливає на психологічний компонент якості життя, зокрема на соціальне функціонування, а інтенсивність болю має найбільший вплив на життєву активність, маючи зв'язок і з фізичним, і психологічним компонентами якості життя. Показано також, що біль помірної інтенсивності асоціюється з нижчим рівнем якості життя порівняно з болем низької інтенсивності у хворих на РС. При збільшенні інтенсивності вище за середній рівень якості життя істотно не змінюється. Отже, можна припустити, що зниження інтенсивності болю до низького рівня може бути проміжним етапом на шляху до поліпшення якості життя хворих на РС, в яких не вдається позбутися болю цілком.

Треба враховувати взаємозв'язок між нейропатичним компонентом та інтенсивністю болю, що виявлятиметься більшою інтенсивністю болю у хворих із нейропатичним компонентом і вищою частотою нейропатичного компонента в пацієнтів із високою інтенсивністю болю, асоціюючись і з відокремленим, і синергічним ефектом на якість життя хворих на РС.

Рівень фізичної інвалідизації має щільний зв'язок із фізичним компонентом якості життя, а психологічний компонент якості життя не має вираженого взаємозв'язку з фізичними порушеннями та, ймовірно, пов'язаний із впливом інших чинників. Вивчення характеристик болю як суб'єктивного відчуття хворого, що формується внаслідок впливу біологічних, психоемоційних і соціальних факторів, може покращити розуміння складових структури психологічного компонента якості життя хворого.

## Висновки

1. У хворих на РС зі збільшенням інтенсивності больового синдрому знижується рівень і фізичного, і психологічного компонентів якості життя, найбільш виражено – таких складових психологічного компонента якості життя, як життєва активність та емоційне самопочуття.

2. У пацієнтів із РС із болем помірної інтенсивності нижчі рівні характеристик якості життя порівняно з хворими, які мають біль низької інтенсивності, статистично значущі відмінності між групами хворих із помірною та високою інтенсивністю болю не виявили.

3. У хворих на РС наявність нейропатичного компонента болю, а також рівень його прояву більше пов'язані зі зниженням психологічного компонента структури якості життя як узагальнювального показника й соціального функціонування як елемента його структури.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи показують важливість встановлення не тільки наявності, але й характеристик больових синдромів, що впливають на структуру якості життя хворих на РС. Вивчення больових синдромів як важливого компонента

структури РС, їхніх взаємозв'язків із психоемоційними та соціальними факторами, використання сучасних нейровізуалізаційних технологій, як-от функціональне МРТ, створення класифікації, опитувальників і щоденників дадуть змогу краще зрозуміти природу, поліпшити діагностику та розробити дієві алгоритми лікування больових синдромів в осіб, які хворі на РС, а це – наступний етап нашої роботи.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 25.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.07.2021

#### Відомості про авторів:

Негріч Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0170-511X](https://orcid.org/0000-0003-0170-511X)

Боженко Н. Л., канд. мед. наук, доцент каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1411-0780](https://orcid.org/0000-0003-1411-0780)

Боженко М. І., асистент каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2105-9808](https://orcid.org/0000-0002-2105-9808)

#### Information about authors:

Nehrych T. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Bozhenko N. L., MD, PhD, Associated Professor of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Bozhenko M. I., MD, MSc (Master of Psychology of Management and Business), Assistant of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Негріч Т. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Боженко Н. Л., канд. мед. наук, доцент каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Боженко М. І., асистент каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

#### Список літератури

- [1] Berkowitz A. L. Neurology education in resource-limited settings. *Neurology*. 2014. Vol. 82. Issue 16. P. 1463-1464. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000338>
- [2] Blood serum 48 kDa form of unconventional myosin 1c characterizes the early stage of multiple sclerosis / N. O. Nehrych et al. *Запорожский медицинский журнал*. Т. 20. № 4. С. 538-542. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135589>
- [3] The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms / G. Kobelt et al. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017. Vol. 23. Suppl. 2. P. 4-16. <https://doi.org/10.1177/1352458517708097>
- [4] Karamyan A., Sellner J. Journal Club: Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016. Vol. 86. Issue 22. P. e228-e230. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002718>
- [5] Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis / R. A. Marrie et al. *Neurology*. 2015. Vol. 85. Issue 3. P. 240-247. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001718>

- [6] The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? / L. Barin et al. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018. Vol. 25. P. 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.013>
- [7] Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis / P. L. Foley et al. *Pain*. 2013. Vol. 154. Issue 5. P. 632-642. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002>
- [8] Solaro C., Trabucchi E., Messmer Uccelli M. Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013. Vol. 13. Issue 1. P. 320. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0320-5>
- [9] Análisis del dolor en pacientes con esclerosis múltiple / L. Grau-López, S. Sierra, E. Martínez-Cáceres, C. Ramo-Tello. *Neurología*. 2011. Vol. 26. Issue 4. P. 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.07.014>
- [10] The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19: validation and adaptation for Ukrainian population / O. I. Nehrych et al. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019. № 5. С. 19-25. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702>
- [11] A anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis / A. C. Janssens et al. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003. Vol. 9. Issue 4. P. 397-403. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms9300a>
- [12] Schmidt S., Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019. Vol. 35. P. 262-269. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.029>
- [13] How Do Pain, Fatigue, Depressive, and Cognitive Symptoms Relate to Well-Being and Social and Physical Functioning in the Daily Lives of Individuals With Multiple Sclerosis? / A. L. Kratz et al. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017. Vol. 98. Issue 11. P. 2160-2166. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.07.004>
- [14] Występowanie bólu u chorych na stwardnienie rozsiane i jego związek z objawami depresyjnymi, lękiem i jakością życia / B. Łabuz-Roszkak et al. *Psychiatria Polska*. 2019. Vol. 53. Issue 2. P. 475-486. <https://doi.org/10.12740/PP/94469>
- [15] Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: A 2-year longitudinal study / B. Brochet et al. *Clinical Journal of Pain*. 2009. Vol. 25. Issue 3. P. 211-217. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181891347>
- [16] Pain in People with Multiple Sclerosis: Associations with Modifiable Lifestyle Factors, Fatigue, Depression, Anxiety, and Mental Health Quality of Life / C. H. Marck et al. *Frontiers in Neurology*. 2017. Vol. 8. P. 461. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00461>
- [17] Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study / H. Heitmann et al. *Pain*. 2020. Vol. 161. Issue 4. P. 787-796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001767>
- [18] WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*. 1993. Vol. 2. Issue 2. P. 153-159. <https://doi.org/10.1007/BF00435734>
- [19] Kalia L. V., O'Connor P. W. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005. Vol. 11. Issue 3. P. 322-327. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11680a>
- [20] Pain Characteristics and Associations with Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis in Lithuania / G. Veličkaitė et al. *Medicina*. 2020. Vol. 56. Issue 11. P. 596. <https://doi.org/10.3390/medicina56110596>

#### References

- [1] Berkowitz, A. L. (2014). Neurology education in resource-limited settings. *Neurology*, 82(16), 1463-1464. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000338>
- [2] Nehrych, N. O., Nehrych, T. I., Myronovskiy, S. L., Shorobura, M. S., Nehrych, O. I., Kit, Yu. Ya., & Stoika, R. S. (2018). Blood serum 48 kDa form of unconventional myosin 1c characterizes the early stage of multiple sclerosis. *Zaporozhye medical journal*, 20(4), 538-542. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135589>
- [3] Kobelt, G., Eriksson, J., Phillips, G., & Berg, J. (2017). The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(Suppl. 2), 4-16. <https://doi.org/10.1177/1352458517708097>
- [4] Karamyan, A., & Sellner, J. (2016). Journal Club: Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*, 86(22), e228-e230. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002718>
- [5] Marrie, R. A., Elliott, L., Marriott, J., Cossoy, M., Blanchard, J., Leung, S., & Yu, N. (2015). Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*, 85(3), 240-247. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001718>

- [6] Barin, L., Salmen, A., Disanto, G., Babačić, H., Calabrese, P., Chan, A., Kamm, C. P., Kesselring, J., Kuhle, J., Gobbi, C., Pot, C., Puhán, M. A., von Wyl, V., & Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR). (2018). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 25, 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.013>
- [7] Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., MacLeod, M. R., & Fallon, M. T. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(5), 632-642. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002>
- [8] Solaro, C., Trabucco, E., & Messmer Uccelli, M. (2013). Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(1), Article 320. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0320-5>
- [9] Grau-López, L., Sierra, S., Martínez-Cáceres, E., & Ramo-Tello, C. (2011). Análisis del dolor en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología*, 26(4), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.07.014>
- [10] Nehrych, O. I., Pyrohova, V. I., Portnoj, J. G., Stimmel, M., Foley, F. W., & Nehrych, T. I. (2019). The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19: validation and adaptation for Ukrainian population. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, (5), 19-25. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702>
- [11] Janssens, A. C., van Doorn, P. A., de Boer, J. B., Kalkers, N. F., van der Meche, F. G., Passchier, J., & Hintzen, R. Q. (2003). Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(4), 397-403. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms930oa>
- [12] Schmidt, S., & Jöstingmeyer, P. (2019). Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 35, 262-269. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.029>
- [13] Kratz, A. L., Braley, T. J., Foxen-Craft, E., Scott, E., Murphy, J. F., 3rd, & Murphy, S. L. (2017). How Do Pain, Fatigue, Depressive, and Cognitive Symptoms Relate to Well-Being and Social and Physical Functioning in the Daily Lives of Individuals With Multiple Sclerosis? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(11), 2160-2166. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.07.004>
- [14] Łabuz-Roszak, B., Niewiadomska, E., Kubicka-Bączek, K., Skrzypek, M., Tyrpień-Golder, K., Majewska, A., Matejczyk, A., Dobrakowski, P., & Pierzchała, K. (2019). Występowanie bólu u chorych na stwardnienie rozsiane i jego związek z objawami depresyjnymi, lękiem i jakością życia. *Psychiatria Polska*, 53(2), 475-486. <https://doi.org/10.12740/PP/94469>
- [15] Brochet, B., Deloire, M. S., Ouallet, J. C., Salort, E., Bonnet, M., Jové, J., & Petry, K. G. (2009). Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: A 2-year longitudinal study. *The Clinical Journal of Pain*, 25(3), 211-217. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181891347>
- [16] Marck, C. H., De Livera, A. M., Weiland, T. J., Jelinek, P. L., Neate, S. L., Brown, C. R., Taylor, K. L., Khan, F., & Jelinek, G. A. (2017). Pain in People with Multiple Sclerosis: Associations with Modifiable Lifestyle Factors, Fatigue, Depression, Anxiety, and Mental Health Quality of Life. *Frontiers in Neurology*, 8, Article 461. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00461>
- [17] Heitmann, H., Haller, B., Tiemann, L., Mühlau, M., Berthele, A., Tölle, T. R., Salmen, A., Ambrosius, B., Bayas, A., Asseyer, S., Hartung, H. P., Heesen, C., Stangel, M., Wildemann, B., Haars, S., Groppa, S., Luesi, F., Kümpfel, T., Nischwitz, S., Meuth, S. G., ... German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS). (2020). Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain*, 161(4), 787-796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001767>
- [18] WHOQOL Group. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*, 2(2), 153-159. <https://doi.org/10.1007/bf00435734>
- [19] Kalia, L. V., & O'Connor, P. W. (2005). Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(3), 322-327. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1168oa>
- [20] Veličkaitė, G., Juzevičiūtė, N., Balnytė, R., Laucius, O., & Vaitkus, A. (2020). Pain Characteristics and Associations with Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis in Lithuania. *Medicina*, 56(11), Article 596. <https://doi.org/10.3390/medicina56110596>

## Ефективність кверцетину у хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19)

І. А. Зупанець<sup>1,A,F</sup>, О. А. Голубовська<sup>2,A,F</sup>, О. О. Тарасенко<sup>1,C,D</sup>, Н. П. Безугла<sup>1,E</sup>,  
М. Ф. Пасічник<sup>3,A</sup>, С. О. Карабінюш<sup>4,B</sup>, В. С. Копча<sup>5,B</sup>, Л. В. Мороз<sup>6,B</sup>,  
Г. В. Максимчук<sup>7,B</sup>, О. Я. Кобринська<sup>8,B</sup>, Р. М. Фіщук<sup>8,B</sup>, Д. І. Шульга<sup>9,B</sup>,  
Р. С. Морочковський<sup>10,B</sup>, М. С. Зошчак<sup>11,B</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, <sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, <sup>3</sup>ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ», м. Київ, Україна, <sup>4</sup>КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород, Україна, <sup>5</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, <sup>6</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>7</sup>КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, Україна, <sup>8</sup>КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради, Україна, <sup>9</sup>КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради, Україна, <sup>10</sup>КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна, <sup>11</sup>КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, м. Ірпінь, 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:

кверцетин,  
пневмонія,  
COVID-19,  
терапія.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 636-643

\*E-mail:  
clinpharm@nuph.edu.ua

**Мета роботи** – оцінити ефективність додаткового включення кверцетину у схему лікування хворих на пневмонію, що асоційована з коронавірусною хворобою COVID-19.

**Матеріали та методи.** Ефективність двох лікарських форм кверцетину вивчали у 200 хворих, яких поділили на основну та контрольну групи, рівні за кількістю пацієнтів. Хворі основної групи на тлі базової терапії отримували кверцетин: кверцетин/полівінілпіролідон упродовж перших 10 діб внутрішньовенно краплинно з наступним пероральним застосуванням кверцетину/пектину протягом наступних 10 діб. Пацієнти з контрольної групи отримували тільки препарати базової терапії.

Оцінювали динаміку симптомів захворювання (рівень сатурації, частота дихання, температура тіла, кашель, загальна слабкість), а також лабораторних маркерів (С-реактивний білок, феритин, D-димер).

**Результати.** Послідовне застосування двох лікарських форм кверцетину на тлі базової терапії сприяє поліпшенню газообміну в легенях і прискоренню відновлення функції легень. Про це свідчить статистично значущо більша частка пацієнтів із позитивною динамікою за такими симптомами, як рівень сатурації та кашель, а також досягнення комплексного показника ефективності терапії на 2 доби раніше порівняно з групою контролю. Застосована схема лікування також сприяє стабілізації рівня D-димера у крові пацієнтів основної групи.

**Висновки.** Застосування двох лікарських форм кверцетину на тлі базової терапії прискорює одужання хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та може сприяти запобіганню прогресування COVID-19-асоційованої коагулопатії.

### Key words:

quercetin,  
pneumonia,  
COVID-19,  
treatment.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (5), 636-643

### Quercetin effectiveness in patients with COVID-19 associated pneumonia

I. A. Zupanets, O. A. Holubovska, O. O. Tarasenko, N. P. Bezuhla, M. F. Pasichnyk,  
S. O. Karabynosh, V. S. Kopcha, L. V. Moroz, H. V. Maksymchuk, O. Ya. Kobrynska, R. M. Fishchuk,  
D. I. Schulha, R. S. Morochkovskiy, M. S. Zoshchak

**The aim** of this work was to evaluate the effectiveness of quercetin addition to the treatment regimen for patients with COVID-19 associated pneumonia.

**Materials and methods.** The effectiveness of two dosage forms of quercetin was studied in 200 patients, who were divided equally into the main and control groups. The main group patients received quercetin in addition to the basic therapy: intravenous drip of Quercetin/Polyvinylirolidone during the first 10 days followed by oral administration of Quercetin/Pectin over the next 10 days. Patients from the control group received only the basic therapy drugs.

The study evaluated the dynamics of the disease symptoms (saturation level, respiratory rate, body temperature, cough, general weakness), as well as laboratory markers (C-reactive protein (CRP), ferritin, D-dimer).

**Results.** Two dosage forms of quercetin consistently used in addition to the basic therapy improve pulmonary gas exchange and accelerate the lung function recovery. This is evidenced by a statistically significant majority of patients with positive dynamics in the symptoms of "Saturation level" and "Cough" as well as the meeting a complex indicator of the therapy effectiveness 2 days earlier than in the control group. The treatment regimen applied also helps to stabilize the level of D-dimer in the blood of the main group patients.

**Conclusions.** The use of two dosage forms of quercetin in addition to the basic therapy accelerates the recovery of patients with coronavirus disease associated pneumonia and can help to prevent the progression of COVID-19 associated coagulopathy.



## Ефективність кверцетина у больных пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою (COVID-19)

И. А. Зупанец, О. А. Голубовская, О. А. Тарасенко, Н. П. Безуглая, М. Ф. Пасечник, С. А. Карабинёш, В. С. Копча, Л. В. Мороз, Г. В. Максимчук, Е. Я. Кобринская, Р. Н. Фищук, Д. И. Шульга, Р. С. Морочковский, М. С. Зошак

**Цель работы** – оценить эффективность дополнительного включения кверцетина в схему лечения больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной болезнью COVID-19.

**Материалы и методы.** Эффективность двух лекарственных форм кверцетина изучали у 200 больных, поделённых на основную и контрольную группы, равные по численности пациентов. Больные основной группы на фоне базисной терапии получали кверцетин: кверцетин/поливинилпирролидон в течение первых 10 дней внутривенно капельно с последующим пероральным применением кверцетина/пектина в течение следующих 10 дней. Пациенты из контрольной группы получали только препараты базисной терапии. В исследовании оценивали динамику симптомов заболевания (уровень сатурации, частота дыхания, температура тела, кашель, общая слабость), а также лабораторных маркеров (С-реактивный белок, ферритин, D-димер).

**Результаты.** Последовательное применение двух лекарственных форм кверцетина на фоне базисной терапии способствует улучшению газообмена в лёгких и ускорению восстановления функции лёгких. Об этом свидетельствует статистически значимо большая часть пациентов с положительной динамикой по таким симптомам, как уровень сатурации и кашель, а также достижение комплексного показателя эффективности терапии на 2 суток раньше по сравнению с группой контроля. Применяемая схема лечения также способствует стабилизации уровня D-димера в крови пациентов основной группы.

**Выводы.** Применение двух лекарственных форм кверцетина на фоне базисной терапии ускоряет выздоровление больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной болезнью, и может способствовать предотвращению прогрессирования COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

**Ключевые слова:**  
кверцетин,  
пневмония,  
COVID-19, терапия.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 636-643

Пандемія коронавірусної інфекції триває вже другий рік, і пов'язані з нею карантинні заходи впливають на життя людей у всьому світі. За даними ВООЗ, від початку пандемії кількість загиблих від SARS-CoV-2 у світі становить понад 3 млн осіб, інфіковані понад 146 млн людей [1].

У клінічній практиці досі відсутні специфічні антивірусні засоби, що призначені для етіотропної терапії коронавірусної хвороби (COVID-19) [2]. Нині вже створені специфічні вакцини, але вакцинація населення тільки набирає обертів. Тому інфекція продовжує швидко поширюватись у світі, спричиняючи такі ускладнення, як атипова пневмонія, тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, тромбози, які нерідко стають причиною інвалідизації та летальних наслідків [1].

З огляду на ситуацію, що склалася, для лікування хворих на COVID-19 у світі поширилося використання наявних ліків методом клінічного перепрофілювання (використання off-label – за незатвердженими показаннями) [2]. Але в боротьбі з новою хворобою не варто необачно використовувати лікарські засоби, ефективність яких не доведена. Яскравий приклад – застосування гідроксихлорохіну на початку пандемії. Згодом, за результатами Кокрайнівського огляду (Cochrane Database of Systematic Reviews), встановлено не тільки відсутність зниження смертності від COVID-19 і зменшення кількості хворих, які потребують штучної вентиляції легень, але і збільшення кількості небажаних ефектів терапії [3]. Ба більше, неконтрольоване застосування лікарських препаратів може призвести до сумних наслідків, а також до ситуації браку ліків, які життєво необхідні пацієнтам з іншими діагнозами. Тому поява результатів нових клінічних досліджень, а отже даних, що засновані на засадах доказової медицини, сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування пацієнтів із COVID-19.

Один із перспективних напрямів боротьби з COVID-19 – вплив на патогенетичні механізми розвитку запального процесу в органах і тканинах організму, спри-

чинені коронавірусом [4]. Механізм розвитку коронавірусної хвороби характеризується істотним запальним процесом у легеневій тканині з ураженням безпосередньо альвеолоцитів і легеневих судин, що призводить до прогресування дихальної недостатності [5]. Розвиток поліорганної недостатності та тромботичних ускладнень також пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією [6].

Отже, вивчення ефективності лікарських засобів з ендотелійпротекторною та антиоксидантною дією, зокрема кверцетину, в лікуванні атипової пневмонії на тлі коронавірусної хвороби викликає науковий і практичний інтерес.

Флавоноїд кверцетин давно привернув увагу вчених різних країн світу як перспективна біологічно активна речовина з багатьма фармакологічними ефектами [7,10]. Його властивості досліджують уже понад пів століття. Кверцетин має широкий фармакодинамічний спектр і низький рівень токсичності. У численних експериментальних дослідженнях доведено потужні антиоксидантні, імуномодулювальні та протизапальні властивості цього флавоноїда [8–10]. Він підвищує активність фагоцитів, Т- і В-лімфоцитів і продукцію антитіл, знижуючи прояви вторинного імунодефіциту [10]. Кверцетин має протизапальну дію, що зумовлена блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотриєнів, серотоніну та інших медіаторів запалення, що вкрай необхідно в разі розвитку цитокінового шторму при COVID-19 [9].

Кверцетин як засіб профілактики та лікування COVID-19 викликає інтерес і у фахівців за межами України. Так, EVMS Medical Group (США) майже з перших місяців пандемії рекомендує застосовувати кверцетин для профілактики та лікування хворих на коронавірусну хворобу [11].

Це стало поштовхом до старту у травні 2020 р. клінічного дослідження, присвяченого оцінюванню терапевтичного ефекту двох лікарських форм (парентеральна та для внутрішнього застосування) кверцетину під час пневмонії на тлі коронавірусної

**Таблиця 1.** Початкові характеристики пацієнтів із груп дослідження, які залучені у клінічне випробування,  $M \pm m$

Показники, одиниці вимірювання	Група		Вірогідність відмінностей
	основна, n = 99	контрольна, n = 101	
Вік, роки	57,2 ± 12,06	54,3 ± 11,75	p > 0,05
Стать, (ч/ж)	43/56	55/46	p > 0,05
Зріст, см	169,90 ± 7,43	171,30 ± 7,71	p > 0,05
Вага, кг	80,40 ± 14,35	79,60 ± 12,75	p > 0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,80 ± 4,62	27,10 ± 4,09	p > 0,05

хвороби як засобу патогенетичної терапії. Кверцетин для внутрішнього застосування – лікарський препарат, в якому кверцетин поєднаний із модифікатором розчинності пектином, характеризується поліпшеними показниками фармакокінетики, що вирізняє його серед інших кверцетинмісних препаратів і дієтичних добавок [12]. Парентеральна форма кверцетину – унікальне поєднання кверцетину з полівінілпіролідом (ПВП), розроблене українськими вченими. Ця форма має вищий рівень ефективності порівняно з пероральною, що зумовлено стовідсотковою біодоступністю на тлі хорошої переносності [13]. Завдяки своїм особливостям кверцетин/ПВП має широкі можливості для терапії хворих у тяжкому та критичному стані.

## Мета роботи

Оцінити ефективність додаткового включення кверцетину у схему лікування хворих на пневмонію, що асоційована з коронавірусною хворобою COVID-19.

## Матеріали і методи дослідження

Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване клінічне випробування (КВ) здійснили відповідно до законодавства України (наказ МОЗ України № 1138 від 14.05.2020 р.), вимог Належної клінічної практики (ICH GCP), етичних принципів Гельсінської декларації.

Набір пацієнтів у дослідження здійснили у 8 лікувально-профілактичних закладах різних областей України. Згідно з протоколом КВ (версія 04 від 28.07.2020), у дослідження рандомізовані 200 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 30–86 років, які надали письмову інформовану згоду на участь. Хворих поділили на дві групи з використанням методу конвертів.

Вихідні характеристики пацієнтів із груп дослідження, які залучені у КВ, наведені в таблиці 1.

У КВ залучали пацієнтів із пневмонією, що асоційована з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, які мали щонайменше 4 із 5 симптомів COVID-19: підвищену температуру тіла ( $\geq 37,5$  °C), кашель, рівень сатурації 93–98 % (включно), збільшену частоту дихання (20–29 дихальних рухів за хвилину), загальну слабкість (не менше ніж 40 балів за ВАШ), що відповідає середній тяжкості коронавірусної хвороби за протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Діагноз підтверджували інструментальними (рентгенографія/комп'ютерна томографія) та лабораторними (якісне визначення РНК коронавірусу SARS-CoV-2 методом полімеразно-ланцюгової реакції) обстеженнями. Ці обстеження здійснили, використавши

стандартні методики, в місцях проведення дослідження відповідно до перебування пацієнта.

Хворі основної групи на тлі базової терапії отримували внутрішньовенно краплинно кверцетин/ПВП (протягом перших 4 діб – по 0,5 г двічі на добу та впродовж наступних 6 діб – по 0,5 г 1 раз на добу), надалі – внутрішньо кверцетин/пектин (по 2 таблетки (80 мг) тричі на добу) протягом 10 діб. Пацієнтам контрольної групи призначали тільки препарати базової терапії: інфузійна (дезінтоксикаційна), антибактеріальна, жарознижувальна, антикоагулянти. Для отримання вірогідних результатів пацієнти обох груп не отримували інші препарати/дієтичні добавки, що містять кверцетин, гідроксипорохін, хлорохін та інфузійний розчин гідроксиетилкрахмалю.

Кожного дня лікування та на прикінцевому візиті дослідники оцінювали динаміку кожного з симптомів захворювання за розробленими критеріями. Терапію вважали ефективною, якщо відбувалась нормалізація за більшістю симптомів захворювання (3 із 4 або 4 з 5 наявних симптомів залежно від вихідної кількості). Надалі розраховували медіанний час переходу пацієнтів до категорії «терапія ефективна», який вважали головним критерієм ефективності терапії, будували криві виживання, котрі порівнювали за групами дослідження. Окремо за кожним із симптомів захворювання розраховували та порівнювали групи за часткою пацієнтів, в яких досягнута позитивна динаміка після застосування парентеральної форми кверцетину (візит 12) та наприкінці дослідження (візит 16).

Позитивною динамікою симптому вважали:

- досягнення температури тіла 37,2 °C або нижче без приймання жарознижувальних препаратів протягом останньої доби перед оцінюванням;
- зникнення кашлю або поява вологого продуктивного кашлю замість сухого непродуктивного;
- збільшення на 2 чи більше відсоткових пунктів рівня сатурації;
- зниження частоти дихання щонайменше на 4 дихальні рухи за хвилину або досягнення значень 16–19 дихальних рухів за хвилину;
- зниження відчуття загальної слабкості, оціненого за ВАШ, на 25 балів або більше.

Лабораторні маркери (С-реактивний білок (СРБ), феритин, D-димер) визначали до та після лікування, а також на проміжному етапі після застосування парентеральної форми кверцетину. Ці лабораторні показники визначали централізовано в умовах сертифікованої лабораторії «Діагностичний центр Товариство з обмеженою відповідальністю «Медична лабораторія «Діла».

Статистичне опрацювання даних передбачало аналіз однорідності груп із використанням методів описової статистики, параметричних і непараметричних методів залежно від нормальності розподілу даних, яку перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Однорідність груп та ефективність лікування за категоріальними змінними оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Групи хворих порівнювали за ефективністю лікування із застосуванням логрангового критерію з побудовою 95 % довірчих інтервалів для відношення ризиків. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для розрахунків використовували ліцензійне програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2010 та Statistica for Windows 10.

Таблиця 2. Порівняння груп за початковим клінічним станом

Показники	p-значення	Назва критерію
Підвищена температура тіла	p > 0,05	критерій $\chi^2$ Пірсона
Кашель	p > 0,05	точний критерій Фішера
Знижений рівень сатурації	p > 0,05	точний критерій Фішера
Збільшена частота дихання	p > 0,05	точний критерій Фішера
Загальна слабкість	p > 0,05	точний критерій Фішера
C-реактивний білок, мг/л	p > 0,05	критерій Манна-Вітні
Феритин, нг/мл	p > 0,05	критерій Манна-Вітні
D-димер, нг фібрин-екв. од./мл	p > 0,05	критерій Манна-Вітні

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показників ступеня тяжкості коронавірусної хвороби у групах дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Група					
	основна			контрольна		
	до лікування	візит 12	візит 16	до лікування	візит 12	візит 16
СРБ, мг/л	36,6 ± 54,8	22,1 ± 39,7*	12,9 ± 23,1*	46,6 ± 61,7	16,3 ± 30,3*	16,4 ± 37,8*
Феритин, нг/мл	495,5 ± 448,0	459,2 ± 403,0	435,9 ± 470,0*	651,1 ± 583,0	600,4 ± 494,0	567,5 ± 574,0
D-димер, нг фібрин-екв. од./мл	1004,2 ± 1888,0	1016,0 ± 1747,0	1147,0 ± 2472,0	548,0 ± 539,0	962,0 ± 1620,0	1163,0 ± 2661,0

\*: статистично вірогідно порівняно з початковими даними.

## Результати

Для аналізу ефективності терапії використали показники всіх 200 пацієнтів. За початковим клініко-лабораторним станом (симптоми захворювання та лабораторні показники, зокрема рівень СРБ, феритину та D-димера) групи на початку лікування статистично значущо не відрізнялися (табл. 2).

Головним показником ефективності лікування в цьому дослідженні вважали медіанний час, коли відбувався перехід пацієнта до категорії «терапія ефективна» на підставі комплексного оцінювання динаміки симптомів захворювання, визначених дослідниками (рівень сатурації, частота дихання, температура тіла, кашель, загальна слабкість за ВАШ). Послідовне застосування препаратів кверцетину/ПВП і кверцетину/пектину на тлі базової терапії сприяло переходу 90 (91 %) пацієнтів основної групи до категорії «терапія ефективна» наприкінці КВ. У контрольній групі тільки 88 (87 %) пацієнтів на прикінцевому візиті мали ефективність за головним показником.

Медіанний час досягнення ефективності лікування на тлі використання препаратів кверцетину становив 9 діб. Цей показник у контрольній групі хворі в середньому досягали на 11 добу лікування. Отже, час досягнення головного показника ефективності лікування в основній групі пацієнтів на 2 доби менший, ніж у контрольній групі, що є статистично значущою різницею.

За результатами дослідження побудували криві виживаності з 95 % довірчими інтервалами та р-значенням для порівняння цих кривих за допомогою логрангового критерію (рис. 1).

За допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса виявили, що 95 % довірчий інтервал для відношення ризиків становить від 0,54 до 0,97, тобто медіанний час досягнення ефективності лікування в основній групі менший, ніж у контрольній принаймні на 1,00 – 0,97 = 0,03 = 3 %.

Під впливом лікування в обох групах дослідження спостерігали позитивну динаміку всіх клінічних симптомів захворювання. Після застосування кверцетину/

ПВП 95 % пацієнтів мали позитивну динаміку за таким показником, як температура тіла, 79 % – за показником кашлю, по 80 % – за рівнем сатурації, частотою дихання та загальною слабкістю. В контрольній групі в конкретній часовій точці – візит 12 – ці показники становили 98 % для температури тіла, 66 % – для кашлю, по 67 % – для рівня сатурації та загальної слабкості, 77 % – для частоти дихання. Отже, після лікування кверцетином/ПВП відсоток пацієнтів із позитивною динамікою симптомів захворювання в основній групі за більшістю показників перевищував такий у контрольній групі. Для таких показників, як кашель і рівень сатурації це перевищення становило 13 %, загальна слабкість – 12 %, частота дихання – 4 %.

Наприкінці КВ 100 % пацієнтів основної групи мали позитивну динаміку за показниками температури тіла та кашлю, в контрольній групі такої динаміки вдалось досягти в меншій кількості пацієнтів – на 1 % і 5 % відповідно. За рівнем сатурації групи мали найбільшу різницю: 96 % в основній групі проти 88 % у контрольній. За такими показниками, як частота дихання та загальна слабкість групи майже не мали розбіжностей за відсотком пацієнтів із позитивною динамікою симптомів – 97 % і 96 %, по 97 % відповідно.

На рис. 2 наведені частки пацієнтів із позитивною динамікою за кожним із симптомів захворювання, що оцінювали.

Під час статистичного опрацювання показників пацієнтів із позитивною динамікою кожного з симптомів виявили: вірогідну міжгрупову різницю мали рівень сатурації та кашель. На тлі застосування препарату кверцетину/ПВП (візит 12) частка пацієнтів із категорії «терапія ефективна» за таким симптомом, як рівень сатурації в основній групі була вірогідно більшою, ніж у контрольній (p = 0,048). На візиті 16 статистично значущо більша частка пацієнтів, в яких досягнуто позитивну динаміку за симптомом кашлю, – також в основній групі (p = 0,029).

Для оцінювання впливу лікування препаратами кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин на динаміку лабораторних маркерів ступеня тяжкості коронавірусної

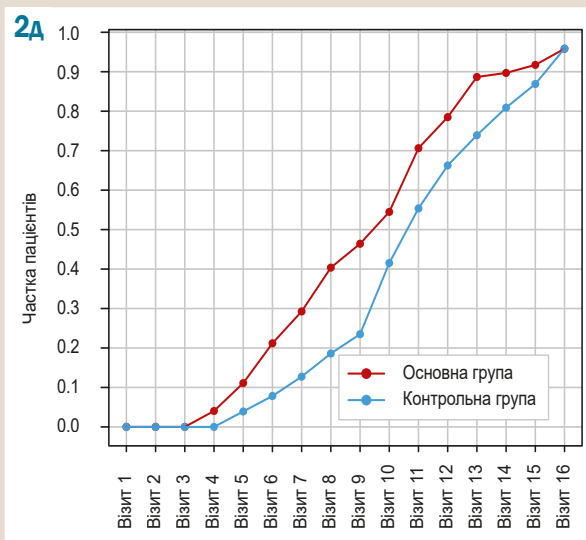
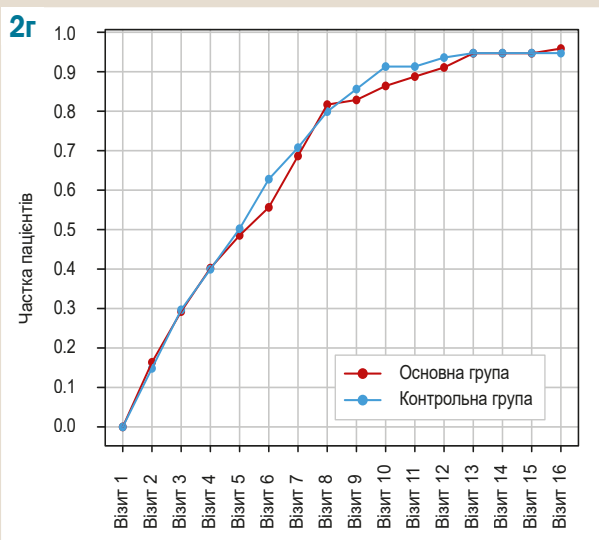
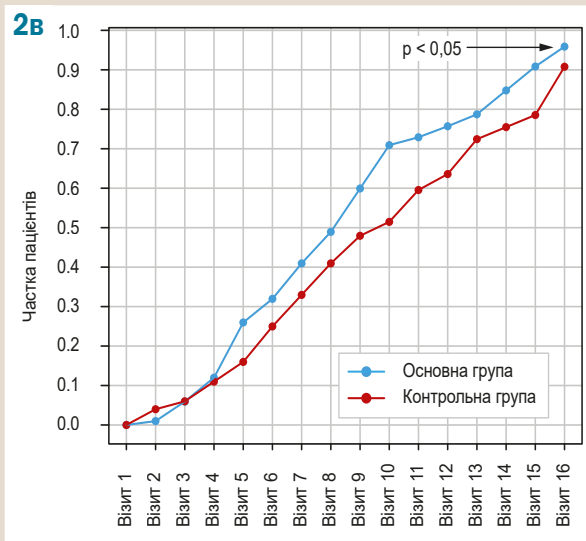
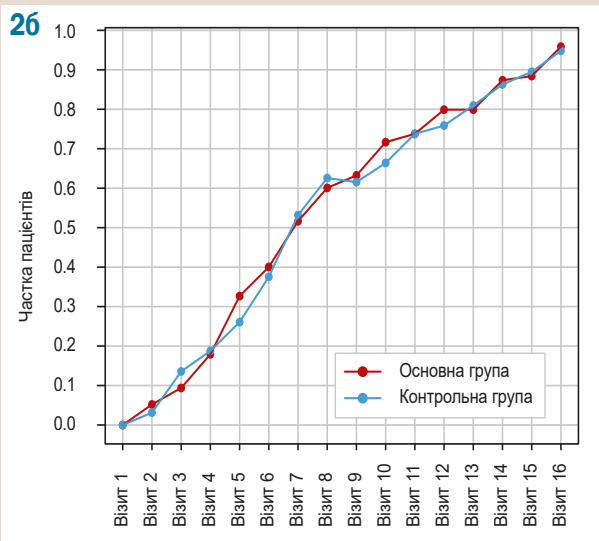
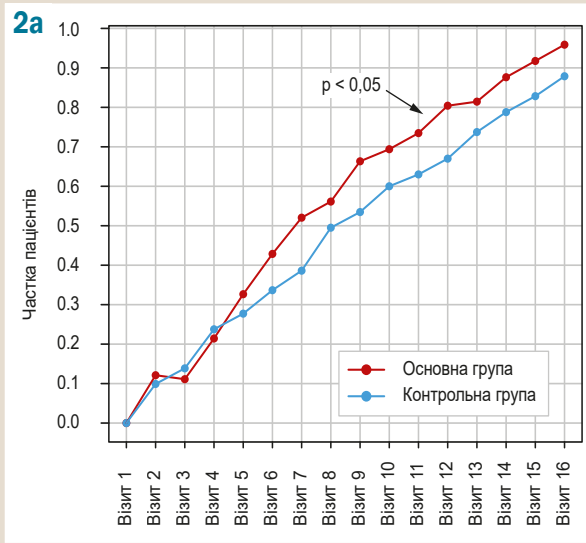
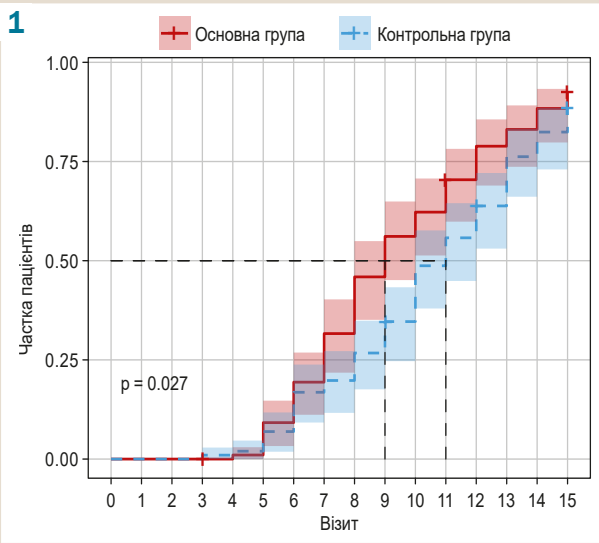


Рис. 1. Криві відповіді на лікування за критерієм «Терапія ефективна» в основній і контрольній групах пацієнтів.

Рис. 2. Частки пацієнтів із позитивною динамікою кожного з симптомів захворювання, що оцінювали, у групах дослідження: рівень сатурації (А), частота дихання (Б), кашель (В), температура тіла (Г), загальна слабкість (Д).

хвороби виконали аналіз рівня СРБ, феритину та D-димера у крові хворих. Результати дослідження показали позитивну динаміку рівня СРБ і феритину на візитах 12 і 16 у пацієнтів обох груп (табл. 3). Значення СРБ на обох названих візитах вірогідно менше порівняно з початковими даними і в основній, і в контрольній групі. Щодо феритину, то статистично достовірного зниження його рівня на візитах 12 і 16 досягнуто тільки під впливом терапії препаратами кверцетину.

Згідно з протоколом КВ, критерієм ефективності вважали статистично значущу різницю рівня даних лабораторних показників в основній групі порівняно з контрольною. За результатами, що одержали, рівні СРБ, феритину і D-димера на візитах 12 і 16 не мали статистично значущої відмінності у групах дослідження.

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей між групами лікування, певний клінічний інтерес викликає динаміка D-димера у плазмі крові хворих. У всіх пацієнтів, які залучені в це дослідження, розвивалася COVID-19-асоційована коагулопатія, що підтверджена підвищеним рівнем D-димера. Тому пацієнти обох груп отримували антикоагулянтну терапію. На тлі застосування кверцетину/ПВП на візиті 12 середній рівень D-димера в основній групі збільшився на 27 нг фібрин-екв. од./мл, а в контрольній групі – на 413 нг фібрин-екв. од./мл; різниця між групами за цим показником – у 15 разів (табл. 3). На візиті 16 підвищення рівня D-димера на тлі застосування кверцетину/пектину відбувалось у середньому на 149,6 нг фібрин-екв. од./мл, а у групі порівняння – на 623,0 нг фібрин-екв. од./мл; різниця між групами за цим показником – у 4 рази. Наведені дані свідчать про негативну динаміку вмісту D-димера в пацієнтів контрольної групи, незважаючи на антикоагулянтну терапію.

Під час опрацювання даних лабораторного й інструментального обстежень пацієнтів, які передбачені в оцінюванні переносності терапії, не виявили негативної клінічно значущої дії препаратів в обох групах лікування.

## Обговорення

За відомостями фахової літератури, коронавірусна хвороба асоціюється з істотним запальним процесом у легеневій тканині з ураженням альвеолоцитів і ендотеліальних клітин легеневи судин, що клінічно проявляється передусім зниженням оксигенації крові з розвитком дихальної недостатності [14]. Аутопсійні дослідження показали посилення апоптозу ендотеліальних і мононуклеарних клітин легеневи судин. Отже, вірогідно підтверджене покращення сатурації в пацієнтів основної групи можна пояснити насамперед ендотелійпротекторною, мембраностабілізуювальною та антиоксидантною діями кверцетину, а також його здатністю до протизапального, протинабрякового ефектів. Результати КВ узгоджуються з відомостями наукової літератури щодо ефективності застосування кверцетину разом із базисною терапією при позалікарняній пневмонії [15,16].

На підставі статистично підтвердженого меншого часу досягнення головного показника ефективності – медіанний час, коли відбувся перехід пацієнта до категорії «терапія ефективна» – в основній групі хворих можна вважати, що застосування кверцетину/ПВП, нада-

лі – кверцетину/пектину на тлі базової терапії у хворих на пневмонію, що асоційована з коронавірусною хворобою, сприяє швидшому поліпшенню газообміну в легенях унаслідок покращення стану ендотеліоцитів легеневи судин і шляхом зниження набряку й запалення альвеолоцитів.

Відсутність статистично підтвердженої різниці між групами дослідження за рівнями СРБ, феритину і D-димера зумовлена передусім істотною міжіндивідуальною варіабельністю цих лабораторних показників унаслідок впливу багатьох факторів (демографічні дані, супутні захворювання тощо).

Один із механізмів гіперкоагуляції при коронавірусній хворобі – ендотеліальна дисфункція [14]. D-димер вважають вагомим предиктором смерті при COVID-19, – чим вище значення цього лабораторного маркера, тим вищий ризик розвитку несприятливих подій [17]. Незважаючи на застосування антикоагулянтів, зростання концентрації D-димера у плазмі крові хворих контрольної групи може бути показником розвитку гострого дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Найвідоміший фармакологічний ефект кверцетину – антиоксидантний, що реалізується завдяки особливостям хімічної будови його молекули [7,8,14]. Отже, відсутність зростання (стабілізація рівня) D-димера у крові пацієнтів основної групи може бути реалізована шляхом саме цього ефекту кверцетину та має важливе клінічне значення для профілактики тромботичних ускладнень коронавірусної хвороби, адже може запобігати прогресуванню COVID-19-асоційованої коагулопатії, що поліпшуватиме прогноз для пацієнтів щодо строків одужання.

## Висновки

1. Послідовне застосування кверцетину/ПВП і кверцетину/пектину на тлі базової терапії прискорює на 2 доби одужання хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, порівняно з контрольною групою.

2. Застосування кверцетину/ПВП, надалі – кверцетину/пектину на тлі базової терапії у хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, сприяє швидшому поліпшенню газообміну, що підтверджується вірогідним покращенням рівня сатурації.

3. Використання кверцетину/ПВП і кверцетину/пектину на тлі базової терапії може запобігати прогресуванню COVID-19-асоційованої коагулопатії.

**Перспективи подальших досліджень.** Лікарські засоби кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин одними з перших в Україні отримали підтверджене (згідно з сучасними вимогами) право на використання при пневмонії, спричиненої коронавірусною інфекцією COVID-19. На підставі результатів КВ, в інструкції для медичного застосування лікарських засобів кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин внесені зміни у розділі «Показання» та додано нове показання: у складі комплексного лікування пневмонії, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Зміни затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2021 р. № 587. Наступним кроком з упровадження нового підходу лікування препаратами кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин пацієнтів із пневмонією на тлі коронавірусної хвороби в широку медичну практику має стати робота, спрямова-

на на внесення препаратів кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин у протокол із надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.05.2021.

Після доопрацювання / Revised: 30.06.2021.

Прийнято до друку / Accepted: 13.07.2021.

## Відомості про авторів:

Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1253-9217](https://orcid.org/0000-0003-1253-9217)

Голубовська О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3455-8718](https://orcid.org/0000-0003-3455-8718)

Тарасенко О. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8454-1829](https://orcid.org/0000-0002-8454-1829)

Безугла Н. П., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6420-2547](https://orcid.org/0000-0002-6420-2547)

Пасічник М. Ф., канд. фарм. наук, генеральний директор ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна.

Карабинош С. О., лікар-інфекціоніст відділення для дорослих, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород, Україна.

Копча В. С., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0001-9499-3733](https://orcid.org/0000-0001-9499-3733)

Мороз Л. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7111-3155](https://orcid.org/0000-0002-7111-3155)

Максимчук Г. В., зав. інфекційного відділення, КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, м. Рівне, Україна.

Кобринська О. Я., лікар-терапевт терапевтичного відділення № 1, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради, м. Івано-Франківськ, Україна.

Фишук Р. М., лікар-отоларинголог відділення мікрохірургії ЛОР-органів, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради, м. Івано-Франківськ, Україна.

Шульга Д. І., лікар-інфекціоніст відділення № 1, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради, м. Харків, Україна.

Морочковський Р. С., канд. мед. наук, зав. відділення для дорослих хворих, КНП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

Pasichnyk M. F., PhD, General Director of PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP", Kyiv, Ukraine.

Karabynosh S. O., MD, Infectious Disease Physician of the Department for Adults, Municipal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" of the Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Ukraine.

Kopcha V. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Skin and Venereal Diseases, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Moroz L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Maksymchuk H. V., MD, Head of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Central City Hospital" of the Rivne City Council, Rivne, Ukraine.

Kobrynska O. Ya., MD, physician of Therapeutic Department 1, Municipal Non-Commercial Enterprise "Central City Clinical Hospital" of the Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Fishchuk R. M., MD, physician of the Department of ENT Organs Microsurgery, Municipal Non-Commercial Enterprise "Central City Clinical Hospital" of the Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Schulha D. I., MD, infectious disease physician, Department No. 1, Municipal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine.

Morochkovskiy R. S., MD, Head of the Department for Adult Patients, Municipal Enterprise "Volyn Regional Infectious Diseases Hospital" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

Морочковский Р. С., зав. отделением для взрослых больных, КП «Волынская областная инфекционная больница» Волынского областного совета, г. Луцк, Украина.  
 Зошак М. С., врач-инфекционист инфекционного отделения, КНП «Ирпенская центральная городская больница» Ирпенского городского совета Киевской области, Украина.

## Список літератури

- [1] Weekly epidemiological update on COVID-19 – 20 April 2021. *World Health Organization*. 20 April 2021. URL : <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--20-april-2021>
- [2] FDA Approves First Treatment for COVID-19. *FDA*. 22 October 2020. URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
- [3] Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19 / B. Singh et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Vol. 2. Issue 2. P. CD013587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>
- [4] Metlay, J. P., Waterer, G. W. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Annals of Internal Medicine*. 2020. Vol. 173. Issue 4. P. 304-305. <https://doi.org/10.7326/M20-2189>
- [5] Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome / M. Griffiths et al. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019. Vol. 6. Issue 1. P. e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
- [6] Ascierto P. A., Fu B., Wei H. IL-6 modulation for COVID-19: the right patients at the right time? *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2021. Vol. 6. Issue 4. P. e002285. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002285>
- [7] Ozgen S., Kilinc O. K., Selamoğlu Z. Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology*. 2016. Vol. 4. Issue 12. P. 1134-1138. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069>
- [8] M. Zhang et al. Antioxidant Properties of Quercetin. *Oxygen Transport to Tissue XXXII* / eds. J. LaManna, M. Puchowicz, K. Xu, D. Harrison, D. Bruley. Vol. 701. Boston, MA: Springer US, 2011. P. 283-289. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4\\_38](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38)
- [9] Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling / X. Xiao et al. *PLOS ONE*. 2011. Vol. 6. Issue 8. P. e22934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022934>
- [10] Shebeko S. K. et al. Chapter 27 – Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* / eds. R. R. Watson, V. R. Preedy, S. Zibadi. 2nd ed. Academic Press, 2018. P. 373-394. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00027-1>
- [11] Marik P. EVMS critical care COVID-19 management protocol. *EVMS Medical Group*. 5 May 2020. URL : [https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf?m=1606470173&](https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf?m=1606470173&)
- [12] Експериментальне дослідження фармакокінетичних властивостей кверцетину при пероральному застосуванні з модифікаторами розчинності / В. Ф. Усенко, І. А. Зупанець, О. О. Тарасенко, С. К. Шебеко. *Медицина і клінічна хімія*. 2012. Т. 14. № 1. С. 91-95.
- [13] Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин® у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Український медичний часопис*. 2014. № 4. С. 71-76.
- [14] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [15] Чорномидз І. Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кверцетину у комплексному лікуванні дітей із гострою позалікарняною пневмонією. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 1. С. 34-36.
- [16] Федорців О. Є., Чорномидз І. Б., Бегош Н. Б. Клінічна ефективність використання кверцетину у комплексному лікуванні дітей, хворих на позалікарняну пневмонію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. № 2. С. 7-9.
- [17] 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)
- [2] FDA. (2020, October 22). *FDA Approves First Treatment for COVID-19*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
- [3] Singh, B., Ryan, H., Kredt, T., Chaplin, M., & Fletcher, T. (2021). Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), Article CD013587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>
- [4] Metlay, J. P., & Waterer, G. W. (2020). Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 304-305. <https://doi.org/10.7326/M20-2189>
- [5] Griffiths, M., McAuley, D. F., Perkins, G. D., Barrett, N., Blackwood, B., Boyle, A., Chee, N., Connolly, B., Dark, P., Finney, S., Salam, A., Silver-sides, J., Tarmey, N., Wise, M. P., & Baudouin, S. V. (2019). Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*, 6(1), Article e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
- [6] Ascierto, P. A., Fu, B., & Wei, H. (2021). IL-6 modulation for COVID-19: the right patients at the right time? *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9(4), Article e002285. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002285>
- [7] Ozgen, S., Kilinc, O. K., & Selamoğlu, Z. (2016). Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology*, 4(12), 1134-1138. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069>
- [8] Zhang, M., Swarts, S. G., Yin, L., Liu, C., Tian, Y., Cao, Y., Swarts, M., Yang, S., Zhang, S. B., Zhang, K., Ju, S., Olek, D. J., Schwartz, L., Keng, P. C., Howell, R., Zhang, L., & Okunieff, P. (2011). Antioxidant Properties of Quercetin. In J. LaManna, M. Puchowicz, K. Xu, D. Harrison, & D. Bruley (Eds.). *Oxygen Transport to Tissue XXXII* (Vol. 701, pp. 283-289). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4\\_38](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38)
- [9] Xiao, X., Shi, D., Liu, L., Wang, J., Xie, X., Kang, T., & Deng, W. (2011). Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. *PLOS ONE*, 6(8), Article e22934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022934>
- [10] Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Popov, O. S., Tarasenko, O. O., & Shalalay, A. S. (2018). Chapter 27 – Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. In R. R. Watson, V. R. Preedy, & S. Zibadi (Eds.), *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (2nd ed., pp. 373-394). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00027-1>
- [11] Marik, P. (2020, May 5). *EVMS critical care COVID-19 management protocol*. EVMS Medical Group. [https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf?m=1606470173&](https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf?m=1606470173&)
- [12] Usenko, V. F., Zupanets, I. A., Tarasenko, O. O., & Shebeko, S. K. (2012). Експериментальне дослідження фармакокінетичних властивостей кверцетину при пероральному застосуванні з модифікаторами розчинності [Experimental study of pharmacokinetic properties of quercetin at oral application with modifiers of solubility]. *Medychna i klinichna khimija*, 14(1), 91-95. [in Ukrainian].
- [13] Parkhomenko, A. N., & Kozhukhov, S. N. (2014). Rezultaty odkrytoho rандомізованого issledovaniya po izucheniyu perenosimosti i effektivnosti preparata Korvitiin® u patientsov s zastoinoi serdechnoi nedostatochnost'yu i sistolicheskoi disfunktsiei levogo zheludochka [The results of an open randomized study to investigate the tolerability and efficacy of Corvitiin® in patients with congestive heart failure and left ventricular systolic dysfunction]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 71-76. [in Russian].
- [14] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [15] Chornomydz, I. B. (2011). Kliniko-patohenetichne obgruntuвання zastosuvannya kvetsytnu u kompleksnomu likuvanni ditei iz hostroiu pozalikarnianoiu pnevmonieiu [Clinical and nosotropic ground of application of quercetin in complex treatment of children with acute extrahospital pneumonia]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, (1), 34-36. [in Ukrainian].
- [16] Fedotsiv, O. Ye., Chornomydz, I. B., & Behosh, N. B. (2013). Klinichna efektyvnist vykorystannya kvetsytnu u kompleksnomu likuvanni ditei, khvorykh na pozalikarnianu pnevmoniu [Clinical efficiency quercetin in complex treatment of children with community-acquired pneumonia]. *Aktualni pytannia peditrii, akusherstva ta hinekolohii*, (2), 7-9. [in Ukrainian].
- [17] 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)

## References

- [1] World Health Organization. (2021, April 20). *Weekly epidemiological update on COVID-19 – 20 April 2021*. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021>

## Роль типу поляризації макрофагів у патогенезі ендометріоїдної хвороби

Ю. А. Орлова  \*A,B,C,D,E, А. М. Громова  A,C,E,F, О. Є. Акімов  A,E, О. М. Кетова  E

Полтавський 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:

ендометріоїдна хвороба, макрофаги, перитонеальна рідина.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 644-650

\*E-mail: [13vollmond13@gmail.com](mailto:13vollmond13@gmail.com)

Ендометріозу належить одне з провідних місць у структурі загальної гінекологічної патології. Теорії виникнення та прогресування цього захворювання суперечливі. Одним із найпоширеніших є припущення, що ендометріоз – хвороба макрофагів, але залишається дискусійним питанням про те, який саме з фенотипів макрофагів – M1 чи M2 – провідний.

**Мета роботи** – визначити тип поляризації макрофагів (M1/M2) та кількісну активність їхніх маркерних ензимів (iNos/Arg1) в ендометрії та перитонеальній рідині при ендометріоїдній хворобі.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 80 жінок репродуктивного віку ( $30,95 \pm 6,49$ ). Основна група (ОГ) – 50 жінок з ендометріоїдною хворобою; контрольна (КГ) – 30 пацієнок без ознак ендометріоїдної хвороби. У жінок з основної (n = 24) та контрольної (n = 27) груп до оперативного лікування брали зразки ендометрія за допомогою внутрішньо-маткового Пайпель катетера в першу фазу менструального циклу. Під час лапароскопічного чи лапаротомічного доступу брали перитонеальну рідину (в ОГ – n = 24, у КГ – n = 28). Тип поляризації макрофагів (M1 або M2) встановлювали шляхом визначення співвідношення активності маркерних ензимів (Arg1, iNos) у кожній пацієнтки спектрофотометричним методом в ендометрії та перитонеальній рідині. Поляризацію за M1 фенотипом визначали при  $iNos > Arg1$ , за M2 фенотипом – при  $Arg1 > iNos$ .

**Результати.** Виявили, що в жінок з ендометріоїдною хворобою частіше виявляють спайковий процес органів малого таза – 84,0 % проти 46,7 % відповідно, а особливо 3 і 4 ступені тяжкості (p < 0,05). Оцінюючи тип макрофагів у перитонеальній рідині, встановили: вірогідно більше жінок з ОГ мали поляризацію макрофагів за M2 фенотипом порівняно з КГ (58,3 % проти 28,6 %, p = 0,03). Саме поляризація макрофагів за M2 фенотипом впливає на тяжкість ендометріоїдної хвороби, а особливо на 4 ступінь. Середнє значення рівня активності iNOS у жінок ОГ і в перитонеальній рідині, й ендометрії вірогідно відрізняються від показників КГ (в 1,73 і 1,77 раза відповідно).

**Висновки.** Ендометріоз – хвороба, розвиток і прогресування якої відбувається внаслідок впливу M2 фенотипу макрофагів. Враховуючи збільшення середнього значення рівня активності iNOS у перитонеальній рідині та ендометрії, можна зробити висновок про вплив iNOS на патогенез ендометріоїдної хвороби.

### Key words:

endometriosis, macrophages, peritoneal fluid.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 644-650

## The role of the macrophage polarization type in the pathogenesis of endometrioid disease

Yu. A. Orlova, A. M. Hromova, O. Ye. Akimov, O. M. Ketova

Endometriosis today occupies one of the leading places in the structure of general gynecological pathology. Theories of the onset and progression of this disease are controversial. One of the most widespread theories is the assumption that endometriosis is a disease of macrophages. The question of which the macrophage phenotype, M1 or M2, is the leading one, however, remains controversial.

**The aim.** To determine the type of macrophage polarization (M1/M2) and the quantitative activity of their marker enzymes (iNos/Arg1) in the endometrium and peritoneal fluid in endometrioid disease.

**Materials and methods.** The total number of reproductive age ( $30.95 \pm 6.49$ ) women enrolled in the study was 80. The main group consisted of 50 women with endometrioid disease. The control group included 30 women without signs of endometrioid disease. Women from the main group (n = 24) and the control group (n = 27) underwent endometrial sampling using an intra-uterine Pipelle catheter in the first phase of the menstrual cycle before a surgery. During laparoscopic or laparotomy approaches, peritoneal fluid was taken (in the main group n = 24, in the control group n = 28). The type of macrophage polarization (M1 or M2) was determined based on the ratio of marker enzymes (Arg1, iNos) activity in each patient using a spectrophotometric method in the endometrium and peritoneal fluid. The polarization to the M1 phenotype was determined at  $iNos > Arg1$ , and at  $Arg1 > iNos$  – the polarization to the M2 phenotype.

**Results.** As a result of the study, it was revealed that in women with endometrioid disease, pelvic adhesions were much more common, 84.0 % versus 46.7 % in women without it, and especially 3 and 4 degree of severity (P < 0.05). When assessing the type of macrophages in the peritoneal fluid, a significantly greater number of the main group women had the M2 phenotype of macrophage polarization compared to the control group (58.3 % versus 28.6 %, P = 0.03). It was the macrophage polarization to the M2 phenotype that influenced the severity of endometrioid disease, especially the 4 degree of severity. The mean values of the iNOS activity in the main group women, both in the peritoneal fluid and in the endometrium, significantly differed from those in the control group patients (by 1.73 and 1.77 times, respectively).

**Conclusions.** Thus, we can conclude that endometriosis is a disease, the development and progression of which is induced by the M2 phenotype of macrophages. Considering the increase in the mean levels of iNOS activity both in the peritoneal fluid and in the endometrium, it can be concluded that iNOS influences the pathogenesis of endometrioid disease.



## Роль типа поляризации макрофагов в патогенезе эндометриозной болезни

Ю. А. Орлова, А. М. Громова, О. Е. Акимов, Е. Н. Кетова

Эндометриозу принадлежит одно из ведущих мест в структуре общей гинекологической патологии. Теории возникновения и прогрессирования этого заболевания противоречивы. Одним из самых распространенных является предположение, что эндометриоз – болезнь макрофагов, но остается дискуссионным вопросом о том, какой именно из фенотипов макрофагов – M1 или M2 – ведущий.

**Цель работы** – определить тип поляризации макрофагов (M1/M2) и количественную активность их маркерных ферментов (iNos/Arg1) в эндометрии и перитонеальной жидкости при эндометриозной болезни.

**Материалы и методы.** В исследование включили 80 женщин репродуктивного возраста ( $30,95 \pm 6,49$ ). Основная группа (ОГ) состояла из 50 женщин с эндометриозной болезнью, контрольная (КГ) – 30 пациенток без признаков эндометриозной болезни. У женщин из основной ( $n = 24$ ) и контрольной ( $n = 27$ ) групп до оперативного лечения брали образцы эндометрия с помощью внутриматочного Пайпель катетера в первую фазу менструального цикла. Во время лапароскопического или лапаротомического доступов брали перитонеальную жидкость (в ОГ –  $n = 24$ , КГ –  $n = 28$ ). Тип поляризации макрофагов (M1 или M2) определяли по соотношению активности маркерных ферментов (Arg1, iNos) у каждой пациентки спектрофотометрическим методом в эндометрии и перитонеальной жидкости. Поляризацию по M1 фенотипу определяли при  $iNos > Arg1$ , по M2 фенотипу – при  $Arg1 > iNos$ .

**Результаты.** Установлено, что у женщин с эндометриозной болезнью значительно чаще диагностируют спаечный процесс органов малого таза – 84,0 % против 46,7 % соответственно, а особенно 3 и 4 степени тяжести ( $p < 0,05$ ). При оценке типа макрофагов в перитонеальной жидкости отмечено, что достоверно большее количество женщин из ОГ имели поляризацию макрофагов по M2 фенотипу по сравнению с КГ (58,3 % против 28,6 %,  $p = 0,03$ ). Именно поляризация макрофагов по M2 фенотипу влияет на тяжесть эндометриозной болезни, особенно на 4 степень. Среднее значение уровня активности iNOS у женщин ОГ и в перитонеальной жидкости, и в эндометрии достоверно отличаются от КГ (в 1,73 и 1,77 раза соответственно).

**Выводы.** Эндометриоз – болезнь, развитие и прогрессирование которой осуществляется за счёт M2 фенотипа макрофагов. Учитывая увеличение среднего значения уровня активности iNOS в перитонеальной жидкости и эндометрии, можно сделать вывод о влиянии iNOS на патогенез эндометриозной болезни.

**Ключевые слова:**  
эндометриозная болезнь,  
макрофаги,  
перитонеальная жидкость.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 644-650

Ендометриозу належить одне з провідних місць у структурі загальної гінекологічної патології. Особливої уваги потребують жінки репродуктивного віку з ендометриозною хворобою [1].

Відомо, що ендометриоз – захворювання, основна концепція якого полягає в життєздатності тканини, подібної до ендометрія. Незважаючи на те, що така тканина має здебільшого атипову локалізацію, за структурними та функціональними характеристиками вона схожа на ендометріальну [1].

Ендометриозні гетеротопії мають здатність до переміщення в різні локалізації в організмі людини. Внаслідок цього захворювання виникає ураження не тільки органів генеративного тракту, але й інших систем макроорганізму. Отже, спостерігають не тільки місцеву, але й системну реакцію організму. Тому цю нозологію визначають як ендометриозну хворобу (ЕХ) [2]. Нині поглиблюється вивчення патогенезу ЕХ, оскільки теорії виникнення та прогресування цього захворювання є суперечливими та недостатньо патогенетично обґрунтованими [3].

За імплантаційною теорією, з ретроградним потоком крові клітини ендометрія починають автономну життєдіяльність. Потрапляння клітин ендометрія в черевну порожнину супроводжується асептичною запальною реакцією з хемотаксисом макрофагів [4].

Одним із найпоширеніших є припущення, що розвиток ендометриозних гетеротопій спричиняє імунна відповідь унаслідок ефекту саме M2 фенотипу макрофагів, що мають проонкогенні властивості, за іншими даними – M1 [5]. Це залежить від імунної відповіді шляхом Т-хелперів 1 типу (Тх1) або Т-хелперів типу (Тх2) [6]. У більшості досліджень показана імунна відповідь при ендометриозі саме за типом Тх2 [7], хоча є відомості, що залежно від стадії ураження, як-от при глибокому

інфільтративному ендометриозі, імунна відповідь відбувається за Тх1 типом [8]. Утім немає доказової бази щодо того, який саме тип макрофагів превалює в різних субстратах жінок з ендометриозом [5].

Маркерним ферментом типів макрофагів при M1 є індукцибельна NO-синтаза (iNos), а при M2 – аргіназа 1 (Arg1) [9].

Відомо, що більша активність iNos продукує більшу кількість оксиду азоту (NO), який є важливим фактором жіночої репродуктивності, овуляції, менструальної функції, імплантації, вагітності та пологів. Високий рівень NO може негативно впливати на фертильність. Збільшена продукція NO у разі взаємодії з супероксидним аніон-радикалом може призводити до утворення пероксинітриду (ONOO<sup>-</sup>), що спричиняє розвиток оксидативно-нітрозативного ушкодження різних органів і тканин [10].

Визначення етіологічних і патогенетичних аспектів, а саме превалювання M1 чи M2 фенотипу макрофагів, а також кількісної активності їхніх маркерних ферментів при ендометриозній хворобі є пріоритетним питанням для розширення діагностичних можливостей цієї патології.

### Мета роботи

Визначити тип поляризації макрофагів (M1/M2) та кількісну активність їхніх маркерних ферментів (iNos/Arg1) в ендометрії та перитонеальній рідині при ендометриозній хворобі.

### Матеріали і методи дослідження

В основну групу (ОГ) включили жінок із генітальним ендометриозом ( $n = 50$ ). Діагноз і ступінь тяжкості ендометриозу встановлювали згідно з наказом МОЗ України

№ 319 від 6 квітня 2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнок з генітальним ендометріозом» [11]. У контрольну групу (КГ) увійшли 30 жінок без ендометріодних гетеротопій.

Усі жінки отримали хірургічне лікування з приводу доброякісної гінекологічної патології яєчників і маткових труб та/або непліддя на базах гінекологічних відділень лікувальних закладів міста Полтави: КП «Полтавський міський клінічний пологовий будинок» Полтавської міської ради, КП «5 міська клінічна лікарня ПМР», КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня» ПМР.

Жінки, яких залучили у групи дослідження, були репродуктивного віку: середнє значення у групі пацієнок з ендометріодною хворобою становило  $31,04 \pm 6,30$  року, у контрольній групі –  $30,8 \pm 6,8$  року, різниця невірогідна ( $p > 0,05$ ).

Критерії залучення в дослідження – репродуктивний вік, доброякісні гінекологічні утворення яєчників і маткових труб, первинне та вторинне непліддя нез'ясованого ґенезу, ендометріодні гетеротопії різної локалізації, підтверджені клінічними проявами, ультразвуковим методом дослідження та лапароскопічною візуалізацією.

Критерії виключення з дослідження – відсутність матки або аномалії її розвитку, позаматкова вагітність, злякнісні новоутворення органів генеративного тракту.

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні в жінок основної ( $n = 24$ ) і контрольної ( $n = 27$ ) груп до оперативного лікування брали зразки ендометрія за допомогою внутрішньоматкового Пайпель катетера в першу фазу менструального циклу після попереднього визначення чистоти піхви та цервікального каналу (бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження), а також якщо не було ознак запалення. Під час лапароскопічного чи лапаротомічного доступу брали перитонеальну рідину за допомогою стерильного катетера та шприца (5–15 мл).

Тип поляризації макрофагів (M1 або M2) визначали за співвідношенням активності маркерних ензимів (Arg1, iNos) у кожній пацієнтки спектрофотометричним методом в ендометрії та перитонеальній рідині (спектрофотометр Ulab 101, Germaine Laboratories, Inc.) на базі кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету. Поляризацію за M1 фенотипом визначали при iNos  $>$  Arg1, за M2 фенотипом – при Arg1  $>$  iNos.

Активність iNos визначали за різницею між загальною активністю NO-синтаз та активністю конститутивних ізоформ. Активність конститутивних ізоформ NO-синтази встановлювали за різницею концентрації нітритів до та після інкубації гомогенату тканин в інкубаційному середовищі на основі трис-буферного розчину (pH = 7,4), що містить 0,3 мл 320 мМ розчину L-аргініну, 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФН<sub>2</sub> та 0,1 мл 1 % розчину аміногуанідину гідрохлориду [12]. Концентрацію нітритів визначали шляхом виявлення діазосполук, що утворилися в реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з  $\alpha$ -нафтиламином (реактив Грісса–Лосвая). В результаті цієї реакції утворюються похідні червоного кольору (азобарвники). Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації нітритів [13].

Метод визначення аргінази 1 базується на визначенні різниці концентрації L-орнітину до та після інкубації в фосфатному буферному розчині, що містить L-аргінін. Концентрацію L-орнітину визначають за кольоровим продуктом, що утворюється в реакції з реактивом Chinard у модифікації Храмова [14].

Статистично результати опрацювали за допомогою програми MedStat (серійний № MS00019) та Statistica 10. Використовували методи описової статистики. Кількісні показники наведені як середні значення (M) та їхнє стандартне відхилення (SD), якісні показники – як частоти та відсотки. Для визначення різниці за показниками використовували параметричні та непараметричні методи: t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна–Вітні, точний критерій Фішера, критерій  $\chi^2$  Пірсона. При  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими.

## Результати

Жінкам основної та контрольної груп виконали оперативне втручання з приводу доброякісної гінекологічної патології. В плановому порядку лапароскопічне втручання виконали 41 (82 %) жінці ОГ, 30 (100 %) пацієнткам КГ. Лапаротомію з нижньосереднім доступом виконали 9 (18 %) хворим ОГ, у КГ входження у черевну порожнину лапаротомічним доступом не виконували.

Під час хірургічного втручання визначали наявність спайкового процесу органів малого таза, ендометріодних гетеротопій, ступінь тяжкості спайкового процесу, ураження маткових труб та/або яєчників.

Оцінювання спайкового процесу виконали за допомогою бальної класифікації аднексальних спайок Американського товариства фертильності (ASRM). За цією класифікацією оцінювали такі критерії: щільність спайок (ніжні чи щільні), залучення структур (яєчники та/або маткові труби), поширеність на структурах (покривають  $<1/3$ ,  $<1/3$ – $2/3$ ,  $>2/3$ ), наявність повної облітерації позаматкового простору [11]. Під час обчислення балів розрізняли такі ступені ураження спайковим процесом: 1 (мінімальний) – 0–5 балів, 2 (середній) – 6–10, 3 (помірний) – 11–20 балів, 4 (важкий) – понад 21 бал [15].

В ОГ не було спайкового процесу тільки у 8 (16,0 %) жінок, що вірогідно менше, ніж у КГ – 16 (53,3 %,  $p < 0,001$ ). Ураження спайками першого ступеня діагностували в 12 (24,0 %) жінок ОГ та 8 (26,7 %) пацієнок КГ, різниця невірогідна ( $p = 0,79$ ). Другий ступінь спайкового процесу органів малого таза встановлений у 12 (24 %) жінок з ендометріодною хворобою, у КГ – у 6 (20 %) пацієнок, без вірогідної різниці ( $p = 0,67$ ). Третій ступінь ураження спайковою хворобою діагностували тільки в 10 (20 %) жінок ОГ, що достовірно більше, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ). Найпоширеніше спайкове ураження (четвертий ступінь хвороби) зафіксували у 8 (16 %) жінок з ендометріозом, а в КГ таких випадків не було ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Отже, спайкову хворобу органів малого таза діагностували вірогідно частіше в ОГ, ніж у жінок КГ, особливо третій і четвертий ступені ураження ( $p < 0,05$ ).

Далі в ОГ оцінювали ступінь тяжкості ЕХ за класифікацією Американського товариства фертильності, яка, крім бального оцінювання спайкового процесу, передбачає визначення глибини ураження ендометріодною

тканиною органів черевної порожнини, а також ступінь її поширеності. За розміром ураження розрізняють гетеротопії: <1 см, 1–3 см, >3 см; за локалізацією: ураження очеревини (поверхнєве або глибоке), ураження яєчника лівого/правого чи обох (поверхнєве або глибоке).

Поділ жінок ОГ за ступенями тяжкості ендометріодної хвороби: перший ступінь за ASRM – 2 (4 %) пацієнтки, другий ступінь тяжкості ендометріозу не виявили, третій ступінь – у 33 (66 %) осіб, четвертий – у 15 (30 %) хворих. Тобто найчастіше діагностували ураження ендометріодної хворобою третього ступеня тяжкості.

Слід зазначити, більша частота виявлення високого ступеня ЕХ зумовлена тим, що хірургічне втручання призначають у разі тривалого перебігу хвороби та консервативного лікування, коли є виражений больовий синдром. Хоча нині вважають, що сприятливіші прогнози для збереження фолікулярного апарату має оперативне лікування на ранніх стадіях захворювання [16].

Під час лапароскопічного (через троакар) чи лапаротомічного (через розріз) доступів із позаматкового простору набирали перитонеальну рідину: в ОГ –  $n = 24$  (100 %), в КГ –  $n = 28$  (100 %). Кількісно визначали активність iNOS та Arg1. Враховуючи, що, за даними фахової літератури [5], вони є маркерними ензимами макрофагів типу M1 і M2 відповідно, різниця кількісної активності того чи іншого ензиму в досліджуваному матеріалі вказує на превалювання першого чи другого фенотипу макрофагів.

Поляризація за M2 фенотипом (регенераційний, пухлиноутворювальний тип) в перитонеальній рідині виявлена в 14 (58,3 %) жінок з ендометріозом, а в КГ – у 8 (28,6 %) пацієнток, різниця вірогідна ( $p = 0,03$ ). Відповідно, поляризація за M1 фенотипом в ОГ визначена у 10 (41,7 %) жінок, у КГ – у 20 (71,4 %).

При ЕХ макрофаги 2 фенотипу спричиняють поширення та проліферацію ендометріодних гетеротопій. Вони зумовлюють ураження очеревини шляхом ремоделювання екстрацелюлярного матриксу та внаслідок процесів неоваскуляризації, призводячи до розвитку та прогресування хвороби [17].

Отже, превалювання макрофагів M2 в перитонеальній рідині жінок з ендометріодною хворобою свідчить про роль саме цього типу макрофагів у патогенезі нозології та впливає на її виникнення.

Оцінили відповідність різних типів макрофагів і ступенів тяжкості ендометріодної хвороби для визначення впливу фенотипу макрофагів на погіршення стадії захворювання.

Ступені тяжкості ендометріозу в жінок із M2 типом макрофагів у перитонеальній рідині ( $n = 14$ , 100 %): перший і другий не виявлені, 3 ступінь – 8 (57,1 %) пацієнток, 4 – 6 (42,9 %) осіб.

У жінок ОГ із типом поляризації макрофагів M1 у перитонеальній рідині ( $n = 10$ , 100 %) ступені тяжкості ендометріозу: 1 – в 1 (10 %) пацієнтки, 3 ступінь – у 9 (90 %), другий і четвертий ступені не виявили.

Отже, наявність макрофагів M2 типу поляризації в перитонеальній рідині в жінок з ендометріозом впливає на прогресування хвороби, а саме на розвиток 4 ступеня тяжкості (рис. 2).

Зробили висновок, що M2 в перитонеальній рідині в патогенезі ендометріозу відіграє істотнішу роль, ніж

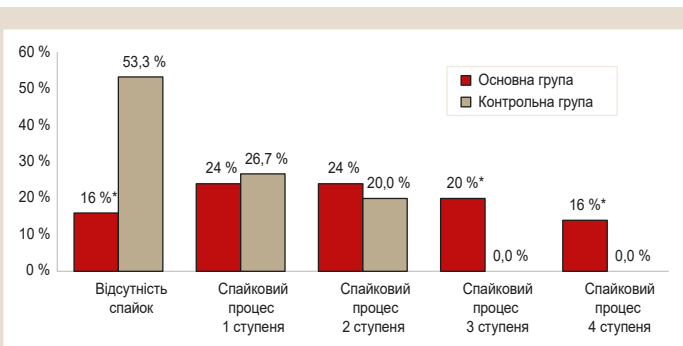


Рис. 1. Структура груп дослідження за ступенем тяжкості спайкового процесу органів малого таза.

\*:  $p \leq 0,05$  при порівнянні показників груп дослідження.

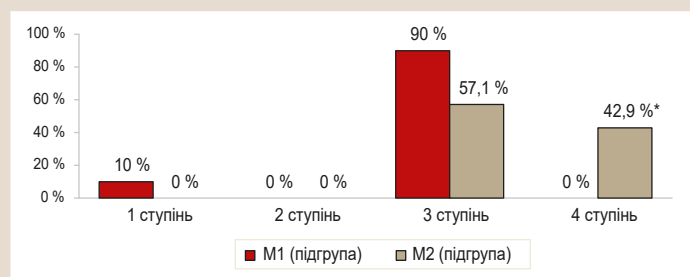


Рис. 2. Відсоткове співвідношення типів макрофагів у M1/M2 підгрупах залежно від ступеня тяжкості ендометріозу.

\*:  $p \leq 0,05$  при порівнянні показників груп дослідження.

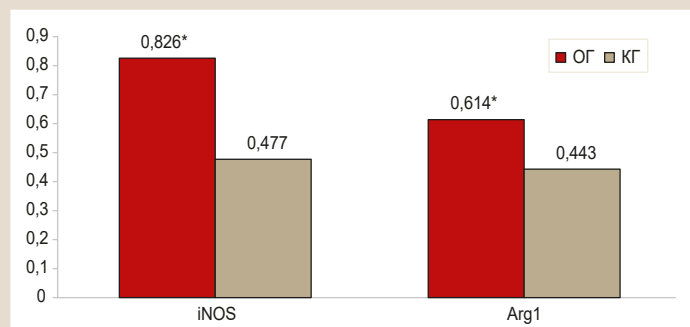


Рис. 3. Рівень iNOS та Arg1 у перитонеальній рідині жінок основної та контрольної груп.

\*:  $p \leq 0,05$  при порівнянні показників груп дослідження.

M1, не тільки призводячи до розвитку ЕХ, а ще й до її прогресування.

Оцінювали також кількісну активність маркерних ензимів макрофагів iNOS та Arg1 у перитонеальній рідині жінок із груп дослідження: в ОГ –  $n = 24$ , у КГ –  $n = 28$ .

Виявили, що в жінок з ендометріодною хворобою вірогідно більша кількісна активність iNOS у перитонеальній рідині: в ОГ вона становила  $0,826 \pm 0,683$  (95 % ДІ  $0,538$ – $1,115$ ), що в 1,73 раза більше, ніж у КГ  $0,477 \pm 0,235$  (95 % ДІ  $0,386$ – $0,569$ ,  $p = 0,02$ ).

Активність аргінази 1 у перитонеальній рідині також статистично вірогідно відрізнялася у групах дослідження: в ОГ –  $0,614 \pm 0,334$ , в КГ –  $0,443 \pm 0,345$  (U-критерій Манна-Вітні – 226,  $p = 0,04$ ) (рис. 3).

Враховуючи сучасні відомості щодо макрофагів M1 і M2 у структурі ендометрія та матки як органа

репродуктивної системи, що може бути залучений у процес розвитку ЕХ, до оперативного втручання та після підписання інформованої згоди пацієнткам виконували Пайпель-біопсію ендометрія в першу фазу менструального циклу (в ОГ –  $n = 24$ , у КГ –  $n = 27$ ).

Під час визначення типу макрофагів в ендометрії жінок із груп дослідження вірогідну різницю не виявили: в ОГ М2 превалювали у 4 (16,7 %), у КГ – у 6 (22,2 %) пацієток ( $p > 0,05$ ). Але оцінка кількісної активності iNOS в ендометрії жінок ОГ у 1,77 раза вища, ніж у КГ, становлячи  $1,74 \pm 1,36$  проти  $0,98 \pm 0,57$  відповідно (U-критерій Манна-Вітні – 217,  $p = 0,04$ ).

Оцінюючи кількісну активність Arg1 в ендометрії жінок з ЕХ та без неї, не встановили статистично значущі відмінності: кількісна активність в ОГ становила  $0,414 \pm 0,245$ , в КГ –  $0,576 \pm 0,514$  (U-критерій Манна-Вітні – 299,  $p = 0,64$ ).

## Обговорення

Ендометріоз – захворювання, що має хронічний асептичний компонент запалення [18]. Спайковий процес є одним із проявів такого хронічного запалення, що підтверджено в нашому дослідженні. У жінок з ендометрією хворобою значно частіше діагностують спайковий процес органів малого таза – 84,0 % проти 46,7 %, а також визначають відмінності за ступенями його тяжкості. Так, 3 і 4 ступені тяжкості вірогідно частіше визначали при ендометрії хвороби. На цей факт треба зважати під час планування оперативного лікування пацієток.

Питання щодо патогенетичних ланок ендометрії хвороби залишається відкритим. Вважають, що ендометріоз – хвороба макрофагів [18], але дискусійним є аспект превалювання конкретного типу макрофагів [5]. Це потрібно для розуміння діагностики та лікування ЕХ.

Дослідження, що здійснили, показало: при ендометрії в більшості жінок у перитонеальній рідині порівняно з групою контролю превалює саме М2, який спричиняє розвиток цієї патології – 58,3 % проти 28,6 % відповідно. Аналогічні дані отримали автори дослідження [19]. Варто наголосити, що утворення нових судин за участю макрофагів, а саме М2, – аспект, який зумовлює прогресування та проліферативні процеси в різноманітних пухлинах [5].

Під час дослідження з'ясували, що саме М2 частіше виявляють у жінок із 4 ступенем тяжкості ендометрії хвороби. Це може вказувати на провідну роль цього типу макрофагів у патогенезі тяжкості перебігу ендометріозу.

Враховуючи, що маркерними ензимами макрофагів є iNOS (M1) і Arg1 (M2), особливий інтерес викликало кількісне оцінювання їхньої активності. Відомо, що ЕХ класифікована як пухлиноподібна патологія [20], а підвищення iNOS спостерігають при онкологічних захворюваннях яєчників, молочної залози, простати та інших органів репродуктивної системи [21].

Під час нашого дослідження виявили вірогідне превалювання середнього значення активності iNOS і в перитонеальній рідині, й ендометрії жінок ОГ порівняно з пацієнтками КГ (в 1,73 і 1,77 раза відповідно).

Підвищення цих показників підтверджено іншими дослідженнями [22].

Збільшення середнього значення активності iNOS у досліджуваних субстратах при ЕХ може бути зумовлене тим, що iNOS залучена у процеси інвазії та проліферації клітин ендометрія, а її підвищена експресія впливає на ангиогенез і спричиняє уникнення від апоптозу клітин [23].

Підвищене середнє значення активності iNOS у перитонеальній рідині в ОГ можна пояснити наявністю спайкового процесу 3 і 4 ступенів тяжкості.

У разі розвитку спайкового процесу спостерігають посилення експресії iNOS у місці його розвитку, але джерелом збільшеної експресії iNOS є не макрофаги, а ендотеліальні клітини та гладкі міоцити [24].

Отже, в нашому дослідженні збільшення активності аргінази 1 в жінок з ендометріозом є об'єктивнішим показником для визначення типу поляризації макрофагів у кожному випадку.

## Висновки

1. У жінок з ендометрією хворобою частіше діагностують спайковий процес органів малого таза (84,0 % проти 46,7 %) та визначають відмінності за ступенями тяжкості спайкового процесу, зокрема 3 і 4.

2. Виявили вірогідну різницю за превалюванням макрофагів М2 фенотипу в перитонеальній рідині жінок з ендометріозом – 58,3 % проти 28,6 % ( $p = 0,03$ ).

3. На тяжкість перебігу ендометрії хвороби впливає саме М2 фенотип макрофагів, особливо на пізніх етапах перебігу.

4. Рівень iNOS у перитонеальній рідині й ендометрії жінок з ендометріозом вірогідно вищий – в 1,73 і 1,77 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з показниками жінок без ознак ендометрії хвороби.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення різних аспектів патогенезу ендометрії хвороби для розширення діагностичних і лікувальних можливостей для цієї патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 26.05.2021

## Відомості про авторів:

Орлова Ю. А., аспірантка каф. акушерства і гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0001-8839-1840](https://orcid.org/0000-0001-8839-1840)

Громова А. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-7396-7023](https://orcid.org/0000-0002-7396-7023)

Акімов О. Є., д-р філософії, викладач каф. патофізіології, Полтавський державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-4958-3695](https://orcid.org/0000-0002-4958-3695)

Кетова О. М., канд. мед. наук, асистентка каф. акушерства і гінекології № 1, Полтавський державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-9538-0784](https://orcid.org/0000-0002-9538-0784)

**Information about authors:**

Orlova Yu. A., MD, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Poltava State Medical University, Ukraine.

Hromova A. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Poltava State Medical University, Ukraine.

Akimov O. Ye., MD, PhD, Lecturer of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Ukraine.

Ketova O. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Poltava State Medical University, Ukraine.

**Сведения об авторах:**

Орлова Ю. А., аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1, Полтавский государственный медицинский университет, Украина.

Громова А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии № 1, Полтавский государственный медицинский университет, Украина.

Акимов О. Е., д-р философии, преподаватель каф. патофизиологии, Полтавский государственный медицинский университет, Украина.

Кетова Е. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии № 1, Полтавский государственный медицинский университет, Украина.

**Список літератури**

- [1] Иммуногистохимические особенности эндометриоза у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоза / Е. Ю. Пшеничнюк, А. В. Асатурова, Л. В. Адамьян, Н. В. Зайцев. *Акушерство и гинекология*. 2018. № 3. С. 84-95. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.84-95>
- [2] Баранов В. С. Эндометриоз как проблема системной генетики. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Т. 62. № 1. С. 71-78. <https://doi.org/10.17816/JOWD62171-78>
- [3] Wang Y., Nicholes K., Shih I. M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020. Vol. 15. P. 71-95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>
- [4] Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести / Д. И. Соколов и др. *Медицинская иммунология*. 2007. Т. 9. № 1. С. 85-90. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-1-85-90>
- [5] Macrophage and nerve interaction in endometriosis / J. Wu et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2017. Vol. 14. Issue 1. P. 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0828-3>
- [6] Монастырская Е. А., Лямина С. В., Малышев И. Ю. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез*. 2008. Т. 6. № 4. С. 31-39.
- [7] Пономаренко И. В., Конева О. А., Алтухова О. Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиника эндометриоза. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016. № 19. С. 11-16.
- [8] Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis / S. Podgaec et al. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010. Vol. 56. Issue 1. P. 92-98. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000100022>
- [9] Pro-inflammatory response ensured by LPS and Pam3CSK4 in RAW 264.7 cells did not improve a fungistatic effect on *Cryptococcus gattii* infection / G. Y. de Campos et al. *PeerJ*. 2020. Vol. 8. P. e10295. <https://doi.org/10.7717/peerj.10295>
- [10] Functional role of iNOS-Rac2 interaction in neutrophil extracellular traps (NETs) induced cytotoxicity in sepsis / S. Kumar et al. *Clinica Chimica Acta*. 2021. Vol. 513. P. 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.12.004>
- [11] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі : наказ МОЗ України від 06.04.2016 № 319. URL : <https://www.dec.gov.ua/mtd/genitalnyj-ndometriozi/>
- [12] Yelins'ka A. M., Akimov O. Ye., Kostenko V. O. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2019. Vol. 91. Issue 1. P. 80-85. <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
- [13] Akimov O. Ye., Kostenko V. O. Role of NF-κB transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020. Vol. 61. P. 126535. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126535>

- [14] Akimov O. Ye., Kostenko V. O. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2016. Vol. 88. Issue 6. P. 70-75. <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>
- [15] Спаечная болезнь органов малого таза: современные возможности профилактики / И. С. Захаров и др. *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. № 6. С. 71-73. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2016.6.71-73](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.6.71-73)
- [16] Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma / Working group of ESGE et al. *Human Reproduction Open*. 2017. Vol. 2017. Issue 4. P. hox016. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox016>
- [17] IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis / J. E. Miller et al. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 108. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00108>
- [18] Early Endometriosis in Females Is Directed by Immune-Mediated Estrogen Receptor α and IL-6 Cross-Talk / K. A. Burns et al. *Endocrinology*. 2018. Vol. 159. Issue 1. P. 103-118. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00562>
- [19] Endometriosis Patients Show an Increased M2 Response in the Peritoneal CD14<sup>low</sup>/CD68<sup>low</sup> Macrophage Subpopulation Coupled with an Increase in the T-helper 2 and T-regulatory Cells / Q. J. Hudson et al. *Reproductive Sciences*. 2020. Vol. 27. Issue 10. P. 1920-1931. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00211-9>
- [20] Серомуцинозные опухоли яичников и эндометриоз у женщин репродуктивного возраста / М. В. Шамакова и др. *Акушерство и гинекология*. 2018. № 7. С. 84-91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.84-91>
- [21] Kielbik M., Szulc-Kielbik I., Klink M. The Potential Role of iNOS in Ovarian Cancer Progression and Chemoresistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 7. P. 1751. <https://doi.org/10.3390/ijms20071751>
- [22] Increased Expression of Pattern Recognition Receptors and Nitric Oxide Synthase in Patients with Endometriosis / S. G. Yeo et al. *International Journal of Medical Sciences*. 2013. Vol. 10. Issue 9. P. 1199-1208. <https://doi.org/10.7150/ijms.5169>
- [23] The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF-κB/iNOS / J. Yu, L. H. Chen, B. Zhang, Q. M. Zheng. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019. Vol. 23. Issue 10. P. 4073-4080. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201905\\_17908](https://doi.org/10.26355/eurrev_201905_17908)
- [24] Viable cryopreserved umbilical tissue (vCUT) reduces post-operative adhesions in a rabbit abdominal adhesion model / S. Dhall et al. *Bioactive Materials*. 2018. Vol. 4. Issue 1. P. 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.09.002>

**References**

- [1] Pshenichnyuk, E. Yu., Asaturova, A. V., Adamyan, L. V., & Zaitsev, N. V. (2018). Immunogistokhimicheskie osobennosti eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriya u patsientok s retsdiviruyushchim techeniem endometrioidnykh kist yaichnikov [Immunohistochemical features of eutopic and ectopic endometrium in patients with recurrent ovarian endometrioid cysts]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (3), 84-95. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.84-95> [in Russian].
- [2] Baranov, V. S. (2013). Endometriozi kak problema sistemnoi genetiky [Endometriosis as systemic genetic problem]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 62(1), 71-78. <https://doi.org/10.17816/JOWD62171-78> [in Russian].
- [3] Wang, Y., Nicholes, K., & Shih, I. M. (2020). The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15, 71-95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>
- [4] Sokolov, D. I., Kondratjeva, P. G., Jarmolinskaja, M. I., Kramareva, N. L., Seljutin, A. V., Rulev, V. V., Niauri, D. A. & Selkov, S. A. (2014). Soderzhanie khemokinov i tsitokinov v peritoneal'noi zhidkosti bol'nykh naruzhnykh genital'nym endometrioziom razlichnoi stepeni tyazhesti [Contents of chemokines and cytokines in peritoneal fluid from the patients with endometriosis of various severity]. *Meditsinskaya immunologiya*, 9(1), 85-90. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-1-85-90> [in Russian].
- [5] Wu, J., Xie, H., Yao, S., & Liang, Y. (2017). Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), Article 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0828-3>
- [6] Monastyrskaya, E. A., Lyamina, S. V., & Malyshev, I. Yu. (2008). M1 i M2 fenotipy aktivirovannykh makrofagov i ikh rol' v immunnom otvete i patologii [M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology]. *Patogenez*, 6(4), 31-39. [in Russian].
- [7] Ponomarenko, I. V., Koneva, O. A., & Altukhova, O. B. (2016). Molekulyarnye osnovy etiopatogeneza i kliniki endometrioza [Molecular basis of pathogenesis and clinical endometriosis]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, (19), 11-16. [in Russian].
- [8] Podgaec, S., Dias Junior, J. A., Chapron, C., Oliveira, R. M., Baracat, E. C., & Abrão, M. S. (2010). Th1 and Th2 immune responses

- related to pelvic endometriosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56(1), 92-98. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000100022>
- [9] de Campos, G. Y., Oliveira, R. A., Oliveira-Brito, P., Roque-Barreira, M. C., & da Silva, T. A. (2020). Pro-inflammatory response ensured by LPS and Pam3CSK4 in RAW 264.7 cells did not improve a fungistatic effect on *Cryptococcus gattii* infection. *PeerJ*, 8, Article e10295. <https://doi.org/10.7717/peerj.10295>
- [10] Kumar, S., Gupta, E., Gupta, N., Kaushik, S., Srivastava, V. K., Kumar, S., Mehta, S., & Jyoti, A. (2021). Functional role of iNOS-Rac2 interaction in neutrophil extracellular traps (NETs) induced cytotoxicity in sepsis. *Clinica Chimica Acta*, 513, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.12.004>
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (2006, April 06). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry henitalnomu endometriozii [On Approval and implementation of the medical and technological documents on standardizing the management of genital endometriosis (No. 319)]. <https://www.dec.gov.ua/mtd/genitalnyj-endometrioz/>
- [12] Yelins'ka, A. M., Akimov, O. Ye., & Kostenko, V. O. (2019). Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 91(1), 80-85. <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
- [13] Akimov, O. Ye., & Kostenko, V. O. (2020). Role of NF- $\kappa$ B transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 61, Article 126535. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126535>
- [14] Akimov, O. Ye., & Kostenko, V. O. (2016). Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 88(6), 70-75. <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>
- [15] Zakharov, I. S., Ushakova, G. A., Demianova, T. N., Bolotova, S. N., Fetischeva, L. E., Petrich, L. N. & Dodonova, G. H. (2016). Spaechnaya bolezn' organov malogo taza: sovremennye vozmozhnosti profilaktiki [Adhesive disease of the pelvic organs: modern prevention opportunities]. *Consilium Medicum*, 18(6), 71-73. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2016.6.71-73](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.6.71-73) [in Russian].
- [16] Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan, E., Becker, C. M., Feki, A., Grimbizis, G. F., Hummelshoj, L., Keckstein, J., Nisolle, M., Tanos, V., Ulrich, U. A., Vermeulen, N., & De Wilde, R. L. (2017). Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. *Human Reproduction Open*, 2017(4), Article hox016. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox016>
- [17] Miller, J. E., Ahn, S. H., Marks, R. M., Monsanto, S. P., Fazleabas, A. T., Koti, M., & Tayade, C. (2020). IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 108. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00108>
- [18] Burns, K. A., Thomas, S. Y., Hamilton, K. J., Young, S. L., Cook, D. N., & Korach, K. S. (2018). Early Endometriosis in Females Is Directed by Immune-Mediated Estrogen Receptor  $\alpha$  and IL-6 Cross-Talk. *Endocrinology*, 159(1), 103-118. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00562>
- [19] Hudson, Q. J., Ashjaei, K., Perricos, A., Kuessel, L., Husslein, H., Wenzl, R., & Yotova, I. (2020). Endometriosis Patients Show an Increased M2 Response in the Peritoneal CD<sup>14</sup><sup>low</sup>/CD68<sup>low</sup> Macrophage Subpopulation Coupled with an Increase in the T-helper 2 and T-regulatory Cells. *Reproductive Sciences*, 27(10), 1920-1931. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00211-9>
- [20] Shamarakova, M. V., Adamyan, L. V., Asaturova, A. V., Ezhova, L. S., Zaitsev, N. V., Yurova, M. V., & Martirosyan, Ya. O. (2018). Seromutsinoznye opukholi yaichnikov i endometrioz u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Seromucinous ovarian tumors and endometriosis in reproductive-aged women]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (7), 84-91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.84-91> [in Russian].
- [21] Kielbik, M., Szulc-Kielbik, I., & Klink, M. (2019). The Potential Role of iNOS in Ovarian Cancer Progression and Chemoresistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), Article 1751. <https://doi.org/10.3390/ijms20071751>
- [22] Yeo, S. G., Won, Y. S., Lee, H. Y., Kim, Y. I., Lee, J. W., & Park, D. C. (2013). Increased Expression of Pattern Recognition Receptors and Nitric Oxide Synthase in Patients with Endometriosis. *International Journal of Medical Sciences*, 10(9), 1199-1208. <https://doi.org/10.7150/ijms.5169>
- [23] Yu, J., Chen, L. H., Zhang, B., & Zheng, Q. M. (2019). The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF- $\kappa$ B/iNOS. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(10), 4073-4080. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201905\\_17908](https://doi.org/10.26355/eurrev_201905_17908)
- [24] Dhall, S., Coksaygan, T., Hoffman, T., Moorman, M., Lerch, A., Kuang, J. Q., Sathyamoorthy, M., & Danilkovitch, A. (2018). Viable cryopreserved umbilical tissue (vCUT) reduces post-operative adhesions in a rabbit abdominal adhesion model. *Bioactive Materials*, 4(1), 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.09.002>

# LncRNA SRA gene polymorphisms and risk of gynecological pathology development among Ukrainian women with proliferative type of benign breast disease without atypia

I. M. Lukavenko<sup>ID</sup>\*<sup>B,C</sup>, A. V. Kolnoguz<sup>ID</sup><sup>C,D</sup>, V. Yu. Harbuzova<sup>ID</sup><sup>A,E</sup>, O. V. Ataman<sup>ID</sup><sup>F</sup>

Medical Institute of Sumy State 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

Benign breast disease is a group of all noncancerous mammary lesions with a risk of breast cancer (BC) development. BC is the most common cancer in the world; therefore, it is necessary to find new biomarkers and targets for early diagnosis, treatment, prediction of prognosis and survival. Long non-coding RNA SRA could play this role, thus further studies of its impact on the precancerous lesion pathogenesis are needed.

**The aim.** To analyze the association between *SRA1* rs801460 and rs10463297 SNPs and the occurrence of gynecological pathology among Ukrainian women with the proliferative type of benign breast disease without atypia.

**Materials and methods.** This study included 115 patients with proliferative type of benign breast disease without atypia: 55 – with gynecological pathology and 60 – without it. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) was used for polymorphism genotyping.

Hematoxylin and eosin, toluidine blue and van Gieson's picrofuchsin methods were applied for staining of sections. Statistical analysis was carried out using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, version 25.0, Chicago, IL, USA).

**Results.** Significant differences were found in the rs10463297 frequency of alleles ( $P = 0.032$ ), but not in the rs801460 ( $P > 0.05$ ), in groups with and without gynecological pathology, while the distribution of both single nucleotide polymorphism (SNPs) genotypes was similar between these groups ( $P > 0.05$ ). Statistically significant association was detected between *SRA1* rs10463297 polymorphism and gynecological pathology occurrence in both dominant ( $P_a = 0.023$ ;  $OR_a = 2.638$ , 95 % CI = 1.145–6.076) and additive ( $P_a = 0.034$ ;  $OR_a = 2.489$ , 95 % CI = 1.069–5.794) models of inheritance.

No association was found between *SRA1* rs801460 SNP and gynecological pathology development among Ukrainian women with proliferative type of benign breast disease without atypia ( $P > 0.05$ ).

**Conclusions.** It was revealed that *SRA1* rs10463297 TT carriers had 2.6 times higher risk of gynecological pathology development than C allele carriers and 2.48 times than TC carriers.

## Key words:

breast disease, lncRNA, SRA, single nucleotide polymorphism.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 651-655

## \*E-mail:

i.lukavenko@  
med.sumdu.edu.ua

## Поліморфізми гена днРНК SRA та ризик виникнення гінекологічної патології серед українських жінок із проліферативним типом доброякісної дисплазії молочної залози без атипії

I. М. Лукавенко, А. В. Колногуз, В. Ю. Гарбузова, О. В. Атаман

Доброякісна дисплазія молочної залози – це група всіх доброякісних захворювань із ризиком розвитку раку молочної залози (РМЗ). РМЗ – найбільш поширене онкологічне захворювання у світі, тому важливо знайти нові біомаркери та мішені для ранньої діагностики, лікування, визначення прогнозу та виживання. Довга некодувальна РНК SRA може відіграти цю роль, а отже необхідні далі дослідження її впливу на патогенез передракових уражень.

**Мета роботи** – проаналізувати зв'язок між rs801460 та rs10463297 поліморфізмами та виникненням гінекологічної патології серед українських жінок із проліферативним типом доброякісної дисплазії молочної залози без атипії.

**Матеріали та методи.** У дослідження ввійшли 115 пацієнок із проліферативним типом доброякісної дисплазії молочної залози без атипії: 55 – із гінекологічною патологією та 60 – без неї. Полімеразна ланцюгова реакція з аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) використана для генотипування поліморфізмів.

Для фарбування зрізів застосовували гематоксилін, еозин, толуїдиновий синій і пікрофуксин за ван Гізоном. Статистичний аналіз здійснили з використанням програми для статистичного опрацювання даних SPSS 25.0.

**Результати.** Встановили суттєві відмінності в частоті алелей rs10463297-поліморфізму ( $p = 0,032$ ), але не rs801460 ( $p > 0,05$ ) у групах із гінекологічною патологією та без неї. Водночас розподіл генотипів обох поліморфізмів статистично не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Суттєвий зв'язок виявили між *SRA1* rs10463297-поліморфізмом та виникненням гінекологічної патології в домінантній ( $p_a = 0,023$ ;  $OR_a = 2,638$ , 95 % CI = 1,145–6,076) та адитивній ( $p_a = 0,034$ ;  $OR_a = 2,489$ , 95 % CI = 1,069–5,794) моделях.

Не встановлено зв'язку між *SRA1* rs801460-поліморфізмом та розвитком цієї патології ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Виявлено, що носії *SRA1* rs10463297 TT-генотипу мають у 2,6 раза вищий ризик розвитку гінекологічної патології, ніж носії С-алеля, та у 2,48 раза – ніж ТС-гетерозиготи.

## Ключові слова:

доброякісна дисплазія молочної залози, днРНК, SRA, однонуклеотидний поліморфізм.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 651-655

**Ключевые слова:**  
доброкачественная  
дисплазия  
молочной железы,  
днРНК, SRA,  
однонуклеотидный  
полиморфизм.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 651-655

## Полиморфизмы гена днРНК SRA и риск развития гинекологической патологии среди украинских женщин с пролиферативным типом доброкачественной дисплазии молочной железы без атипии

И. М. Лукавенко, А. В. Колногуз, В. Ю. Гарбузова, А. В. Атаман

Доброкачественная дисплазия молочной железы – это группа всех доброкачественных заболеваний с риском развития рака молочной железы (РМЖ). РМЖ – самое распространённое онкологическое заболевание в мире, поэтому важно найти новые биомаркеры и мишени для ранней диагностики, лечения, определения прогноза и выживаемости. Длинная некодирующая РНК SRA может исполнить эту роль, следовательно нужны дальнейшие исследования её влияния на патогенез предракковых поражений.

**Цель работы** – проанализировать связь между rs801460 и rs10463197 полиморфизмами и возникновением гинекологической патологии среди украинских женщин с пролиферативным типом доброкачественной дисплазии молочной железы без атипии.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 115 пациенток с пролиферативным типом доброкачественной дисплазии молочной железы без атипии: 55 – с гинекологической патологией и 60 – без нее. Полимеразная цепная реакция с анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP) использована для генотипирования полиморфизмов. Для окраски срезов использовали гематоксилин и эозин, толуидиновый синий и пикрофуксин по ван Гизону. Статистический анализ проведен с использованием программы для статистической обработки данных SPSS 25.0.

**Результаты.** Установлены существенные различия в частоте аллелей rs10463297-полиморфизма ( $p = 0,032$ ), но не rs801460 ( $p > 0,05$ ) в группах с гинекологической патологией и без нее. В то время как распределение генотипов обоих полиморфизмов статистически не различалось ( $p > 0,05$ ).

Существенная связь обнаружена между SRA1 rs10463297-полиморфизмом и возникновением гинекологической патологии в доминантной ( $p_a = 0,023$ ;  $OR_a = 2,638$ , 95 % CI = 1,145–6,076) и аддитивной ( $p_a = 0,034$ ;  $OR_a = 2,489$ , 95 % CI = 1,069–5,794) моделях. Не установлена связь между SRA1 rs801460-полиморфизмом и развитием данной патологии ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Выявлено, что носители SRA1 rs10463297 ТТ-генотипа имеют в 2,6 раз выше риск развития гинекологической патологии, чем носители С-аллеля, и в 2,48 раз – чем ТС-гетерозиготы.

Since the large-scale genomic projects FANTOM and ENCODE revealed that only 2 % of the human genome is protein-coding and the genome products are predominantly transcribed into non-coding RNAs (ncRNA), a lot of scientists began their efforts to create a catalogue of these RNAs [1,2]. Long non-coding RNAs (lncRNA) were found to have more than 200 nucleotides in length, secondary and three-dimensional structures and regulate the target gene expression [3,4]. A lot of data on the involvement of dysregulated lncRNAs in the oncological processes were presented. Therefore, they can be used as biomarkers and targets to provide the cancer early diagnosis and treatment, predict the prognosis and survival [2,3].

In 1999, the steroid receptor RNA activator (SRA) lncRNA was characterized by Lanz et al. They revealed that SRA specifically transactivates steroid receptors and is encoded by the SRA1 gene [5,6]. A few years ago, they reported SRA overexpression in human tumors of steroid-responsive tissues and SRA-mediated stimulation of proliferation as well as apoptosis in SRA-transgenic mouse models [7].

There is no evidence of an association between any lncRNA and benign breast disease (BBD) development. Given the fact that SRA can coactivate ER $\alpha$ - and ER $\beta$ -receptors of the breast tissue and stimulate proliferation through the paracrine signaling, it can be assumed that SRA can be involved into the proliferative type of BBD pathogenesis [8,9]. In our previous paper, we defined the link between SRA1 rs801460 and rs10463197 single nucleotide polymorphisms (SNP) and proliferative type of BBD with atypia. We have established the positive association between SRA1 rs801460 SNP and this pathology development (not published).

### Aim

To analyze the association between SRA1 rs801460 and rs10463297 SNPs and the occurrence of gynecological pathology among Ukrainian women with the proliferative type of benign breast disease without atypia.

### Materials and methods

**Study population.** Whole venous blood of 115 Ukrainian females with proliferative type of BBD without atypia was used for the study. The study group included 55 subjects with gynecological pathology (mean age [ $\pm$ SD] 31.80  $\pm$  9.13) and the control group – 60 subjects without it (mean age 29.17  $\pm$  9.27). Gynecological pathology comprised all dyshormonal disorders of reproductive organs. Each patient with proliferative type of BBD was examined by a licensed surgeon (license AG No. 600519) on an outpatient basis and underwent surgical treatment at clinical sites of the Department of Surgery with a Course of Pediatric Surgery and Urology of Sumy Regional Oncology Center. All morphological samples were investigated at the Scientific Center of Pathomorphological Researches of Sumy State University. The Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research of Sumy State University performed molecular genetic testing.

The study involved solely individuals with genetic predisposition to the breast diseases, proliferative lesions without atypia and without nonproliferative lesions.

The study design corresponded to the current orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 from 23.09.2009 and No. 616 from 03.08.2012, the European Convention of Human Rights and Biomedicine, and the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles



for Medical Research Involving Human Subjects. Written informed consents were obtained from all participants.

**Genotyping.** DNA extraction was done from the whole venous blood of 115 BBD patients using the GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, USA). Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) was used for the *SRA1* rs801460 and rs10463297 genotyping. The PCR reaction mixture included 5  $\mu$ L of FastDigest Green Buffer (10X) (Thermo Scientific™, USA), 0.5  $\mu$ L dNTP Mix (10mM of each deoxynucleotide) (Thermo Scientific™, USA), 0.75U DreamTaq DNA Polymerase (5 U/ $\mu$ L) (Thermo Scientific™, USA), 0.1  $\mu$ L of each primer, 75–100 ng DNA, and bidistilled water added up to 25  $\mu$ L. The next sequences were used the specific primers: forward – 5'-GTC CAT TCT GTC TTC ACT TAG-3', reverse – 5'-GGT GGC TCT CCT CTA CTT-3' for rs10463297; 5'-TTT TTA GTA GAG ACA GGG TTT TGC C-3' and 5'-ACT CTA CGC CAG ACAATA TGC TAT G-3' for rs801460, respectively. Amplification was conducted using Thermocycler GeneAmp PCR System 2700 (Thermo Fisher Scientific, USA).

The reaction mixture for the restriction included 2U of restriction enzyme, 0.8  $\mu$ L of 10X Buffer R (Thermo Scientific™, USA) and bidistilled water added up to 2  $\mu$ L. The compound of amplification product (6  $\mu$ L) and reaction mixture (2  $\mu$ L) was incubated at 37°C for 20 hours. *NsiI* restriction enzyme (Thermo Fisher Scientific, USA) was used for *SRA1* rs801460 SNP. It cut the amplicon (178bp) into 155 bp and 23 bp fragments in the case of cytosine (C) to thymine (T) replacement at the -5749th position of the *SRA1* gene [10]. The *SRA1* rs10463297 SNP restriction analysis was carried out using *Eco47I* (Thermo Fisher Scientific, USA). The primary amplicon (483bp) was splitted into two fragments of 317 bp and 166 bp by *Eco47I* in case of T to C substitution at the -1440th position of the *SRA1* gene [10].

Horizontal electrophoresis (10 V/cm) in 2.5 % agarose gel with the ethidium bromide (10 mg/mL) addition was applied for restriction fragments separation with further visualization using ultraviolet transillumination.

**Histology.** The mammary tissue obtained was used for histology. It was fixed in 10 % phosphate buffered formalin for 48 hours and then embedded in paraffin. Paraffin series were sliced at a thickness of 8–10  $\mu$ m and incubated at 37 °C for 12 hours with the subsequent deparaffinization. Hematoxylin and eosin, toluidine blue or van Gieson's picrofuchsin were used for sections staining.

**Statistical analysis.** The informative samples were selected (115 cases) to find the possible association between *SRA1* rs801460 and rs10463297 SNPs and gynecological pathology development among patients with proliferative type of BBD without atypia. The statistical analysis was done using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, version 25.0, Chicago, IL, USA). The distribution for normality was verified according to the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were presented as the mean  $\pm$ SD; categorical variables – as absolute number and percentage value. Chi square ( $\chi^2$ ) test was used for the comparison of categorical variables. The mean values for two groups were compared using two-tailed Student's t-test, for three – ANOVA test with subsequent Bonferroni post hoc test. Logistic regression was used to

**Table 1.** General characteristics of the studied groups

Parameters, units	With gynecological pathology (n = 55)	Without gynecological pathology (n = 60)	P
Age, years	31.80 $\pm$ 9.13	29.17 $\pm$ 9.27	0.785
Weight, kg	59.91 $\pm$ 11.30	58.33 $\pm$ 8.99	0.281
Height, cm	166.53 $\pm$ 6.48	166.62 $\pm$ 7.15	0.913
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.57 $\pm$ 3.63	20.98 $\pm$ 2.63	0.097
Height of the glandular part of the breast, mm	14.80 $\pm$ 3.73	15.87 $\pm$ 4.42	0.446
Height of the fibroglandular part of the breast, mm	18.93 $\pm$ 4.33	19.78 $\pm$ 4.37	0.785
Age at menarche, years	13.42 $\pm$ 1.62	13.48 $\pm$ 1.38	0.217
Abortions, n (%)	24 (43.6)	18 (30.0)	0.129
Oral contraceptive intake, n (%)	16 (29.1)	8 (13.3)	0.038
Smokers, n (%)	19 (34.5)	18 (30.0)	0.602

Categorical variables were compared by  $\chi^2$  test, continuous variables – by t-test.

estimate the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI) for the four models of inheritance: dominant, recessive, over-dominant and additive. The adjustments for age, BMI, oral contraceptives intake, abortions and smoking were used for multivariable logistic regression. A P value < 0.05 was considered as significant.

## Results

The general characteristics of the study groups are shown in *Table 1*. The studied groups were matched by mean age, weight, height, BMI, height of the glandular and fibroglandular parts of the breast, age at menarche, abortions and smoking (P > 0.05). The significant difference was found only in oral contraceptives intake (P = 0.038).

*Table 2* contains the results of the *SRA1* rs801460 and rs10463297 alleles and genotype distribution. The frequency of *SRA1* rs10463297 alleles, but not genotypes (P = 0.052), in patients with gynecological pathology significantly differed from the group without it (P = 0.032), while the distribution of *SRA1* rs801460 alleles and genotypes was similar between these groups (P > 0.05).

The results of *SRA1* rs801460 and rs10463297 genotypic association with gynecological pathology development among women with proliferative type of BBD without atypia are presented in *Table 3*. Statistically significant association was found between *SRA1* rs10463297 polymorphism in both dominant (P<sub>c</sub> = 0.024; OR<sub>c</sub> = 2.437, 95 % CI = 1.127–5.271) and additive (P<sub>c</sub> = 0.040; OR<sub>c</sub> = 2.277, 95 % CI = 1.037–4.998) inheritance models, as well as after adjustment for age, body mass index, abortions, oral contraceptive intake and smoking (dominant (P<sub>a</sub> = 0.023; OR<sub>a</sub> = 2.638, 95 % CI = 1.145–6.076), additive (P<sub>a</sub> = 0.034; OR<sub>a</sub> = 2.489, 95 % CI = 1.069–5.794) models). There was no association between rs801460 and gynecological pathology occurrence (P > 0.05).

## Discussion

BBD is a group of all noncancerous mammary lesions. It is classified into nonproliferative type, proliferative type with and without atypia. The latter two have a high risk of breast cancer (BC) development [11]. BC is the most common cancer in the world; therefore, it is very important

**Table 2.** Distributions of genotypes and alleles in compared groups

Gene	SNP		With gynecological pathology		Without gynecological pathology		$\chi^2$	P	
			n	%	n	%			
SRA1	rs801460	Genotypes							
		CC	15	27.3	24	40.0	2.731	0.255	
		CT	34	61.8	28	46.7			
		TT	6	10.9	8	13.3			
		Alleles							
		C	64	58.2	76	63.3	0.639	0.424	
	T	46	41.8	44	36.7				
	rs10463297	Genotypes							
		TT	16	29.1	30	50.0	5.921	0.052	
		TC	34	61.8	28	46.7			
CC		5	9.1	2	3.3				
Alleles									
T		66	60.0	88	73.3	4.612	0.032		
C	44	40.0	32	26.7					

SNP: single nucleotide polymorphism; categorical variables were compared by  $\chi^2$  test

**Table 3.** Analysis of SRA1 rs801460 and rs10463297 genotypic association with gynecological pathology development among women with proliferative type of BBD without atypia

SNP	Model	P <sub>c</sub>	OR <sub>c</sub> (95 % CI)	P <sub>a</sub>	OR <sub>a</sub> (95 % CI)
rs801460	Dominant	0.152	1.778 (0.809–3.904)	0.093	2.088 (0.884–4.928)
	Recessive	0.692	0.796 (0.258–2.459)	0.782	0.843 (0.253–2.811)
	Over-dominant	0.105	1.850 (0.880–3.893)	0.081	2.012 (0.917–4.417)
	Additive <sup>1</sup>	0.111	1.943 (0.859–4.395)	0.073	2.237 (0.927–5.399)
		0.773	1.200 (0.347–4.145)	0.590	1.450 (0.376–5.598)
rs10463297	Dominant	0.024	2.437 (1.127–5.271)	0.023	2.638 (1.145–6.076)
	Recessive	0.215	2.900 (0.539–15.605)	0.234	2.923 (0.500–17.093)
	Over-dominant	0.105	1.850 (0.880–3.893)	0.102	1.919 (0.878–4.192)
	Additive <sup>1</sup>	0.040	2.277 (1.037–4.998)	0.034	2.489 (1.069–5.794)
		0.083	4.687 (0.816–26.934)	0.076	5.417 (0.838–35.002)

SNP: single nucleotide polymorphism; CI: confidence interval; P<sub>c</sub>: crude P value; OR<sub>c</sub>: crude odds ratio; P<sub>a</sub>: P value adjusted for age, body mass index, abortions, oral contraceptive intake and smoking; OR<sub>a</sub>: adjusted odds ratio. <sup>1</sup>Upper row in the additive inheritance model – comparison between Aa and AA genotypes; lower row – between aa and AA genotypes.

to find new biomarkers and targets for early diagnosis, treatment, prediction of prognosis and survival [12,13]. In our previous paper, we found the positive link between SRA1 rs801460 SNP and proliferative type of BBD with atypia development (not published). This paper considered the association between SRA1 rs801460 and rs10463297 polymorphisms and the occurrence of gynecological pathology among women with the proliferative type of BBD without atypia.

A few papers reported on the SRA1 polymorphisms. Rui Yan et al. studied the association between SRA1 rs801460 and rs10463297 SNPs and BC development. They found that rs10463297 TC genotype increased BC risk compared to the CC genotype. However, they did not reveal a significant link between SRA1 rs801460 SNP and BC development [14]. At the same time, Jifan Tan et al. disclosed that the SRA1 rs10463297 polymorphism was associated with polycystic ovary syndrome susceptibility [15].

Our results have shown significant differences in the rs10463297 frequency of alleles in groups with and without gynecological pathology. Statistically significant association has been found between SRA1 rs10463297 polymorphism and gynecological pathology occurrence in dominant and additive inheritance models. Consequently,

TT-carriers had 2.6 times higher risk of gynecological pathology development than C-allele carriers; at the same time, they had 2.48 times higher risk of gynecological pathology occurrence than TC genotype carriers.

## Conclusions

1. The frequency of SRA1 rs10463297 alleles in patients with gynecological pathology is significantly different from the group without it (P = 0.032).

2. Statistically significant association between SRA1 rs10463297 polymorphism and gynecological pathology occurrence in both dominant and additive models of inheritance (P > 0.05) has been found.

3. No association has been detected between SRA1 rs801460 SNP and gynecological pathology development (P > 0.05).

4. SRA1 rs10463297 TT carriers have 2.6 times higher risk of gynecological pathology development than C allele carriers and 2.48 times compared with TC carriers.

**Prospects for future research.** Further studies are necessary to expand the comparison groups and confirm results. Moreover, the association analysis between other SRA1 SNPs and proliferative type of BBD development are needed for better understanding the lncRNA SRA role in BBD.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.04.2021  
Після доопрацювання / Revised: 27.05.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2021

## Information about authors:

Lukavenko I. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology, Sumy State University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4789-215X](https://orcid.org/0000-0003-4789-215X)

Kolnuguz A. V., medical student, Sumy State University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-3964-0414](https://orcid.org/0000-0002-3964-0414)

Harbuzova V. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Sumy State University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7183-6997](https://orcid.org/0000-0001-7183-6997)

Ataman O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Sumy State University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1941-740X](https://orcid.org/0000-0002-1941-740X)

## Відомості про авторів:

Лукавенко І. М., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії, травматології, ортопедії та фізіотрії, Сумський державний університет, Україна.

Колногуз А. В., студентка, Медичний інститут, Сумський державний університет, Україна.

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор каф. фізіології і патології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Україна.

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіології і патології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Лукавенко И. М., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии, травматологии, ортопедии и физиотрии, Сумский государственный университет, Украина.

Колногуз А. В., студентка, Медицинский институт, Сумский государственный университет, Украина.





Гарбузова В. Ю., д-р биол. наук, профессор каф. физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, Украина.

Атаман А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, Украина.

## References

- [1] Djebali, S., Davis, C. A., Merkel, A., Dobin, A., Lassmann, T., Mortazavi, A., Tanzer, A., Lagarde, J., Lin, W., Schlesinger, F., Xue, C., Marinov, G. K., Khatun, J., Williams, B. A., Zaleski, C., Rozowsky, J., Röder, M., Kokocinski, F., Abdelhamid, R. F., Alioto, T., ... Gingeras, T. R. (2012). Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 489(7414), 101-108. <https://doi.org/10.1038/nature11233>
- [2] Sanchez Calle, A., Kawamura, Y., Yamamoto, Y., Takeshita, F., & Ochiya, T. (2018). Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. *Cancer Science*, 109(7), 2093-2100. <https://doi.org/10.1111/cas.13642>
- [3] Chi, Y., Wang, D., Wang, J., Yu, W., & Yang, J. (2019). Long Non-Coding RNA in the Pathogenesis of Cancers. *Cells*, 8(9), Article 1015. <https://doi.org/10.3390/cells8091015>
- [4] Anastasiadou, E., Jacob, L. S., & Slack, F. J. (2018). Non-coding RNA networks in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 18(1), 5-18. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.99>
- [5] Lanz, R. B., McKenna, N. J., Onate, S. A., Albrecht, U., Wong, J., Tsai, S. Y., Tsai, M. J., & O'Malley, B. W. (1999). A Steroid Receptor Co-activator, SRA, Functions as an RNA and Is Present in an SRC-1 Complex. *Cell*, 97(1), 17-27. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80711-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80711-4)
- [6] Leygue, E. (2007). Steroid Receptor RNA Activator (SRA1): Unusual Bifaceted Gene Products with Suspected Relevance to Breast Cancer. *Nuclear Receptor Signaling*, 5(1), Article e006. <https://doi.org/10.1621/nrs.05006>
- [7] Lanz, R. B., Chua, S. S., Barron, N., Söder, B. M., DeMayo, F., & O'Malley, B. W. (2003). Steroid Receptor RNA Activator Stimulates Proliferation as Well as Apoptosis In Vivo. *Molecular and Cellular Biology*, 23(20), 7163-7176. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.20.7163-7176.2003>
- [8] Clarke, R. B. (2004). Human breast cell proliferation and its relationship to steroid receptor expression. *Climacteric*, 7(2), 129-137. <https://doi.org/10.1080/13697130410001713751>
- [9] Sheng, L., Ye, L., Zhang, D., Cawthorn, W. P., & Xu, B. (2018). New Insights Into the Long Non-coding RNA SRA: Physiological Functions and Mechanisms of Action. *Frontiers in Medicine*, 5, Article 244. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00244>
- [10] Sherry, S. T., Ward, M. H., Kholodov, M., Baker, J., Phan, L., Smigielski, E. M., & Sirotkin, K. (2001). dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Research*, 29(1), 308-311. <https://doi.org/10.1093/nar/29.1.308>
- [11] Calhoun, B. C., Grobmyer, S. R., & Simpson, J. F. (2018). 8 – Benign, High-Risk, and Premalignant Lesions of the Breast. In K. I. Bland, E. M. Copeland, V. S. Klimberg & W. J. Gradishar (Eds.), *The Breast* (pp. 116-129.e3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35955-9.00008-8>
- [12] International Agency for Research on Cancer. (n.d.). CANCER TODAY. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>
- [13] Sasaki, J., Geletzke, A., Kass, R. B., Klimberg, V. S., Copeland, E. M., & Bland, K. I. (2018). 5 – Etiology and Management of Benign Breast Disease. In K. I. Bland, E. M. Copeland, V. S. Klimberg & W. J. Gradishar (Eds.), *The Breast* (pp. 79-92.e5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35955-9.00005-2>
- [14] Yan, R., Wang, K., Peng, R., Wang, S., Cao, J., Wang, P., & Song, C. (2016). Genetic variants in lncRNA SRA and risk of breast cancer. *Oncotarget*, 7(16), 22486-22496. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7995>
- [15] Tan, J., Hao, X., Zhao, T., Ying, J., Li, T., & Cheng, L. (2020). Association between long-chain non-coding RNA SRA1 gene single-nucleotide polymorphism and polycystic ovary syndrome susceptibility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(10), 2513-2523. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01922-3>

# Результати хірургічного лікування дифузної форми пігментного віллонодулярного синовіту (теносиновіальної гігантоклітинної пухлини дифузного типу) колінного суглоба

С. І. Герасименко <sup>1,F</sup>, О. А. Костогрыз <sup>1,B,E</sup>, Ю. О. Костогрыз <sup>\*1,A-F</sup>,  
А. М. Бабко <sup>1,E</sup>, В. М. Майко <sup>2,C</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ, <sup>2</sup>Центр ортопедії, ендопротезування та реконструктивної травматології, КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова Вінницької обласної ради», Україна

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

**Ключові слова:**  
пігментний  
віллонодулярний  
синовіт,  
колінний суглоб,  
теносиновіальна  
гігантоклітинна  
пухлина.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 656-663

\*E-mail:  
Arzt@i.ua

**Мета роботи** – розробити лікувальний алгоритм для покращення результатів лікування дифузної форми пігментного віллонодулярного синовіту колінного суглоба; вивчити та проаналізувати результати хірургічного лікування дифузної форми пігментного віллонодулярного синовіту колінного суглоба.

**Матеріали та методи.** Наведено результати лікування 48 пацієнтів із патогістологічно верифікованим діагнозом дифузної форми пігментного віллонодулярного синовіту (теносиновіальна гігантоклітинна пухлина) колінного суглоба. Хворих лікували в ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України» у 2010–2019 рр.

**Результати.** Найкращі функціональні результати можна отримати в пацієнтів із дифузною формою пігментного віллонодулярного синовіту колінного суглоба з I стадією перебігу захворювання. Використавши метод математичної статистики для оцінювання одержаних результатів, виявили, що бали за оцінювальною шкалою Lysholm статистично вірогідно відрізняються за стадіями до операції ( $p = 0,000782$ ), через 3 ( $p = 0,00005$ ) і 6 місяців після операції ( $p = 0,04$ ). Ці відмінності поступово зменшувалися та через 12 місяців після операції майже зникли ( $p = 0,89$ ).

**Висновки.** Застосувавши розроблений алгоритм для лікування пацієнтів із дифузною формою пігментного віллонодулярного синовіту колінного суглоба, отримали відмінні результати за шкалою Lysholm у 22 %, хороші – в 45 %, задовільні – у 21 %, незадовільні – у 12 % хворих.

**Key words:**  
pigmented  
villonodular  
synovitis, knee joint,  
tenosynovial giant  
cell tumor.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (5), 656-663

## Results of the surgical treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis (diffuse-type tenosynovial giant-cell tumor) of the knee

S. I. Herasyenko, O. A. Kostohryz, Yu. O. Kostohryz, A. M. Babko, V. M. Maiko

**The aim.** To develop a treatment algorithm with the aim of improving the treatment results of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. To study and analyze the results of surgical treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee.

**Materials and methods.** The study was based on the results of treatment of 48 patients with pathohistologically verified diagnosis of diffuse pigmented villonodular synovitis (tenosynovial giant cell tumor) of the knee undergoing treatment at the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from 2010 to 2019.

**Results.** The best functional results can be achieved in patients with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee in stage I of the disease. Using the method of mathematical statistics to evaluate the results obtained, we see that scores obtained through the Lysholm Scoring Scale were statistically significantly different in stages before a surgery ( $P = 0.000782$ ), 3 months ( $P = 0.00005$ ) and 6 months after the surgery ( $P = 0.04$ ); but over time, these differences diminished and became actually insignificant 12 months after the surgery ( $P = 0.89$ ).

**Conclusions.** Applying our therapeutic algorithm for the treatment of patients with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee, the outcome of the Lysholm score was excellent in 22 % of patients, good – in 45 %, satisfactory – in 21 % and poor – in 12 % of patients.

**Ключевые слова:**  
пигментный  
виллонодулярный  
синовит,  
коленный сустав,  
теносиновіальна  
гігантоклітинна  
опухоль.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 656-663

## Результаты хирургического лечения диффузной формы пигментного виллонодулярного синовита (теносиновіальної гігантоклітинної пухлини дифузного типу) колінного суглоба

С. І. Герасименко, О. А. Костогрыз, Ю. О. Костогрыз, А. М. Бабко, В. М. Майко

**Цель работы** – разработать лечебный алгоритм для улучшения результатов лечения диффузной формы пигментного виллонодулярного синовита колінного суглоба; изучить и проанализировать результаты хирургического лечения диффузной формы пигментного виллонодулярного синовита колінного суглоба.

**Материалы и методы.** Представлены результаты лечения 48 больных с патогістологически верифицированным диагнозом диффузная форма пигментного виллонодулярного синовита (теносиновіальна гігантоклітинна опухоль)

коленного сустава. Больные получили лечение на базе ГУ «Институт травматологии и ортопедии Национальной академии медицинских наук Украины» в 2010–2019 гг.

**Результаты.** Лучшие функциональные результаты можно получить у пациентов с диффузной формой пигментного виллонодулярного синовита коленного сустава с I стадией течения заболевания. Используя метод математической статистики для оценки результатов, установили, что полученные баллы по оценочной шкале Lysholm статистически достоверно отличаются по стадиям до операции ( $p = 0,000782$ ), через 3 ( $p = 0,00005$ ) и 6 месяцев после операции ( $p = 0,04$ ). С течением времени эти различия уменьшились и через 12 месяцев после операции фактически исчезли ( $p = 0,89$ ).

**Выводы.** Применив разработанный алгоритм для лечения больных с диффузной формой пигментного виллонодулярного синовита коленного сустава, получили отличные результаты по шкале Lysholm у 22 %, хорошие – у 45 %, удовлетворительные – у 21 %, неудовлетворительные – у 12 % пациентов.

Пігментний виллонодулярний синовіт (ПВНС) – рідкісне доброякісне, ексудативно-проліферативне, неопластичне захворювання, що вражає анатомічні структури, внутрішньою вистілкою яких є синовіальна оболонка (шар) [1,2]. У фаховій літературі ця патологія відома також як теносиновіальна гігантоклітинна пухлина. Захворювання часто викликає в пацієнтів такі скарги, як біль, набряк, іноді скутість. ПВНС характеризується гіпертрофією синовіального шару суглобової капсули внаслідок ворсинчастих, вузлових і ворсинчасто-вузлових розростань із пігментацією, що викликана відкладенням пігменту гемосидерину. Щорічна захворюваність на ПВНС у США становить 1,8–2,0 хворих на 1 000 000 населення [2–4].

Розрізняють дві форми ПВНС: дифузну (ДПВНС) і локальну (ЛПВНС). Є класифікація цього захворювання щодо капсули суглоба: внутрішньосуглобовий і позасуглобовий. Як правило, йдеться про моноартикулярне ураження (здебільшого колінний суглоб). Виявляють захворювання частіше в пацієнтів віком 20–40 років [5,6].

Гістологічно ДПВНС і ЛПВНС дуже схожі, але відрізняються клінічною картиною перебігу, прогнозом і реакцією на лікування. ЛПВНС частіше уражає ділянку переднього рога медіального меніска чи ділянку будь-якого іншого завороту колінного суглоба [7–9]. При ДПВНС уражається майже весь синовіальний шар суглобової капсули. На відміну від локальної форми, при дифузній визначають виражені біль, набряк та обмеження рухів у колінному суглобі, захворювання має тенденцію до швидких деструктивних дій, а отже гірший прогноз щодо лікування. ДПВНС також може виходити за межі суглобової капсули, що спостерігають і при первинному ПВНС, і при рецидиві.

Хоча ПВНС вважають доброякісним захворюванням, його дифузна форма є агресивнішою, з високою ймовірністю виникнення рецидивів після операції (25 % внутрішньосуглобових і 25–50 % позасуглобових поширень) [10]. Також при дифузній формі ПВНС іноді відбувається проліферація синовії до судинно-нервового пучка з його захопленням, що суттєво погіршує хірургічне лікування [9]. Це захворювання не має патогномонічних симптомів, тому його складно діагностувати й визначити правильну лікувальну тактику. У фаховій літературі наведені суперечливі відомості щодо тактики хірургічного лікування ПВНС – артроскопічної [11,12] та традиційної відкритої синовектомії [13]. Нині не визначений метод вибору під час лікування хворих на ДПВНС.

## Мета роботи

Розробити лікувальний алгоритм для покращення результатів лікування дифузної форми пігментного виллонодуляр-

ного синовіту колінного суглоба; вивчити та проаналізувати результати хірургічного лікування дифузної форми пігментного виллонодулярного синовіту колінного суглоба.

## Матеріали і методи дослідження

Наведено результати лікування 48 хворих із патогістологічно верифікованим діагнозом дифузна форма пігментного виллонодулярного синовіту (теносиновіальна гігантоклітинна пухлина) колінного суглоба (КС). Пацієнти перебували на лікуванні в ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України» у 2010–2019 рр.

Хворих поділили на дві групи: 1 (основна) – 31 пацієнт, яких обстежили, лікували і котрі перебували на відновленні після операції відповідно до діагностично-лікувального алгоритму, який ми розробили; 2 група (контрольна) – 17 пацієнтів, діагностику, лікування та реабілітацію яким виконали за загальноприйнятими методиками в інших відділах установи.

У дослідження залучили тільки пацієнтів із дифузною формою захворювання. Середній вік хворих на час виконання операції – 33,83 року: наймолодшому пацієнтові 6 років, найстаршому – 80. В основній групі 20 (64,5 %) жінок і 11 (35,5 %) чоловіків; у контрольній – 9 (52,94 %) жінок і 8 (47,06 %) чоловіків. За критерієм  $\chi^2$ -квдрат різниця між основною та контрольною групами за статтю пацієнтів ( $p = 0,763$ ), формою захворювання ( $p = 0,712$ ), віком невірогідна. Тривалість захворювання в усіх пацієнтів становила від кількох тижнів до 5 років. На доопераційному етапі більшість із них отримували консервативне та/чи оперативне лікування поза межами нашої установи. Період спостереження за пацієнтами – від 6 місяців до 9 років.

Усім хворим виконали клінічне (ретельний збір анамнезу, огляд), лабораторне (загальний і біохімічний аналізи крові; загальний аналіз сечі; мікробіологія та серологія крові, синовіальної рідини та оболонки; імунологія крові, синовіальної рідини та оболонки, патоморфологія синовіальної рідини та оболонки), інструментальне (рентгенографія, УЗД, МРТ, артроскопія) обстеження. Діагностичну цінність неінвазивних методів дослідження, зокрема МРТ, УЗД і рентгенографії, оцінювали ретроспективно, враховуючи результати артроскопії чи артротомії.

Під час дослідження користувалися класифікацією захворювання на стадії, що запропонована Зацепіним і Родіоною, в нашій модифікації. Переважна більшість пацієнтів мали II стадію захворювання (табл. 1).

У дослідженні оцінювали функціональний стан колінного суглоба за шкалою Лісхольма і Гілквіста (Lysholm

**Таблиця 1.** Поділ пацієнтів із ДПВНС КС обох груп за стадією перебігу захворювання

Групи	I стадія	II стадія	III стадія
Основна група	6	18	7
Контрольна група	2	10	5

**Таблиця 2.** Структура хірургічних утручань у хворих на ДПВНС КС відповідно до стадії перебігу захворювання

Стадія	Вид оперативного лікування
I	1) Тотальна артроскопічна синовектомія; 2) тотальна відкрита синовектомія.
II	1) Тотальна артроскопічна синовектомія; 2) тотальна відкрита синовектомія; 3) комбінована синовектомія.
III	1) Тотальна відкрита синовектомія + тотальне ендопротезування колінного суглоба; 2) тотальна відкрита синовкапсулектомія + тотальне ендопротезування колінного суглоба.

<p><b>Limping (5 points)</b> Never = 5 Mild or periodically = 3 Strong and continuous = 0</p> <p><b>Support (5 points)</b> No support = 5 Walking stick or crutches = 2 Impossible = 0</p> <p><b>Restraining (15 points)</b> No restraining or restraining feeling = 15 Has the feeling, but no restraining = 10 Occasional restraining = 6 Frequent = 2 Joint restrained at examination = 0</p> <p><b>Instability (25 points)</b> Never miss a step = 25 Seldom, during athletic activities or other strong effort exercises = 20 Frequently during athletic activities or other strong effort exercises (or unable to participate) = 15 Occasionally in daily activities = 10 Frequently in daily activities = 5 At each step = 0</p>	<p><b>Pain (25 points)</b> No pain = 25 Intermittent or mild during strong effort exercises = 20 Marked during strong effort exercises = 15 Marked during or after walking more than 2 Km = 10 Marked during or after walking less than 2 Km = 5 Continuous = 0</p> <p><b>Swelling (10 points)</b> No swelling = 10 Upon strong effort exercises = 6 Upon usual exercises = 2 Continuous = 0</p> <p><b>Climbing stairs (10 points)</b> No problem = 10 Slightly damaged = 6 One step at a time = 2 Impossible = 0</p> <p><b>Squatting (5 points)</b> No problem = 5 Slightly damaged = 4 Not exceeding 90 degrees = 2 Impossible = 0</p> <p><b>Total score:</b> _____</p>
---	---

**Score table:** Excellent: 95 – 100; Good: 84 – 94; Fair: 65 – 83; Poor: < 64

**Рис. 1.** Оцінювальна шкала Лісхольма та Гілквіста (Lysholm and Gillquist Score) для визначення функціонального стану колінного суглоба, бали [14].

and Gillquist Score) [14], а якість хірургічного лікування – за даними МРТ-дослідження (рис. 1).

Головне завдання хірургічного лікування – максимально радикальне видалення зміненої ДПВНС синовіальної оболонки, щоб зменшити ризик виникнення рецидиву.

Найінформативніший діагностичний метод – магнітно-резонансна томографія (МРТ) колінного суглоба. Його застосування обов'язкове на доопераційному та післяопераційному етапах спостереження пацієнтів із ПВНС КС. Під час дослідження розробили структуру хірургічних утручань для хворих на ДПВНС КС відповідно до стадії перебігу захворювання (табл. 2).

Також розробили та запропонували лікувальний алгоритм для хворих на ПВНС КС (рис. 2). Після ретель-

ного клінічного, лабораторного та інструментального обстежень хворим визначали попередній діагноз ПВНС КС і виконували передопераційне планування, зважаючи на форму та стадію захворювання (табл. 2).

Надалі, згідно з лікувальним алгоритмом, що запропонували, пацієнтам виконували максимально радикальне видалення зміненого синовіального шару суглобової капсули та уражених захворюванням структур відповідно до форми ПВНС, поширення розростань та стадії захворювання. Якщо йдеться про ДПВНС – тотальну синовектомію. Інтраопераційно здійснювали діагностику та диференційну діагностику ПВНС з іншими синовітами колінного суглоба, адже це псевдопухлинне захворювання має характерний вигляд. Інтраопераційний матеріал передавали на дообстеження в лабораторію патоморфології, мікробіології та імунології. На підставі візуального оцінювання та даних патоморфологічного дослідження біологічного матеріалу, вилученого під час операції, встановлювали клінічний діагноз ПВНС КС. У післяопераційному періоді пацієнтам призначали відповідну реабілітацію.

Для моніторингу захворювання загалом і для виявлення (чи не виявлення) його рецидиву зокрема, планові обстеження пацієнтів здійснювали через 3, 6, 12 місяців після операції: клінічний огляд з оцінюванням функціонального стану прооперованого суглоба, анкетування, МРТ, імунологічне та загальноклінічне обстеження крові (за наявності – пунктату колінного суглоба). Надалі МРТ колінного суглоба (як один із кращих візуалізаційних неінвазивних методів діагностики ПВНС КС) рекомендуємо виконувати пацієнтам 1 раз на рік протягом 5 наступних років після операції, далі – 1 раз на 5 років.

На цих контрольних оглядах й обстеженнях перед лікарем і пацієнтом поставало запитання про наявність рецидиву ПВНС КС. Мали два варіанти відповіді:

а) Ні. Сприятливий варіант, який можна назвати одужанням/ремісією. Такі пацієнти продовжують реабілітацію і/або повертаються до повсякденної діяльності. Наступний візит – в разі появи скарг або для чергового МРТ-контролю.

б) Так. У цьому випадку ретельно планують і виконують повторну операцію – тотальну відкриту синовектомію КС із ревізією судинно-нервового пучка, футлярів, бурс тощо. Вилучені фрагменти інтраопераційного біологічного матеріалу потрібно віддавати на дослідження в лабораторію патогістології для підтвердження діагнозу рецидив ПВНС КС, а також мікробіологічну, імунологічну лабораторії. Через 1 місяць після операції після ранньої післяопераційної реабілітації пацієнту слід здійснити курс дистанційної променевої терапії (30–35 Гр), що триває 10–14 днів. Далі хворий має продовжити реабілітацію. Через 3 місяці після ревізійної операції потрібно виконати комплекс обстеження, включаючи МРТ-контроль. Знову актуальним буде питання про наявність рецидиву ПВНС КС, що має два шляхи ведення пацієнта (рис. 2).

Такий термін виконання МРТ колінного суглоба не випадковий. Доволі складно відшукати у фаховій літературі роботи, де чітко були б описані регенераторні можливості синовіального шару суглобової капсули людини після синовектомії. Так, для створення цього алгоритму й термінів виконання МРТ-дослідження керувались

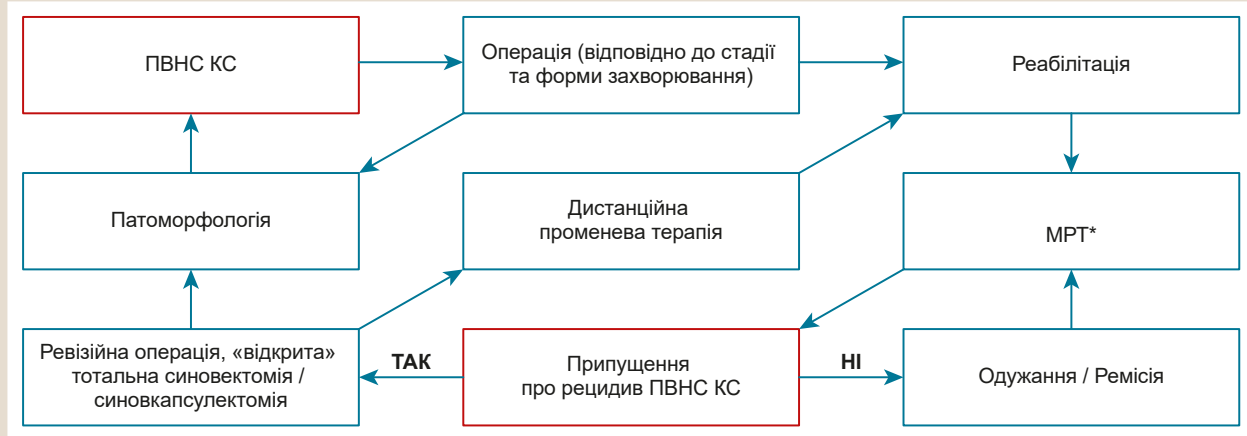


Рис. 2. Лікувальний алгоритм для хворих на пігментний віллонодулярний синовіт колінного суглоба.

\*: МРТ колінного суглоба виконують через 3, 6, 12 місяців після операції, далі – протягом 5 років 1 раз на рік, потім 1 раз на 5 років.

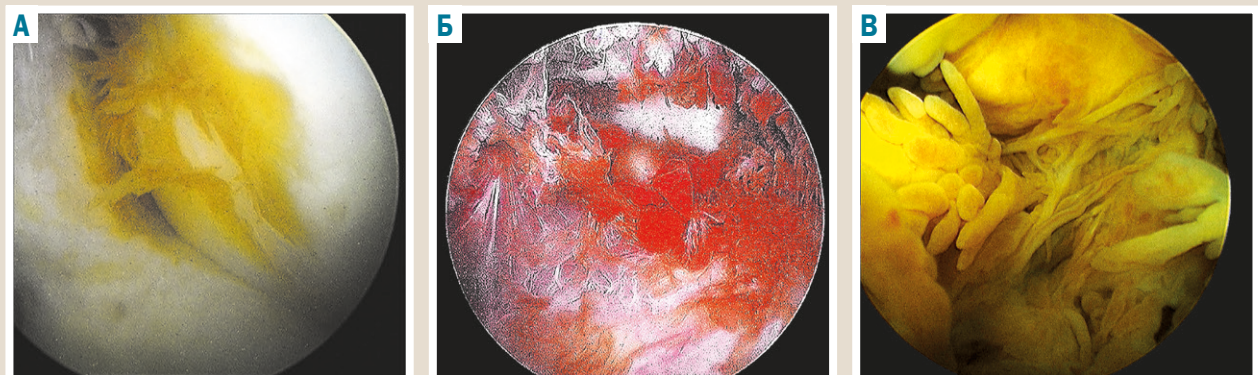


Рис. 3. Артроскопічна картина ДПВНС: наповнання пануса при ПВНС на суглобовий хрящ виростка стегнової кістки (А); типовий вигляд синовії при ДПВНС із поєднанням ворсинчастих і вузлуватих утворень (Б, В).

публікацією G. Bentley et al, де автори описували експериментальне дослідження на тваринах. Вони з'ясували, що період регенерації внутрішнього шару суглоба триває 85–110 днів залежно від індивідуальних особливостей [15]. Тому запропонували робити МРТ через 3 місяці (90 днів) після операції, щоб оцінювати стан регенованого внутрішнього шару суглобової капсули. Надалі автори подвоювали термін – 6 і 12 місяців відповідно.

## Результати

ДПВНС КС вражає здебільшого синовіальну оболонку (шар) усього суглоба, всіх відділів. На II та III стадіях перебігу захворювання можна навіть спостерігати «наповнення» пануса захворювання на суглобовий хрящ із його руйнуванням [16] (рис. 3А).

Під час операції спостерігали потовщення синовіальної оболонки (гіперплазію), що покрита ворсинками та вузлами на широкій основі чи на ніжці. Весь суглоб здається покритим коричневими та помаранчевими розростаннями, що схожі на водорості. Такий колір зумовлений відкладенням пігменту гемосидерину через постійні кровотечі з патологічно новоутворених судин. Вузли нагадують виноградні грона, що виступають у порожнину суглоба. Під час пальпації синовіальні ворсинки рихлі та

здатні до кровотечі при найменшому ушкодженні. Деякі з ворсинок містили випуклі кінці й мали вигляд хаотично розміщеної «бороди». Інші ворсинки з дрібними кінчиками були схожі на листя папороті (рис. 3Б, В). Якщо захворювання мало тривалий перебіг, можна спостерігати, як синовіальні ворсинки проникали у виростки, а також мали змогу ретельно оглянути та «реально» оцінити стан суглобового хряща в усіх відділах.

Структура хірургічних операцій і кількість прооперованих хворих наведені в таблицях 3, 4.

Аналізуючи результати хірургічного лікування ПВНС у пацієнтів основної групи, виявили: переважній більшості хворих виконали тотальну артроскопічну синовектомію колінного суглоба – 71 %. Після цього методу хірургічного лікування рецидив захворювання виник у 2 (9,1 %) пацієнтів. В одному випадку повторні прояви ДПВНС виникли через 6 місяців (агресивний перебіг захворювання), в іншому – через 2 роки без попередніх ознак. Тотальну відкриту синовектомію виконали одному пацієнту зі стійкою контрактурою в колінному суглобі та позасуглобовим поширенням захворювання в ділянку підколінної ямки. Тотальну відкриту синовектомію та тотальне ендопротезування колінного суглоба виконали двом пацієнтам із ДПВНС КС III стадії, в яких через захворювання зруйновані суглобові поверхні кісток, що утворюють колінний

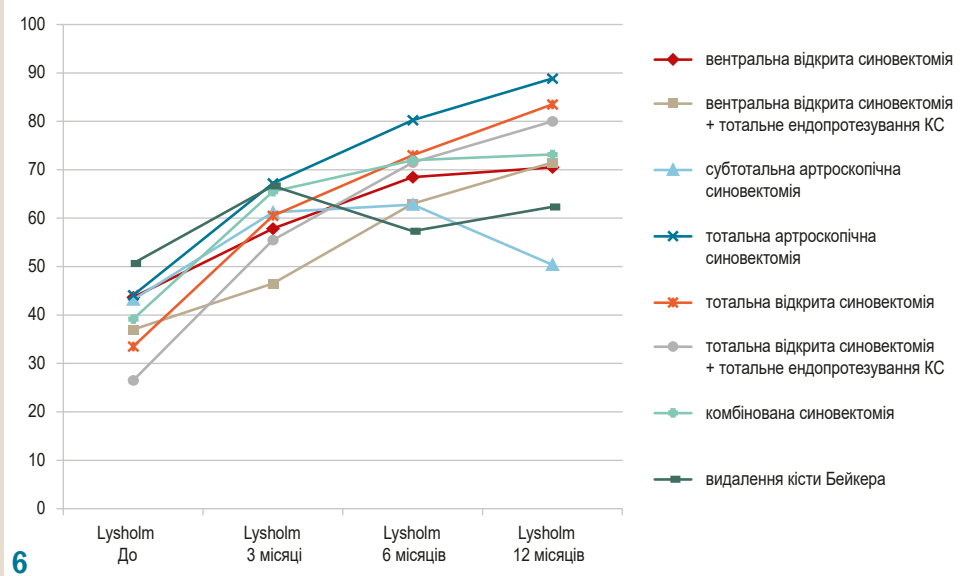
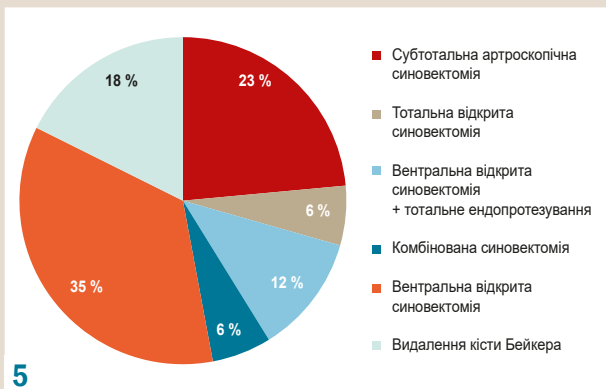


Рис. 4. Види хірургічного лікування ДПВНС КС у пацієнтів основної групи.

Рис. 5. Види хірургічного лікування ДПВНС КС у пацієнтів контрольної групи.

Рис. 6. Результати хірургічного лікування ДПВНС КС за Lysholm залежно від виду операції. За віссю абсцис наведені періоди спостереження пацієнтів до та після операції, а за віссю ординат – 100-бальна шкала оцінювання Lysholm.

Таблиця 3. Види хірургічного лікування ДПВНС КС у пацієнтів основної групи та рецидиви після них

Назва первинної операції	Кількість	Рецидив, кількість	Рецидив, %
Тотальна артроскопічна синовектомія	22	2	9,1
Тотальна відкрита синовектомія	1	0	0
Тотальна відкрита синовектомія + тотальне ендопротезування колінного суглоба	2	0	0
Комбінована синовектомія	6	2	33,3
Загалом операцій	31	4	12,9

Таблиця 4. Види хірургічного лікування ДПВНС КС у пацієнтів контрольної групи та рецидиви після них

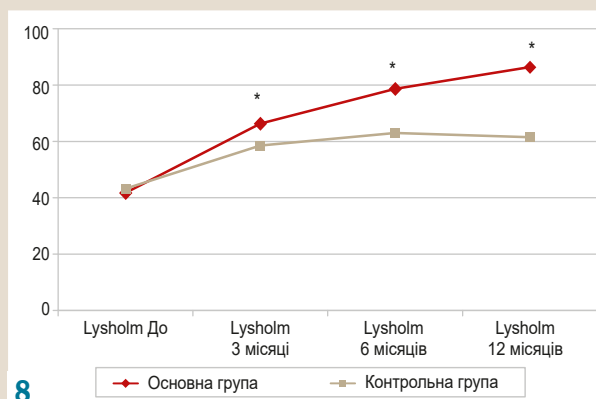
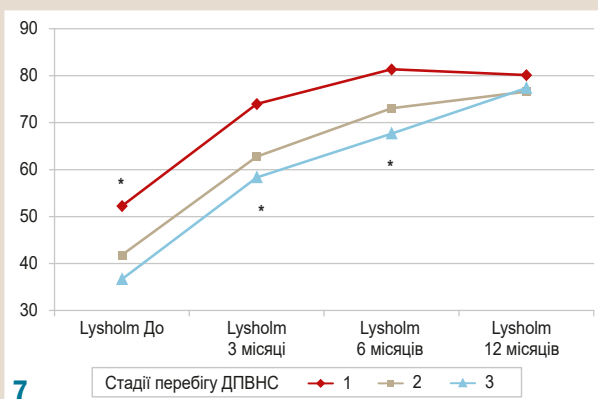
Назва первинної операції	Кількість	Рецидив, кількість	Рецидив, %
Вентральна відкрита синовектомія	6	2	33,3
Вентральна відкрита синовектомія + тотальне ендопротезування колінного суглоба	2	0	0
Субтотальна артроскопічна синовектомія	4	4	100
Тотальна відкрита синовектомія	1	0	0
Комбінована синовектомія	1	1	100
Видалення кістки Бейкера	3	3	100
Загалом операцій	17	10	58,8

суглоб. Під час операції шістьом пацієнтам застосували метод поєднання тотальної артроскопічної синовектомії та дорсальної відкритої синовектомії – комбіновану синовектомію, у 2 (33,3 %) із них виник рецидив захворювання (через 7 років і 3 місяці) (табл. 3, рис. 4).

У контрольній групі тільки одному пацієнтові виконали радикальне видалення змінених ПВНС тканин колінного суглоба (5,9 %). В основній групі здійснили тотальне ендопротезування колінного суглоба двом пацієнтам. Але під час протезування виконували тільки вентральну синовектомію. Вентральну відкриту синовектомію здійснили шістьом хворим, у 2 (33,3 %) із них виник рецидив захворювання через 3 і 5 місяців. У контрольній групі чотирьом пацієнтам виконали субтотальну артроскопічну синовектомію, одному – комбіновану синовектомію, трьом хворим – видалення кістки Бейкера з ділянці підколінної ямки. У цих пацієнтів протягом 12 місяців після операції спостерігали рецидив захворювання (табл. 4, рис. 5).

Перед оцінюванням функціонального стану колінного суглоба здійснили статистичне опрацювання даних за групами. Так, за критерієм  $\chi^2$  різниця між основною та контрольною групами за формою захворювання ( $p = 0,712$ ), статтю ( $p = 0,763$ ), віком ( $p = 0,104$ ) хворих невірогідна, а отже можна оцінювати показники для всіх 48 хворих.



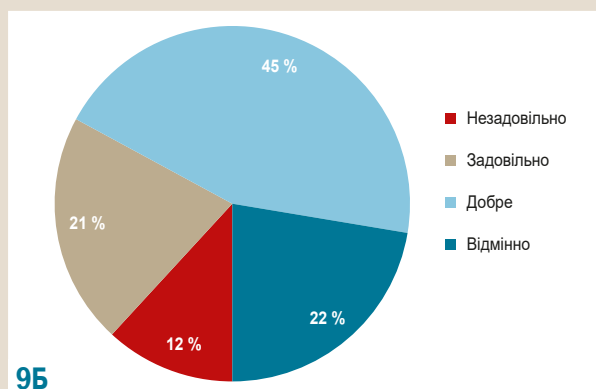
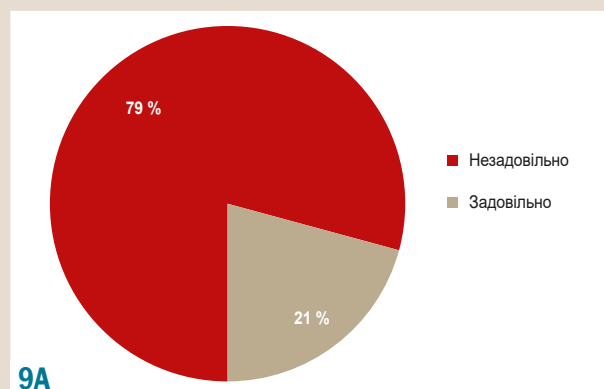


**Рис. 7.** Результати хірургічного лікування ДПВНС КС за Lysholm залежно від стадії перебігу захворювання. За віссю абсцис наведені періоди спостереження пацієнтів до та після операції, за віссю ординат – 100-бальна шкала оцінювання Lysholm.

\*: бали за шкалою Lysholm статистично вірогідно відрізняються.

**Рис. 8.** Результати хірургічного лікування ДПВНС КС за Lysholm у групах дослідження. За віссю абсцис наведені періоди спостереження пацієнтів до та після операції, а за віссю ординат – 100-бальна шкала оцінювання Lysholm.

\*: вказано, де бали за шкалою Lysholm статистично вірогідно відрізняються.



**Рис. 9.** Оцінювання функціонального стану колінного суглоба за шкалою Lysholm до (А) та через 12 місяців після операції (Б) у всіх хворих на ДПВНС.

**Таблиця 5.** Оцінювання хірургічного лікування ДПВНС КС за Lysholm залежно від виду операції

Код операції	Вид операції	До операції	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
1	Вентральна відкрита синовектомія	44	58	69	71
2	Вентральна відкрита синовектомія + тотальне ендопротезування КС	37	47	63	72
5	Субтотальна артроскопічна синовектомія	43	61	63	50
6	Тотальна артроскопічна синовектомія	44	67	80	89
7	Тотальна відкрита синовектомія	34	61	73	84
8	Тотальна відкрита синовектомія + тотальне ендопротезування КС	27	56	72	80
9	Комбінована синовектомія	39	66	72	73
10	Видалення кістки Бейкера	51	67	57	62

Аналізуючи результати лікування ДПВНС КС за шкалою Lysholm залежно від виду операції, виявили: тотальна артроскопічна синовектомія дає змогу отримати хороші функціональні результати вже через 6 місяців після операції, через 12 місяців – хороші та відмінні. Найгірші результати визначили у хворих, яким виконали субтотальну артроскопічну синовектомію та видалення кістки Бейкера (рис. 6).

Оцінили результати лікування ДПВНС КС у пацієнтів відповідно до стадії захворювання (рис. 7). На рис. 7 показано, що найкращі результати отримали в пацієнтів

із ДПВНС КС із I стадією захворювання. Використавши метод математичної статистики для оцінювання результатів, встановили: бали за оцінювальною шкалою Lysholm статистично достовірно відрізняються за стадіями до операції ( $p = 0,000782$ ), через 3 ( $p = 0,00005$ ) та 6 місяців після операції ( $p = 0,04$ ). Ці відмінності поступово зменшувалися та через 12 місяців після операції майже зникли ( $p = 0,89$ ).

Оскільки в пацієнтів контрольної групи рецидивів ДПВНС було більше, ніж у хворих основної групи, порівняли результати лікування цих двох груп (рис. 8).

**Таблиця 6.** Дані наукової літератури щодо результатів хірургічного лікування ДПВНС КС [16]

Дослідження	Кількість хворих	Форма ПВНС	Вид операції (синовектомії)	Рецидив, %
Zvijac et al.	12	ДПВНС	Артроскопічна	14
Chin et al.	40	ДПВНС	Відкрита	17
Chen et al.	19	ДПВНС	Відкрита	11
van der Heijden et al.	30	ДПВНС	14 – відкрита 16 – артроскопічна	28 94
Jain et al.	29	ДПВНС	Артроскопічна	41
Bufe et al.	21	ДПВНС	Відкрита	30
Kostogryz et al.	31	ДПВНС	23 – артроскопічна 3 – відкрита 5 – комбінована	8,7 0 40

Аналізуючи дані, що наведені на *рис. 8*, встановили: в пацієнтів основної групи результати лікування ДПВНС КС значно кращі, ніж у пацієнтів контрольної групи. Результати за шкалою Lysholm статистично вірогідно відрізняються у групах дослідження до операції ( $p = 0,61$ ), через 3 ( $p = 0,0017$ ), 6 ( $p < 0,05$ ) і 12 місяців після неї ( $p < 0,05$ ).

### Обговорення

ДПВНС вражає всі відділи колінного суглоба. Ця агресивна форма захворювання викликає незворотні зміни в суглобі, може рецидивувати.

Лікувальний алгоритм, який розробили, допомагає правильно вести пацієнтів із ПВНС КС. Він спрямований на те, щоб максимально ефективно контролювати якість лікування, а також зменшити кількість рецидивів захворювання.

Причини виникнення рецидивів у пацієнтів основної групи (12,9 %) – особливість захворювання та його агресивний перебіг (рецидив виник через 3 і 6 місяців після операції).

Причини виникнення рецидивів у пацієнтів контрольної групи (58,8 %) – особливості захворювання та його агресивний перебіг, а також діагностично-лікувальні чинники, як-от нерадикальне видалення ПВНС і змінених навколишніх тканин.

Отже, порівнюючи результати лікування основної та контрольної груп, відзначаємо: завдяки розробленому та запропонованому лікувальному алгоритму вдалося досягти кращих результатів на кожному з контрольних оглядів, а також зменшити кількість рецидивів.

Такі види хірургічних операцій, як вентральна відкрита синовектомія, субтотальна артроскопічна синовектомія та видалення кісти Бейкера майже у 100 % випадків призводять до виникнення рецидиву ДПВНС КС, адже радикальне видалення захворювання за цими методиками не можливе.

Під час оцінювання результатів лікування 48 хворих на ДПВНС КС відмінні показники за шкалою Lysholm встановили у 22 %, хороші – у 45 %, задовільні – у 21 %, незадовільні – у 12 % пацієнтів (*рис. 9*).

Контроль якості хірургічного лікування здійснили за допомогою даних МРТ колінного суглоба. Крім того, ретроспективно оцінили частоту виникнення рецидиву ДПВНС у пацієнтів основної групи та порівняли з відомостями фахової літератури. Аналізуючи дані, що наведені

в *таблиці 6*, встановили, що в нашому дослідженні одна з найчисленніших груп та один із найменших відсотків виникнення рецидивів захворювання. Це підтверджує ефективність запропонованого лікувального алгоритму, хірургічної стратегії лікування хворих на ПВНС КС.

### Висновки

1. Застосовуючи розроблений алгоритм для лікування хворих на пігментний віллонодулярний синовіт колінного суглоба, одержали відмінні результати за шкалою Lysholm у 22 % хворих, хороші – у 45 %, задовільні – у 21 %, незадовільні – у 12 % пацієнтів.

2. У період понад 12 місяців після операції результати лікування майже не відрізняються ( $p = 0,89$ ) та не залежать від стадії перебігу дифузної форми пігментного віллонодулярного синовіту колінного суглоба. Отже, саме захворювання є доволі агресивним і складним для лікування.

3. Максимально радикального видалення змінної ПВНС синовіальної оболонки можна досягти за допомогою тотальної артроскопічної синовектомії, тотальної відкритої синовектомії (з або без тотального ендопротезування) та комбінованої синовектомії. Саме ці види операцій дали змогу отримати найвищі бали за шкалою Lysholm.

**Перспективи подальших досліджень.** За останні 10 років у світі актуалізувався інтерес до вивчення пігментного віллонодулярного синовіту (теносиновіальної гігантоклітинної пухлини). Причини цього – недостатньо вивчені етіологія, патогенез захворювання, відсутність протоколів лікування, прогностичних маркерів щодо раннього виявлення рецидивів тощо. Оскільки хірургічне лікування пігментного віллонодулярного синовіту дає хороші результати, розроблення нових і вдосконалення наявних методів допоможе поліпшити результати лікування, а отже можна мінімізувати ризики виникнення рецидивів у післяопераційному періоді.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 21.05.2021

### Відомості про авторів:

Герасименко С. І., д-р мед. наук, професор, головний лікар, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6378-1196](https://orcid.org/0000-0002-6378-1196)

Костогриз О. А., д-р мед. наук, заступник головного лікаря з хірургічної допомоги, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9533-9247](https://orcid.org/0000-0002-9533-9247)

Костогриз Ю. О., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7187-298X](https://orcid.org/0000-0001-7187-298X)

Бабко А. М., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5919-5429](https://orcid.org/0000-0001-5919-5429)

Майко В. М., д-р мед. наук, доцент, зав. Центру ортопедії, ендопротезування та реконструктивної травматології, КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова Вінницької обласної ради», Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-0715-4104](https://orcid.org/0000-0002-0715-4104)

#### Information about authors:

Herasymenko S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head Doctor, Head of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.  
Kostohryz O. A., MD, PhD, DSc, Deputy Head Doctor for Surgical Care, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kostohryz Yu. O., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Babko A. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Maiko V. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Center for Orthopedics, Endoprosthesis and Reconstructive Traumatology, CNE "Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M. I. Pyrohov of the Vinnytsia Regional Council", Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Герасименко С. И., д-р мед. наук, профессор, главный врач, руководитель отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.  
Костокрыз О. А., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Костокрыз Ю. О., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Бабко А. Н., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Майко В. М., д-р мед. наук, доцент, зав. Центром ортопедии, эндопротезирования и реконструктивной травматологии, КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова Вінницького обласного совета», Україна.

#### Список літератури

- [1] Pigmented Villonodular Synovitis: Radiologic-Pathologic Correlation / M. D. Murphey et al. *RadioGraphics*. 2008. Vol. 28. Issue 5. P. 1493-1518. <https://doi.org/10.1148/rg.285085134>
- [2] All-Arthroscopic Treatment of Intra- and Extra-Articular Localized Villonodular Synovitis of Knee / R. Simonetta et al. *Joints*. 2017. Vol. 5. Issue 3. P. 184-187. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1605586>
- [3] O'Connell J. X. Pathology of the Synovium. *American Journal of Clinical Pathology*. 2000. Vol. 114. Issue 5. P. 773-784. <https://doi.org/10.1309/LWWW3-5XK0-FKG9-HDRK>
- [4] Pigmented villonodular synovitis and related lesions: the spectrum of imaging findings / J. Lin et al. *American Journal of Roentgenology*. 1999. Vol. 172. Issue 1. P. 191-197. <https://doi.org/10.2214/ajr.172.1.9888766>
- [5] Bravo S. M., Winalski C. S., Weissman B. N. Pigmented Villonodular Synovitis. *Radiologic Clinics of North America*. 1996. Vol. 34. Issue 2. P. 311-326.
- [6] Rydholm U. How I do it: Pigmented villonodular synovitis. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1998. Vol. 69. Issue 2. P. 203-210. <https://doi.org/10.3109/17453679809117632>
- [7] True bursal pigmented villonodular synovitis / I. F. Abdelwahab, S. Kenan, G. C. Steiner, M. Abdul-Quader. *Skeletal Radiology*. 2002. Vol. 31. Issue 6. P. 354-358. <https://doi.org/10.1007/s00256-002-0491-2>
- [8] Long-term Follow-up of Surgically Treated Localized Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee / J. S. Dines et al. *Arthroscopy*. 2007. Vol. 23. Issue 9. P. 930-937. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2007.03.012>
- [9] Sharma V., Cheng E. Y. Outcomes after Excision of Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2009. Vol. 467. Issue 11. P. 2852-2858. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0922-7>
- [10] Rauh P. B., Bernard J., Craig D. M. Pigmented villonodular synovitis of the knee: average five-year follow-up of arthroscopic treatment. *Journal of the Southern Orthopaedic Association*. 2002. Vol. 11. Issue 2. P. 88-92.
- [11] De Ponti A., Sansone V., Malcherè M. Result of arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*.

2003. Vol. 19. Issue 6. P. 602-607. [https://doi.org/10.1016/s0749-8063\(03\)00127-0](https://doi.org/10.1016/s0749-8063(03)00127-0)
- [12] Blanco C. E., Leon H. O., Guthrie T. B. Combined partial arthroscopic synovectomy and radiation therapy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*. 2001. Vol. 17. Issue 5. P. 527-531. <https://doi.org/10.1053/jars.2001.24068>
- [13] The use of surgery and yttrium 90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis of large joints / S. Shabat et al. *Rheumatology*. 2002. Vol. 41. Issue 10. P. 1113-1118. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.10.1113>
- [14] Lysholm J., Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *The American Journal of Sports Medicine*. 1982. Vol. 10. Issue 3. P. 150-154. <https://doi.org/10.1177/036354658201000306>
- [15] Bentley G., Kreutner A., Ferguson A. B. Synovial regeneration and articular cartilage changes after synovectomy in normal and steroid-treated rabbits. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. 1975. Vol. 57. Issue 4. P. 454-462.
- [16] van der Heijden L., Piner S. R., van de Sande M. A. Pigmented villonodular synovitis: a crowdsourcing study of two hundred and seventy two patients. *International Orthopaedics*. 2016. Vol. 40. Issue 12. P. 2459-2468. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3208-1>

#### References

- [1] Murphey M. D., Rhee J. H., Lewis R. B., Fanburg-Smith J. C., Flemming D. J., & Walker E. A. (2008). Pigmented Villonodular Synovitis: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*, 28(5), 1493-1518. <https://doi.org/10.1148/rg.285085134>
- [2] Simonetta R., Florio M., Familiari F., Gasparini G. & Rjsa M. A. (2017). All-Arthroscopic Treatment of Intra- and Extra-Articular Localized Villonodular Synovitis of Knee. *Joints*, 5(3), 184-187. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1605586>
- [3] O'Connell J. X. (2000). Pathology of the Synovium. *American Journal of Clinical Pathology*, 114(5), 773-784. <https://doi.org/10.1309/LWWW3-5XK0-FKG9-HDRK>
- [4] Lin J., Jacobson J. A., Jamadar D. A., & Ellis J. H. (1999). Pigmented villonodular synovitis and related lesions: the spectrum of imaging findings. *American Journal of Roentgenology*, 172(1), 191-197. <https://doi.org/10.2214/ajr.172.1.9888766>
- [5] Bravo S. M., Winalski C. S., & Weissman B. N. (1996). Pigmented Villonodular Synovitis. *Radiologic Clinics of North America*, 34(2), 311-326.
- [6] Rydholm, U. (1998). How I do it: Pigmented villonodular synovitis. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 69(2), 203-210. <https://doi.org/10.3109/17453679809117632>
- [7] Abdelwahab I. F., Kenan S., Steiner G. C., & Abdul-Quader M. (2002). True bursal pigmented villonodular synovitis. *Skeletal Radiology*, 31(6), 354-358. <https://doi.org/10.1007/s00256-002-0491-2>
- [8] Dines, J. S., DeBerardino, T. M., Wells, J. L., Dodson, C. C., Shindle, M., DiCarlo, E. F., & Warren, R. F. (2007). Long-term Follow-up of Surgically Treated Localized Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee. *Arthroscopy*, 23(9), 930-937. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2007.03.012>
- [9] Sharma, V., & Cheng, E. Y. (2009). Outcomes after Excision of Pigmented Villonodular Synovitis of the Knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 467(11), 2852-2858. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0922-7>
- [10] Rauh, P. B., Bernard, J., & Craig, D. M. (2002). Pigmented villonodular synovitis of the knee: average five-year follow-up of arthroscopic treatment. *Journal of the Southern Orthopaedic Association*, 11(2), 88-92.
- [11] De Ponti, A., Sansone, V., & Malcherè, M. (2003). Result of arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*, 19(6), 602-607. [https://doi.org/10.1016/s0749-8063\(03\)00127-0](https://doi.org/10.1016/s0749-8063(03)00127-0)
- [12] Blanco, C. E., Leon, H. O., & Guthrie, T. B. (2001). Combined partial arthroscopic synovectomy and radiation therapy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*, 17(5), 527-531. <https://doi.org/10.1053/jars.2001.24068>
- [13] Shabat, S., Kollender, Y., Merimsky, O., Isakov, J., Flusser, G., Nyska, M., & Meller, I. (2002). The use of surgery and yttrium 90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis of large joints. *Rheumatology*, 41(10), 1113-1118. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.10.1113>
- [14] Lysholm, J., & Gillquist, J. (1982). Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *The American Journal of Sports Medicine*, 10(3), 150-154. <https://doi.org/10.1177/036354658201000306>
- [15] Bentley, G., Kreutner, A., & Ferguson, A. B. (1975). Synovial regeneration and articular cartilage changes after synovectomy in normal and steroid-treated rabbits. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 57(4), 454-462.
- [16] van der Heijden, L., Piner, S. R., & van de Sande, M. A. (2016). Pigmented villonodular synovitis: a crowdsourcing study of two hundred and seventy two patients. *International Orthopaedics*, 40(12), 2459-2468. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3208-1>

# Predictive factors of extracorporeal shock wave lithotripsy failure in the treatment of patients with ureterolithiasis

O. S. Vozianov  \*A,B,C,D, S. O. Vozianov  A,F,E

State Institution "Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

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

## Key words:

ureterolithiasis, treatment, extracorporeal shockwave lithotripsy, predictors.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 664-669

\*E-mail: [dr.vozianov.uro@gmail.com](mailto:dr.vozianov.uro@gmail.com)

Efficacy of different approaches to the treatment in patients with ureteral calculi and predictive factors for the success are the objects of contemporary studies. However, only few on them studied the duration factor of typical ureterolithiasis symptoms and changes of the ureter wall as predictive factors of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) failure in patients with ureteral stones.

**The aim** of the study was to determine the peculiarities of histological changes in the ureter wall as a result of calculus presence and to evaluate the predictive factors of ESWL failure in patients with ureterolithiasis.

**Materials and methods.** An analysis of the treatment by ESWL in 662 patients with ureterolithiasis was performed. The patients were divided into two groups: Group 1, n = 629 (95.0 %) individuals with effective ESWL and Group 2, n = 33 (5.0 %) patients with ESWL failure when calculi were not eliminated. Stones were found in 378 (57.0 %) patients in the upper third of the ureter, in 50 (7.6 %) – in the middle and in 234 (35.4 %) – in the lower third. For determining the predictors of ESWL failure, the Spearman's Rank Correlation Coefficient was used.

**Results.** The overall ESWL efficacy in our study was 95.0 %. The strong inverse correlation was found between the ESWL success and duration of symptoms ( $r = -0.92$ ) and stone size ( $r = -0.68$ ). Stone localization in the ureter did not influence the ESWL outcomes ( $r = 0.27$ ).

**Conclusions.** Increasing of the period from the manifestation of primary clinical symptoms to the implementation of ESWL reduces the treatment efficacy. Patients with ureteral stones more than 15 mm have lower stone-free rates after ESWL.

## Ключові слова:

уретеролітіаз, лікування, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, предиктори.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 664-669

## Прогностичні фактори незадовільних результатів екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії в лікуванні хворих на уретеролітіаз

О. С. Возіанов, С. О. Возіанов

Ефективність різних методів лікування у хворих із конкрементами сечовода та прогностичні фактори успішної терапії – об'єкти сучасних досліджень. Тільки в окремих дослідженнях вивчали тривалість симптомів, що характерні для уретеролітіазу, та зміни стінки сечовода як прогностичні фактори незадовільних результатів екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії у хворих із каменями сечовода.

**Мета роботи** – встановити особливості гістологічних змін у стінці сечовода внаслідок наявності конкременту, оцінити прогностичні фактори незадовільних результатів екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) у хворих на уретеролітіаз.

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати лікування 662 хворих на уретеролітіаз методом ЕУХЛ. Пацієнтів поділили на дві групи: 1 включала 629 (95,0 %) хворих із позитивним ефектом від ЕУХЛ, група 2 – 33 (5,0 %) осіб із незадовільними результатами, коли відходження конкременту не відбулося. Каміні у верхній третині сечовода виявили в 378 (57,0 %) пацієнтів, у середній – у 50 (7,6 %), у нижній третині – у 234 (35,4 %). Для визначення предикторів незадовільних результатів використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

**Результати.** Загальна ефективність ЕУХЛ – 95,0 %. Виявили сильну зворотну кореляцію між успішністю ЕУХЛ і тривалістю симптомів ( $r = -0,92$ ), розміром конкременту ( $r = -0,68$ ). Локалізація каменя в сечоводі не впливає на результати ЕУХЛ ( $r = 0,27$ ).

**Висновки.** Збільшення терміну від появи перших клінічних симптомів до виконання ЕУХЛ знижує ефективність лікування. У пацієнтів із каменями в сечоводах розміром понад 15 мм встановили нижчі показники звільнення сечоводів від конкрементів після ЕУХЛ.

## Ключевые слова:

уретеролитиаз, лечение, экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, предикторы.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 664-669

## Прогностические факторы неудовлетворительных результатов экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии в лечении больных уретеролитиазом

А. С. Возианов, С. А. Возианов

Эффективность различных методов лечения у больных с конкрементами мочеточника и прогностические факторы успешной терапии – объекты современных исследований. Только в некоторых исследованиях изучали продолжительность симптомов, характерных для уретеролитиаза, и изменения стенки мочеточника как прогностические факторы неудовлетворительных результатов экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии у больных с камнями мочеточника.

**Цель работы** – установить особенности гистологических изменений в стенке мочеточника вследствие наличия конкремента, оценить прогностические факторы неудовлетворительных результатов экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) у больных уретеролитиазом.

**Материалы и методы.** Проанализировали результаты лечения 662 больных уретеролитиазом методом ЭУВЛ. Пациентов поделили на две группы: 1 включала 629 (95,0 %) больных с положительным эффектом от ЭУВЛ, группа 2 – 33 (5,0 %) пациента с неудовлетворительными результатами, когда отхождение конкремента не произошло. Камни в верхней трети мочеточника обнаружены у 378 (57,0 %) пациентов, в средней – у 50 (7,6 %), в нижней трети – у 234 (35,4 %). Для определения предикторов неудовлетворительных результатов использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты.** Общая эффективность ЭУВЛ составила 95,0 %. Исследование показало сильную обратную корреляцию между эффективностью ЭУВЛ и продолжительностью симптомов ( $r = -0,92$ ), размером конкремента ( $r = -0,68$ ). Локализация камня в мочеточнике не влияет на результаты ЭУВЛ ( $r = 0,27$ ).

**Выводы.** Увеличение срока от появления первых клинических симптомов до выполнения ЭУВЛ снижает эффективность лечения. У пациентов с камнями в мочеточниках размерами более 15 мм установлены более низкие показатели освобождения мочеточников от конкрементов после ЭУВЛ.

Ureterolithiasis is a worldwide disease with multifactorial etiology and high, up to 39 % within 15 years, reoccurrence rates that affects a large number of patients, and predominantly manifesting by sudden, colicky, almost severe one-sided flank pain that may become constant or worse as time passes. Frequent urination, dysuria, gross hematuria, nausea, vomiting also may occur. Usually stones are formed within the kidney cavity and then descending the ureter. Treatment of ureterolithiasis routinely starts from the management of acute pain and medical expulsive therapy (MET) by alpha-blockers, calcium channel blockers, corticosteroids, or phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors to promote stone passage. In cases of MET failure, active interventions to remove a calculus are needed, especially in the case of large and/or impacted stones. Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) and ureteroscopy (URS) are the two key active interventions in patients with ureteral calculi [1–4].

Certain factors negatively influencing the effectiveness of ESWL for urolithiasis like obesity, developmental kidney/ureter abnormalities, stone density etc. are already known, others are the subject of current research. Some authors distinguish numerous factors, which possibly might influence the results of ureterolithiasis treatment with ESWL. At the same time, individual reports concluded that their own creation of useful model for predicting the ESWL results had been failed, while S. Yamashita et al. emphasized the need to identify new predictors [5,6].

The European Association of Urology considers the absence of ureteral obstruction below the location of the stone as one of the prerequisites for effective ESWL in ureterolithiasis [7]. Nevertheless, no attention is paid to changes in the ureter wall, which occur directly at a stone location, progress over time and can affect the process of calculi or fragments removal from the ureter.

## Aim

The aim of our study was to determine the peculiarities of histological changes in the ureter wall as a result of calculus presence and to evaluate the predictive factors of ESWL failure in patients with ureterolithiasis.

## Material and methods

Our prospective study included 662 patients with ureterolithiasis who were treated in our clinic by ESWL. Computerized tomography was used for ureteral stones visualization and their density assessment in Hounsfield units (HU).

Inclusion criteria were: calculi of any localization presence in the ureter sized over 5.0 mm in the greatest di-

mension with previous inefficient medical expulsive therapy with tamsulosin 0.4 mg and spasmolytics.

Exclusion criteria were: age below 18 years, stone size of <5.0 mm, and standard ESWL contraindications according to the EAU guidelines [7].

ESWL was considered as effective if a stone in the ureter was fragmented and eliminated afterward spontaneously not followed by an invasive treatment.

To evaluate the predictors of ESWL failure, 662 enrolled patients with ureterolithiasis were divided into 2 groups:

– Group 1,  $n = 629$  (95.0 %) patients with complete stone elimination after ESWL;

– Group 2,  $n = 33$  (5.0 %) patients with ESWL failure. We did not achieve complete stone elimination in these patients, therefore ureteroscopy was performed with ureterolithoextraction in 26 (78.8 %) patients or holmium laser lithotripsy in 7 (21.2 %) patients.

ESWL was performed by lithotripters “Siemens Modularis Uro” (Siemens, Germany). We used an ureteropyeloscope RichardWolf® for ureteroscopy and a holmium laser lithotripter LisaLaser® SPHINX 30 Wt – for fragmentation of large calculi.

During ureteroscopy, we performed biopsy of the ureteral wall at the place of calculi localization and compared obtained histological findings with normal intact ureteral mucosa. Microscopy of specimens was performed at  $\times 40$  magnification after hematoxylin and eosin staining.

We analyzed the possible influence of the following parameters on ESWL failure: duration of symptoms (a time of calculus presence in the ureter), stone size and localization (upper third, middle or lower third of the ureter). Statistical tests were two-tailed and a level of  $P < 0.05$  was considered significant. To determine the presence/absence of a correlation between the analyzed parameters and ESWL outcomes, the Spearman's Rank Correlation Coefficient was used.

## Results

Among the 662 patients enrolled, there were 461 (69.7 %) males and 201 (30.3 %) females aged 18–85 years ( $46.9 \pm 14.4$  years) with a male-to-female ratio of 2.3:1.0. Mean body mass index was 24.6 (SD = 5.3, range 17.6–48.4). Calculi were localized in the upper third part of the ureter in 378 (57.0 %) patients, in the middle part – in 50 (7.6 %), and in the lower part – in 234 (35.4 %) patients. Calculi were present in the left ureter in 311 (47.0 %) cases and in the right ureter – in 351 (53.0 %) cases (Fig. 1).

Overall ESWL efficacy (stone-free rate) in our study was achieved in 629 (95.0 %) patients, while ESWL failure was

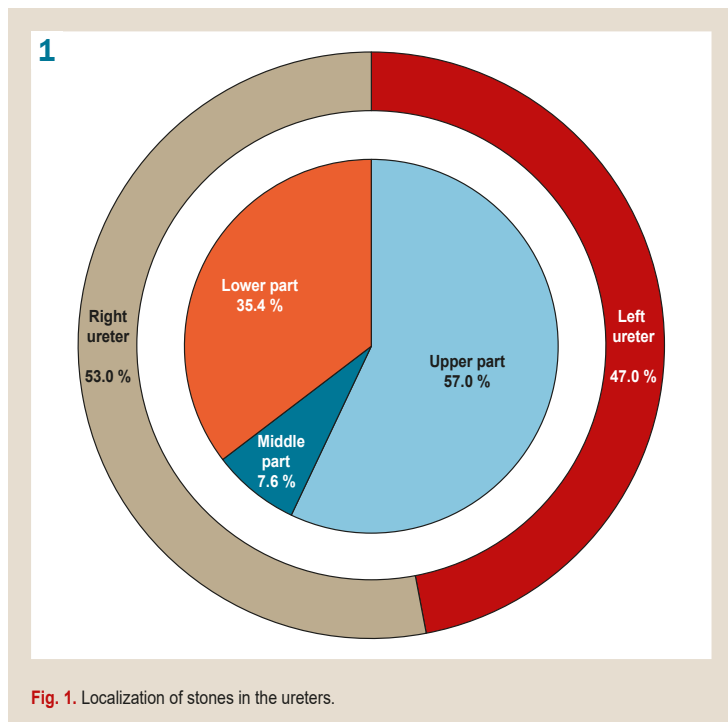


Fig. 1. Localization of stones in the ureters.

Table 1. ESWL outcomes in the patients with ureterolithiasis and different duration of symptoms

Duration of symptoms, days	ESWL success (n = 629)	ESWL failure (n = 33)	Efficacy, %
	n (%)	n (%)	
≤7	311 (49.4)	1 (3.0)	99.7*
8–14	184 (29.3)	5 (15.2)	97.4
15–29	100 (15.9)	12 (36.4)	89.3**
30–59	27 (4.3)	10 (30.3)	73.0**
≥60	7 (1.1)	5 (15.2)	58.3**

\*: baseline; \*\*: statistical difference of ESWL efficacy comparing with the baseline (P < 0.05).

Table 2. ESWL outcomes in patients with different ureteral stone size

Stone size, mm	ESWL success (n = 629)	ESWL failure (n = 33)	Efficacy, %
	n (%)	n (%)	
5 – up to 10	392 (62.3)	10 (30.3)	97.5*
10 – up to 15	218 (34.7)	20 (60.6)	91.6
15 – up to 20	19 (3.0)	3 (9.1)	86.4**

\*: baseline; \*\*: statistical difference of ESWL efficacy comparing with the baseline (P < 0.05).

Table 3. ESWL outcomes in patients with different stone localization in the ureter

Stone localization in the ureter	ESWL success (n = 629)	ESWL failure (n = 33)	Efficacy, %
	n (%)	n (%)	
Upper third	360 (57.2)	18 (54.6)	95.2*
Middle third	48 (7.6)	2 (6.1)	96.0##
Lower third	221 (35.1)	13 (39.4)	94.4##

\*: baseline; ##: no statistical difference of ESWL efficacy comparing with the baseline (P > 0.05).

registered in 33 (5.0 %) cases. An analysis on the relationships between ESWL efficacy/failure and duration of symptoms (the time of a calculus presence in the ureter) revealed predictive factors as the stone size and its localization in the ureter.

Table 1 presents the relationships between ESWL outcomes and the duration of symptoms in our patients.

According to the Spearman's Rank Correlation Coefficient, we registered strong inverse correlation between

ESWL efficacy and duration of symptoms in our patients with ureterolithiasis (r = -0.92). Thus, with increasing duration of symptoms, the effectiveness of ESWL decreased.

Table 2 presents the relationships between ESWL outcomes and the stone size in the greatest dimension in our patients.

According to the Spearman's Rank Correlation Coefficient, we registered strong inverse correlation between ESWL efficacy and stone size in our patients with ureterolithiasis (r = -0.68). Therefore, with increasing stone size, the ESWL effectiveness decreased. As presented in Table 2, among 238 patients with ureteral calculi sized from 10 mm up to 15 mm, successful ESWL was registered in 218 (91.6 %). The results obtained demonstrate efficacy of ESWL even in such size of ureteral calculi. Patients with ureteral calculi sized over 15 mm demonstrated statistically lower stone-free rates after ESWL comparing to the baseline (86.4 % vs. 97.5 %, P < 0.05).

Table 3 shows relationships between ESWL outcomes and stone localization in the ureter in our patients.

Using the Spearman's Rank Correlation Coefficient we did not find any correlation between ESWL efficacy and stone localization in the ureter in our patients with ureterolithiasis (r = 0.27). It means, according to our data, the stone localization in the ureter did not influence the ESWL outcomes and could not be considered as a predictor of ESWL failure.

Assessment of the ureteral stone density we performed before ESWL in all 629 patients from Group 1 and 33 patients from Group 2. Stone density ranged from 200 HU to 1600 HU in Group 1 and from 340 HU to 1600 HU in Group 2. Taking into account that the absence of fragmentation was observed only in 7 (1.1 %) patients out of all 662 from both groups, we believe that the stone density did not influence significantly on the final outcome of ESWL in patients with ureterolithiasis (r = 0.24).

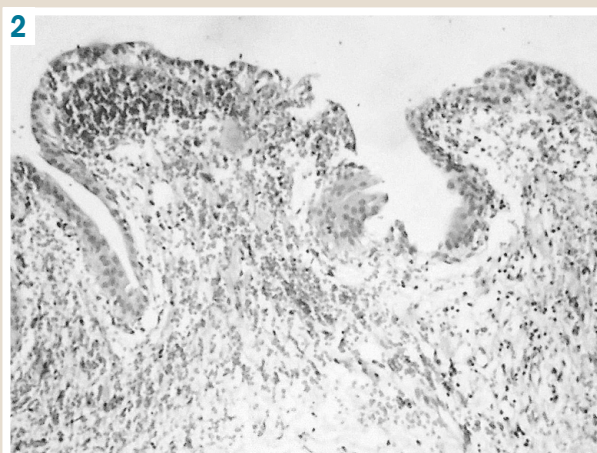
Ureteroscopic biopsy was performed followed by a histological examination of the ureteral wall in patients with different time of stones presence in the ureters (7 days, 1 month and 3 months) with a comparative analysis of the results both with one another and with the results of the ureteral wall examination where a stone was absent (a control sample, Fig. 2).

Histological appearances of biopsy specimens with hematoxylin and eosin staining and original magnification ×40 are presented in Fig. 2–5.

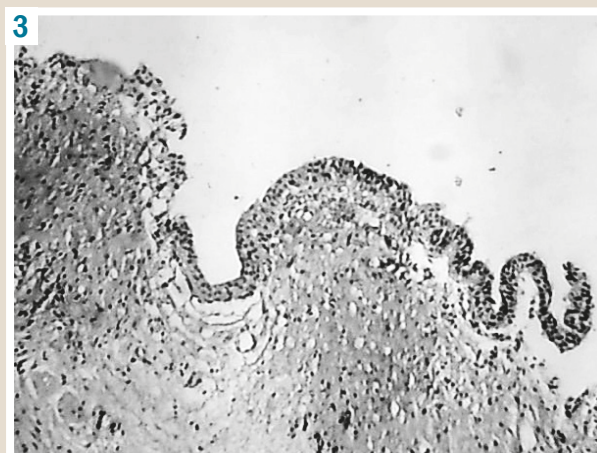
Focal hemorrhages and areas of epithelial exfoliation are visualized, which occurred during the material collection. Stratification of the urothelium is preserved, there are superficial, intermediate and basal urotheliocytes, the number of epithelial rows ranges from 3 to 5 without cellular atypia.

Focal hemorrhages and areas of epithelial exfoliation are visualized, which occurred during the material collection. Stratification of the urothelium is largely preserved, the number of epithelial rows ranges from 3 to 5 without cellular atypia, but with dystrophic changes in the form of vacuolar dystrophy. There are areas of epithelial exfoliation, exposed basement membrane, exfoliation of surface urotheliocytes. Submucosal layer is characterized by moderate edema.

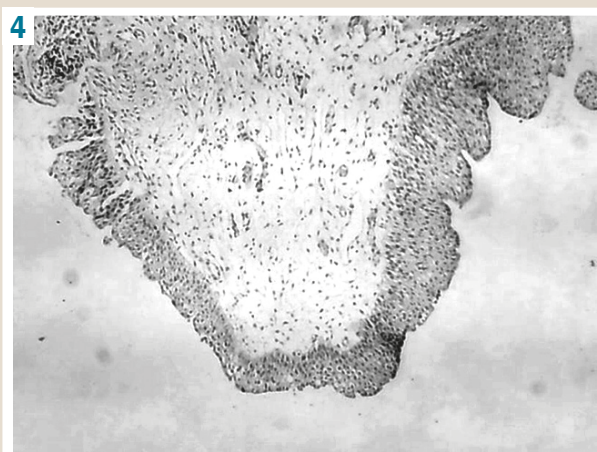
Stratification of the urothelium in most areas is preserved, the number of epithelial rows ranges from 5 to 7 without cellular atypia, but with dystrophic changes in



**Fig. 2.** A fragment of the ureteral wall without stone.



**Fig. 3.** A fragment of the ureteral wall where a stone was localized up to 7 days.



**Fig. 4.** A fragment of the ureteral wall where a stone was localized up to one month.



**Fig. 5.** A fragment of the ureteral wall where a stone was localized up to three months.

the form of vacuolar dystrophy. There are areas of epithelial exfoliation, exposed basement membrane, exfoliation of superficial, intermediate and basal urotheliocytes. Massive submucosal edema, vascular congestion, moderate focal lymphocyte and mononuclear cells infiltration.

In most of the mucous membrane, there are areas of epithelial exfoliation, exposed basement membrane, exfoliation of the surface, intermediate and basal urotheliocyte layers. Epitheliocytes are without cellular atypia, but with dystrophic changes in the form of vacuolar dystrophy. Submucosal layer with pronounced edema, proliferation of fibrous connective tissue, pronounced focal lymphocyte and mononuclear cells infiltration.

We registered the pronounced submucosal edema and proliferation of fibrous connective tissue at the place of long-term presence of ureteral calculi (Fig. 5). Exposed basement membrane and focal edema, which were not seen in the control intact sample (Fig. 2), were progressively increased over time (Fig. 3–5).

## Discussion

Efficacy of different approaches to the treatment for patients with ureteral calculi is an object of contemporary studies.

Yazici O. et al. in 2015 reported that higher BMI and increased stone attenuation values were significant factors influencing the final outcome of shock wave lithotripsy in proximal ureteral stones. In the authors' view, opposite to the current literature data, high skin-to-stone distance (SSD) was the only independent predictor of the shock wave lithotripsy success in patients with distal ureteral stones [8–10].

Various, sometimes not useful models for the prediction of ESWL effective outcomes are under validation now. Patient factors associated with ESWL efficacy have been proposed including body mass index (BMI), SSD, anatomic features of the kidney/ureter, stone size, location and density or even patient age, gender and breathing patterns. Technical factors, such as energy levels, different frequency of shock waves used, accuracy of focusing and targeting the calculus may also influence the ESWL outcomes [5,7,11–13].

The influence of duration of ureteral calculus presence, its size and localization on the ESWL outcomes was studied. According to our data, efficacy of ESWL did not depend on the localization of calculus in the ureter (Table 3). As presented in Tables 1, 2, we found the strong inverse correlation between ESWL efficacy and the calculus size ( $r = -0.68$ ) as well as the time of calculus presence (duration of symptoms) ( $r = -0.92$ ). So, these parameters could be considered as predictors of ESWL failure in patients with ureterolithiasis.

We examined histological changes in the ureteral wall at the place of calculus location. Pathohistological changes in the ureters, arising due to the presence of foreign bodies there, were registered by B. Vogt and I. Chokri in 2020. The authors have found mucosal irritation after ureteral double-pig-tail stenting and proposed original approach to decrease it [14]. According to our data, at the place of stone location in the ureter, inflammatory changes developed at first followed by dystrophic changes in the form of vacuolar dystrophy over time. Submucosal layer was characterized by massive edema with fibrous connective tissue proliferation at the third month of the disease. The manifestations of inflammatory, sclerotic and necrotic changes of the ureteral wall increased over time. We think that detected changes could have a direct negative impact on the stone free rate following ESWL fragmentation as well as removal of fragments by endoscopic methods.

Hamamoto Sh. et al. in 2020 suggested that operative time of ureteroscopic lithotripsy (URSL) and ureteral injuries in patients with ureteral calculi were significantly correlated with endoscopic finding grades. The authors concluded that appropriate intervention around 34 days (limited to 98 days) after symptom onset is necessary for treating ureteral calculi. Even if intervention passed 98 days post-symptom onset, staged URSL, alternative procedures, and detailed informed consent should be planned in advance. Due to high efficacy of ESWL and URS in patients with urolithiasis, there is a need for a clear understanding of their advantages and disadvantages [15,16].

It is obvious that dystrophic and inflammatory changes with connective tissue proliferation impair the elasticity of the ureteral wall, which in turn negatively affects the evacuation of stones or their fragments after ESWL and reduce its efficacy (Fig. 2–5). Features of the dynamic histological changes in the ureteral wall under the long-term influence of the stone presence there require further research.

The EAU recommends using ESWL as a first-line treatment for patients with ureterolithiasis in cases of a stone does not exceed 1.0 cm.

We have demonstrated a positive result of ESWL in those with ureteral calculi larger than 1.0 cm and up to 1.5 cm in the greatest dimension, but according to the time interval from the disease onset to the first session of lithotripsy of not more than 14 days (Tables 1, 2).

In our study, we have tried to evaluate the risk factors of ESWL failure in patients with ureterolithiasis. Based on statistical analysis, we have found inverse correlations between duration of symptoms and the stone size with efficacy of ESWL; therefore, we suggest that the same factors could be positive predictors of its failure. Prospects for further research are to continue the study on the risk factors for ineffective treatment of patients with ureteral stones by ESWL.

## Conclusions

1. ESWL was effective in 95.0 % of our patients with ureterolithiasis and could be successfully performed even in calculi from 1.0 cm up to 1.5 cm in the greatest dimension. The duration of symptoms and the stone size can be considered as predictors of ESWL failure.

2. An increase in time between the onset of primary clinical symptoms and the ESWL decreased the effective-

ness of treatment. Patients with ureteral calculi sized over 15 mm demonstrated lower stone-free rates after ESWL.

3. Prolonged presence of stones in the ureter promoted the proliferation of stromal elements of its wall with the development of fibrous connective tissue, impairing its elasticity and adversely affecting the processes of stone elimination after ESWL.

**Prospects for the further research.** Further studies on prognostic factors of low-invasive treatment failure in ureterolithiasis patients and deeper morphological analyses of the upper urinary tract changes should be conducted in order to decrease the level of surgical intervention failure.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.04.2021  
Після доопрацювання / Revised: 26.04.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2021

## Information about authors:

Vozianov O. S., MD, Urologist, State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.  
ORCID ID: [0000-0002-0981-4807](https://orcid.org/0000-0002-0981-4807)  
Vozianov S. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.  
ORCID ID: [0000-0003-3782-0902](https://orcid.org/0000-0003-3782-0902)

## Відомості про авторів:

Возіанов О. С., лікар-уролог, ДУ «Інститут урології Національної академії медичних наук України», м. Київ.  
Возіанов С. О., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут урології Національної академії медичних наук України», м. Київ.

## Сведения об авторах:

Возіанов А. С., врач-уролог, ГУ «Институт урологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев.  
Возіанов С. А., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт урологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев.

## References

- Glazer, K., Brea, I., & Vaitla, P. (2021). *Ureterolithiasis*. StatPearls. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/30818>
- Fisang, C., Anding, R., Müller, S. C., Latz, S., & Laube, N. (2015). Urolithiasis – an Interdisciplinary Diagnostic, Therapeutic and Secondary Preventive Challenge. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(6), 83-91. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0083>
- Song, L., & Maalouf, N. M. (2020). Nephrolithiasis. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hoiland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, E. A. McGee, & D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Rule, A. D., Lieske, J. C., Li, X., Melton, L. J., Krambeck, A. E., & Bergstralh, E. J. (2014). The ROKS Nomogram for Predicting a Second Symptomatic Stone Episode. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(12), 2878-2886. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013091011>
- Cui, H. W., Silva, M. D., Mills, A. W., North, B. V., & Turney, B. W. (2019). Predicting shockwave lithotripsy outcome for urolithiasis using clinical and stone computed tomography texture analysis variables. *Scientific Reports*, 9(1), Article 14674. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51026-x>
- Yamashita, S., Kohjimoto, Y., Iwahashi, Y., Iguchi, T., Nishizawa, S., Kikkawa, K., & Hara, I. (2018). Noncontrast Computed Tomography Parameters for Predicting Shock Wave Lithotripsy Outcome in Upper Urinary Tract Stone Cases. *BioMed Research International*, 2018, Article 9253952. <https://doi.org/10.1155/2018/9253952>



- [7] Türk, C., Neisius, A., Petrik, A., Seitz, C., Skolarikos, A., Thomas, K., Davis, N., Donaldson, J., Lombardo, R., Grivas, N., & Ruhayel, Y. (2020). *EAU Guidelines on Urolithiasis*. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2020.pdf>
- [8] Yazici, O., Tuncer, M., Sahin, C., Demirkol, M. K., Kafkasli, A., & Sarica, K. (2015). Shock Wave Lithotripsy in Ureteral Stones: Evaluation of Patient and Stone Related Predictive Factors. *International Brazilian Journal of Urology*, 41(4), 676-682. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0330>
- [9] Alabi, T. O., Jeje, E. A., Ogunjimi, M. A., & Ojewola, R. W. (2019). Endoscopic management of ureteric stones: Our initial experience. *Nigerian Journal of Surgery*, 25(1), 26-29. [https://doi.org/10.4103/njs.NJS\\_20\\_18](https://doi.org/10.4103/njs.NJS_20_18)
- [10] Drake, T., Grivas, N., Dabestani, S., Knoll, T., Lam, T., MacLennan, S., Petrik, A., Skolarikos, A., Straub, M., Tuerk, C., Yuan, C. Y., & Sarica, K. (2017). What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *European Urology*, 72(5), 772-786. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.016>
- [11] Wiesenthal, J. D., Ghiculete, D., Ray, A. A., Honey, R. J., & Pace, K. T. (2011). A Clinical Nomogram to Predict the Successful Shock Wave Lithotripsy of Renal and Ureteral Calculi. *The Journal of Urology*, 186(2), 556-562. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.109>
- [12] Lee, J. Y., Kim, J. H., Kang, D. H., Chung, D. Y., Lee, D. H., Do Jung, H., Kwon, J. K., & Cho, K. S. (2016). Stone heterogeneity index as the standard deviation of Hounsfield units: A novel predictor for shock-wave lithotripsy outcomes in ureter calculi. *Scientific Reports*, 6, Article 23988. <https://doi.org/10.1038/srep23988>
- [13] El-Nahas, A. R., El-Assmy, A. M., Mansour, O., & Sheir, K. Z. (2007). A Prospective Multivariate Analysis of Factors Predicting Stone Disintegration by Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: The Value of High-Resolution Noncontrast Computed Tomography. *European Urology*, 51(6), 1688-1694. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.048>
- [14] Vogt, B., & Chokri, I. (2020). Histological Inflammation in Human Ureter either Healthy or Fitted with Double-Pigtail Stent or a Thin 0.3 F Suture Thread: A Preliminary Study. *Advances in Urology*, 2020, Article 1204897. <https://doi.org/10.1155/2020/1204897>
- [15] Hamamoto, S., Okada, S., Inoue, T., Sugino, T., Unno, R., Taguchi, K., Ando, R., Okada, A., Miura, H., Matsuda, T., & Yasui, T. (2020). Prospective evaluation and classification of endoscopic findings for ureteral calculi. *Scientific Reports*, 10(1), Article 12292. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69158-w>
- [16] Etafy, M., Morsi, G. A., Beshir, M. S., Soliman, S. S., Galal, H. A., & Ortiz-Vanderdys, C. (2014). Management of lower ureteric stones: a prospective study. *Central European Journal of Urology*, 66(4), 456-462. <https://doi.org/10.5173/cej.2013.04.art19>

# Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention

M. V. Ostafiichuk<sup>IB</sup>\*B,C,D, A. Ye. Kovalenko<sup>IB</sup>A,D,F, Yu. M. Tarashchenko<sup>IB</sup>E

SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

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

## Key words:

thyroid cancer, surgical treatment, radioiodine-resistant metastases, radioiodine therapy.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 670-676

\*E-mail:  
maryanostafyichuk@gmail.com

**The aim** of this article is to assess the initial status, characteristics of the tumor process and initial surgical treatment in patients with well-differentiated thyroid carcinomas who subsequently showed resistance to <sup>131</sup>I therapy, comparing with the control group of patients who achieved a positive effect of <sup>131</sup>I therapy.

**Materials and methods.** In total, 156 cases of well-differentiated thyroid cancer were analyzed. The control group consisted of 189 patients who showed complete responses to treatment of metastases after <sup>131</sup>I therapy and the confirmed relapse-free period. The patients were operated and followed up in the Department of Endocrine Gland Surgery of SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" between 1990 and 2019.

**Results.** Based on our study, in the group of radioiodine-resistant metastases, there was a 3.1:1.0 predominance of women over men; whereas in the control group, this ratio was 1.4:1.0. It was noted that resistance to radioactive iodine in patients under 20 years of age was 4 times significantly lower (10.26 %) comparing with the radiosensitive group (41.90 %). In the age group of 41–60 years, radioiodine resistance was 6.5 times higher than that in the comparison group (39.10 % and 6.35 %), and in the age group over 61 years – 11 times (11.54 % and 1.05 %). The impact analysis of radiation exposure on the radioiodine refractoriness occurrence revealed that among patients living in radiation-contaminated areas of Ukraine in 1986 following the Chernobyl accident, there were no significant differences in the development of resistance to radioactive iodine (resistance to <sup>131</sup>I – 51.92 % (n = 81), treatment response <sup>131</sup>I – 64.02 % (n = 121)). These differences may be due to the younger age of patients affected by radiation and better sensitivity to radioiodine compared to the main group patients. The maximum number of radioiodine-resistant observations was in the intermediate risk group (71.15 %; n = 111). Worth noting is the significant number of radioiodine-resistant metastases in the group where their absence was initially diagnosed (11.53 %; n = 18) and in the group where the proper assessment of lymph collectors was not performed (29.49 %; n = 46). Radioiodine resistance was significantly more common (33.97 %; n = 53) in observations where the prophylactic central dissection was not performed.

**Conclusions.** The main risk factors in the development of radioiodine-resistant metastases were the age of patients older than 40 years, the limited primary surgery on regional lymphatic collectors of the neck, tumor aggressiveness. Careful pre- and intraoperative assessment of regional collectors of the lymph outflow, preventive central neck dissection and extensive therapeutic dissections can reduce the risk of residual and radioiodine-resistant metastases. Timely diagnosis of metastases can improve the results of primary surgical treatment for patients with differentiated thyroid carcinoma and reduce the incidence of radioiodine resistance.

## Ключові слова:

карцинома щитовидної залози, хірургічне лікування, радіодрезистентні метастази, радіоідотерапія.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 670-676

## Радіодрезистентні метастази високодиференційованого раку щитовидної залози, аналіз характеристик пухлин і первинного оперативного втручання

М. В. Остафійчук, А. Є. Коваленко, Ю. М. Тарашченко

**Мета роботи** – оцінити первинний статус, характеристики пухлинного процесу та початкового хірургічного лікування в пацієнтів із високодиференційованими карциномами щитовидної залози, які згодом мали резистентність до терапії <sup>131</sup>I, порівняно з контрольною групою хворих, які мали позитивний ефект від терапії <sup>131</sup>I.

**Матеріали та методи.** Виконали аналіз 156 спостережень високодиференційованого раку щитовидної залози, резистентних до терапії <sup>131</sup>I. Контрольна група – 189 пацієнтів, у яких визначили позитивний ефект лікування метастазів після терапії <sup>131</sup>I та доведеного безрецидивного періоду. Пацієнти прооперовані та перебували під спостереженням у відділі хірургії залоз внутрішньої секреції ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» (1990–2019 рр.).

**Результати.** У групі радіодрезистентних метастазів переважали жінки у співвідношенні 3,1:1,0, а у групі контролю співвідношення жінок і чоловіків становило 1,4:1,0. Виявили, що резистентність до радіоактивного йоду в пацієнтів віком до 20 років була вірогідно вчетверо нижчою (10,26 %) порівняно з радіоідчутливою групою (41,90 %). У віковій групі 41–60 років радіодрезистентність переважала в 6,5 раза порівняно з групою порівняння (39,10 % і 6,35 %), а старше за 61 рік – в 11 разів (11,54 % і 1,05 %). Аналізуючи вплив радіаційного опромінення на виникнення радіоідрефрактерності, виявили: серед пацієнтів, які проживали в 1986 р. на радіаційно забруднених територіях України внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, не було вірогідних відмінностей за розвитком стійкості до радіоактивного йоду (резистентність до <sup>131</sup>I – 51,92 % (n = 81); ефект лікування <sup>131</sup>I – 64,02 % (n = 121)). Ці відмінності можуть бути пов'язані з молодшим віком радіаційно постраждалих пацієнтів і кращою чутливістю до радіоїоду порівняно з пацієнтами основної групи. Максимальна кількість радіоідрефрактерних спостережень – у групі проміжного ризику (71,15 %; n = 111). Привертає увагу чимала кількість радіоідрефрактерних метастазів у групі, в якій первинно їх не діагностували (11,53 %; n = 18), і у групі, де не виконували належне оцінювання стану лімфатичних колекторів (29,49 %; n = 46). У спостереженнях, де профілактичну центральну дисекцію не виконували, радіоідрефрактерність визначали вірогідно частіше (33,97 %; n = 53).

**Висновки.** Основні фактори розвитку радіоїодрезистентних метастазів – вік пацієнтів старше за 40 років, обмежений обсяг первинного оперативного втручання на регіонарних лімфатичних колекторах шиї, агресивність пухлини. Ретельність до- та інтраопераційного оцінювання регіонарних колекторів лімфовідтоку, виконання профілактичної центральної дисекції шиї та широких терапевтичних дисекцій дають змогу зменшити ризик розвитку резидуальних і радіоїодрезистентних метастазів. Своєчасна діагностика метастазів дає можливість поліпшити результати первинного хірургічного лікування пацієнтів із диференційованою тиреоїдною карциномою, знизити частоту розвитку радіоїодрезистентності.

## Радиоїодрезистентные метастазы высокодифференцированного рака щитовидной железы, анализ характеристик опухолей и первичного оперативного вмешательства

М. В. Остафійчук, А. Е. Коваленко, Ю. Н. Тарашенко

**Цель работы** – оценить первичный статус, характеристики опухолевого процесса и начального хирургического лечения у пациентов с высокодифференцированными папиллярными карциномами щитовидной железы, впоследствии проявивших резистентность к терапии  $^{131}\text{I}$ , по сравнению с контрольной группой больных, у которых получен положительный эффект терапии  $^{131}\text{I}$ .

**Материалы и методы.** Проведен анализ 156 наблюдений высокодифференцированного рака щитовидной железы, резистентных к терапии  $^{131}\text{I}$ . Контрольная группа – 189 пациентов, у которых отмечен положительный эффект лечения метастазов после терапии  $^{131}\text{I}$  и доказанного безрецидивного периода. Пациенты оперированы и находились под наблюдением в отделе хирургии желёз внутренней секреции ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины» (1990–2019 гг.).

**Результаты.** В группе радиоїодрезистентных метастазов преобладали женщины в соотношении 3,1:1,0, а в группе контроля соотношение женщин и мужчин составило 1,4:1,0. Отмечено, что резистентность к радиоактивному йоду у пациентов в возрасте до 20 лет была достоверно в 4 раза ниже (10,26 %) по сравнению с группой эффективного лечения метастазов (41,90 %). В возрастной группе 41–60 лет радиоїодрезистентность преобладала в 6,5 раза по сравнению с группой сравнения (39,10 % и 6,35 %), а в возрасте более 65 лет – в 11 раз (11,54 % и 1,05 %).

При анализе влияния радиационного облучения на возникновение радиоїодрефрактерности отмечено: среди пациентов, проживавших в 1986 г. на радиационно загрязнённых территориях Украины после аварии на Чернобыльской АЭС, не было достоверных различий в развитии устойчивости к радиоактивному йоду (резистентность к  $^{131}\text{I}$  – 51,92 % (n = 81); эффект лечения  $^{131}\text{I}$  – 64,02 % (n = 121)). Эти различия могут быть связаны с более молодым возрастом радиационно пострадавших пациентов и лучшей чувствительностью к радиоактивному йоду по сравнению с больными основной группы. Максимальное количество радиоїодрезистентных наблюдений было в группе промежуточного риска (71,15 %; n = 111). Привлекает внимание значительное количество радиоїодрезистентных метастазов в группе, где первично они не диагностированы (11,53 %; n = 18), и в группе, где не выполнена должная оценка состояния лимфатических коллекторов (29,49 %; n = 46). В наблюдениях, в которой профилактическая центральная диссекция не проведена, радиоїодрезистентность отмечена достоверно чаще (33,97 %; n = 53).

**Выводы.** Основные факторы риска развития радиоїодрезистентных метастазов – возраст пациентов старше 40 лет, ограниченность первичного оперативного вмешательства на регионарных лимфатических коллекторах шеи, агрессивность опухоли. Тщательность до- и интраоперационной оценки регионарных коллекторов лимфотока, проведение профилактической центральной диссекции шеи и широких терапевтических диссекций позволяют уменьшить риск развития резидуальных и радиоїодрезистентных метастазов. Своєчасна діагностика метастазов удосконалює результати первинного хірургічного лікування пацієнтів з диференційованою тиреоїдною карциномою і знижує частоту розвитку радиоїодрезистентності.

**Ключевые слова:**  
карцинома щитовидной железы, хирургическое лечение, радиоїодрезистентные метастазы, радиоїодтерапия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 670-676

Metastatic well-differentiated thyroid cancer is treated with radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ ) due to the ability of tumor cells to capture and selectively accumulate the isotope. The positive effect of treatment can be achieved in 60–70 % of patients with small metastatic foci and a high degree of accumulation of the radiopharmaceutical [1].

Some patients develop iodine resistance of metastases, that is, the lack of the ability to capture the isotope, which significantly worsens the prognosis. 5-year disease – free survival rate for iodine resistance is 66 %, and 10-year survival rate does not exceed 10 % [2]. According to the results of various studies, the average life expectancy of patients with iodine-resistant thyroid cancer is from two and a half years to three and a half years from the disease detection [3–5]. It is currently believed that the MAPK signaling pathway activation is the central link in the pathogenesis of papillary thyroid carcinoma. Activation triggers are mutations in the BRAF gene and genes of the RAS family, as well as gene rearrangements with the chimeric RET-PTC gene formation [6,7].

An important role in the development of iodine resistance is played by the transport of iodine to thyrocytes, which occurs against the concentration gradient by activating the sodium iodine symporter. A decrease in the expression of sodium iodine symporter, as well as a decrease in its amount on the membrane of tumor cells, leads to a decrease in functional activity, both of these mechanisms are considered the key factors in the resistance to radioiodine therapy development [6].

The data on the frequency of iodine resistance are contradictory. It has been shown that in 25–66 % of cases, tumor foci either initially do not have a sufficient capacity to accumulate  $^{131}\text{I}$  or lose it during therapy. It may be due to a decrease in the population of well-differentiated tumor cells and an increase in the number of poorly-differentiated cells incapable of capturing  $^{131}\text{I}$  [8]. In this case, thyroglobulin can not be considered a reliable tumor marker, as decreased cell differentiation and iodine resistance affect the ability of malignant cells to produce thyroglobulin [9,10].

At all stages of treatment for patients with well-differentiated thyroid cancer, it is always necessary to take into account the risk of developing resistance to radioiodine therapy in order to change the therapeutic program in a timely manner.

The diagnosis of metastases resistant to radioiodine therapy is a controversial issue. It is noted that if metastases of differentiated thyroid cancer progress after an adequate course of radioactive iodine treatment with therapeutic activities of 100 mCi and higher, further  $^{131}\text{I}$  therapy will be ineffective [2,3].

In terms of morphological characteristics and clinical manifestations, iodine-resistant thyroid carcinomas represent a highly heterogeneous group. In some patients, pathological foci may not initially accumulate  $^{131}\text{I}$ , in others, heterogeneity of the isotope accumulation activity in different foci may be observed; in addition, the resistance to radioactive iodine may develop during treatment. There are examples when pathological foci accumulate  $^{131}\text{I}$  but do not progress, however, a positive therapeutic effect is not observed either, even after repeated courses of radioiodine therapy. In connection with this heterogeneity of the disease, the determination of iodine resistance is an important diagnostic problem, in particular, to define the timing of more effective  $^{131}\text{I}$  therapy, and, if necessary, to change a treatment tactics. Moreover, long-term use of the radiopharmaceutical is associated with an increased risk of developing secondary tumors and leukemia [2,3].

It should also be noted that, in most cases, iodine-resistant tumors are asymptomatic and patients do not need emergency therapy. Careful and regular follow-up of patients after radical treatment allows, in most cases, early diagnosis of local iodine-resistant metastases in the neck region and their surgical removal without survival rates affection. Though, a case may not always be operable.

Important controversial clinical issues of prevention, early diagnosis, optimization of the combined surgical and systemic treatment strategy for patients with confirmed iodine resistant metastases of well-differentiated papillary thyroid cancer, requiring a study on the treatment results in this group of patients, have remained unresolved to date.

### Aim

This article focuses on the assessment of primary status, characteristics of the tumor process and initial surgical treatment in patients with well-differentiated papillary thyroid carcinomas who subsequently developed resistance to  $^{131}\text{I}$  therapy comparing with the control group of patients who achieved an adequate response from  $^{131}\text{I}$  therapy.

### Materials and methods

The work design is a clinical retrospective study. We analyzed 156 cases of well-differentiated papillary thyroid cancer, which showed iodine resistance after a radical treatment, consisting in thyroidectomy, followed by ablative therapy with  $^{131}\text{I}$  and suppressive hormonal therapy.

The control group consisted of 189 patients who showed complete responses to treatment of metastases after  $^{131}\text{I}$  therapy and a confirmed relapse-free period. The

patients were operated and followed up in the Department of Endocrine Gland Surgery of SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" between 1990 and 2019.

The study included patients who met the following criteria:

- primary treatment of well-differentiated papillary thyroid carcinoma including total thyroidectomy with or without neck dissection, followed by  $^{131}\text{I}$  therapy and suppressive hormonal therapy;

- the studied group of iodine-resistant metastases that is the development of one or more metastatic lymph nodes in the neck, mediastinum that do not accumulate  $^{131}\text{I}$  after the confirmed relapse-free period (diagnostic  $^{131}\text{I}$  scanning, ultrasound or CT of the neck, thyroglobulin level  $<0.20$  ng/ml), provided that ablative radioiodine therapy is at a therapeutic dose of 3.7 GBq (100 mCi);

- the control comparison group that is the complete response of metastases to  $^{131}\text{I}$  treatment with the confirmed relapse-free period (diagnostic  $^{131}\text{I}$  scanning, ultrasound or CT of the neck, thyroglobulin level  $<0.20$  ng/ml);

- at least a 6-month patient follow-up period or until death.

At the first stage, the primary characteristics of the disease and initial surgical treatment were comparatively assessed in the control group of patients with the complete response to  $^{131}\text{I}$  therapy and in the study group with confirmed iodine resistance.

We evaluated the patient's data (sex, age, living in a radiation-controlled area affected by the Chernobyl accident, clinical manifestations of the disease, risk group); characteristics of the tumor process (stage according to the TNM system, invasiveness, multifocality, morphology); the nature of primary surgical treatment.

Statistical processing of the data was carried out using the Statistica 10.0 Free trial. Calculated using the two-tailed Fisher's exact test.

### Results

The data on the prevalence of well-differentiated radioiodine-resistant thyroid cancer in male and female patients are contradictory without a clear relationship according to various studies [1–3,8]. Lamartina L. and her co-authors (2017) observed the predominance of men in radioiodine-resistant thyroid cancer [10]. In our study, in the group of radioiodine-resistant metastases, there was a 3.1:1.0 predominance of women over men; whereas in the control group, this ratio was 1.4:1.0.

The most significant factor in the development of radioiodine resistance was the age, which was consistent with many studies [2,3,5]. The adequate response to radioactive iodine therapy for metastases of well-differentiated thyroid cancer is known, especially in young patients [10]. It was noted that the radioactive iodine resistance in patients under the age of 20 years was 4 times significantly lower (10.26 %) comparing with the group of effective treatment of metastases (41.90 %) (Fig. 1, Table 1). In the age group of 21–40 years, patients with positive dynamics following the radioactive iodine therapy of metastases also dominated (50.79 % and 39.10 %, respectively). In age groups over 40 years, there was a different situation in favor of

an increase in the number of iodine resistance cases. In the age group of 41–60 years, radioiodine resistance was 6.5 times higher in contrast to the comparison group (39.10 % and 6.35 %) and at the age of over 61 years, it was 11 times higher (11.54 % and 1.05 %).

The presence of patients in the radiation-affected area after the 1986 Chernobyl Nuclear Power Plant accident (Kyiv, Chernihiv, Zhytomyr, Rivne, Cherkasy, Volyn regions) did not show a great influence on the metastases resistance to radioactive iodine (51.92 %;  $n = 81$ ), but it was significant in the control group with responsive metastases (64.02 %;  $n = 121$ ) due to the young age of radiation-injured patients who responded to radioactive iodine therapy.

The clinical manifestations of thyroid cancer (palpable tumor, dysphagia, dysphonia) did not differ significantly between the groups being compared; most of the cancer cases were asymptomatic and detected when the patients were treated for another disease.

Risk stratification by groups was carried out at the time of primary treatment. In the low-risk group, the number of radioiodine-resistant metastases was minimal (4.49 %;  $n = 7$ ). The maximum number of radioiodine-resistant cases was in the intermediate risk group (71.15 %;  $n = 111$ ). There were 38 patients in the high-risk group (24.36 % with radioiodine resistance).

The stage of the tumor process at the time of primary treatment influenced the development of radioactive iodine resistance. Microcarcinomas (less than 1 cm in size) without extrathyroidal extension were less likely to show resistance to radioactive iodine (9.62 %;  $n = 15$ ) compared with carcinomas of more progressive stages: pT2 – from 2.1 cm to 4.0 cm (19.87 %;  $n = 31$ ); pT3 – 4.1 cm or more (28.85 %;  $n = 45$ ); pT4 – a tumor of any size with extracapsular invasion (16.02 %;  $n = 25$ ), which is natural and corresponds to the literature data [5].

The analysis of regional metastasis of carcinomas is of practical interest. The diagnosed metastases of the median and lateral neck responded to radioactive iodine therapy, and the indicators in the control group with response to therapy were significantly better than those in cases of radioiodine resistance (Table 2). Noteworthy is a significant number of radioiodine-resistant metastases in the group where their absence was initially diagnosed (11.53 %;  $n = 18$ ) and in the group where the lymphatic collector state was not properly assessed (29.49 %;  $n = 46$ ), indicating the importance of pre- and intraoperative diagnosis of regional metastasis in establishing the diagnosis of well-differentiated thyroid carcinoma. Many authors note the importance of the metastasis diagnosis in the preoperative period by an experienced doctor of ultrasound diagnostics and the thoroughness of intraoperative revision of the neck compartments, most often affected by metastases [9,10]. In our observations, the most frequent anatomical localization of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid carcinoma to the regional lymph nodes of the neck were level VI of the central compartment, as well as levels II, III, IV of the lateral triangles of the neck (Fig. 2).

The importance of performing an oncological adequate neck dissection in order to prevent the development of residual and radio-resistant metastases is confirmed by the analysis of surgical interventions on the neck lymphatic

**Table 1.** Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the age groups,  $n$  (%)

Age groups, years	Metastases showing radioiodine resistance	Complete response to $^{131}\text{I}$ therapy for metastases	According to Fisher's exact test
Under 20	16 (10.26)	79 (41.9)	<0.0001
21–40	61 (39.10)	96 (50.79)	0.039
41–60	61 (39.10)	12 (6.35)	<0.0001
61 and older	18 (11.54)	2 (1.05)	<0.0001

**Table 2.** Regional metastasis of papillary thyroid carcinoma,  $n$  (%)

Regional metastasis	Metastases showing radioiodine resistance	Complete response to $^{131}\text{I}$ therapy for metastases	According to two tailed Fisher's exact test
$N_0$ Absence of regional metastasis	18 (11.53)	0 (0.0)	0.065
$N_{1a}$ Median neck metastases	33 (21.15)	68 (35.98)	0.018
$N_{1b}$ Metastases of the lateral neck, unilateral or bilateral	59 (37.82)	121 (64.02)	0.001
$N_x$ Regional lymph nodes which can not be assessed	46 (29.49)	0 (0.0)	0.001

**Table 3.** The neck dissection in regional metastasis of papillary thyroid carcinoma,  $n$  (%)

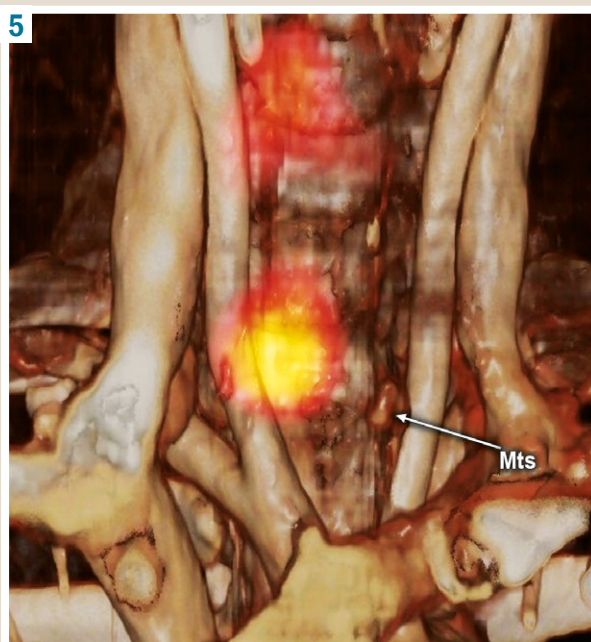
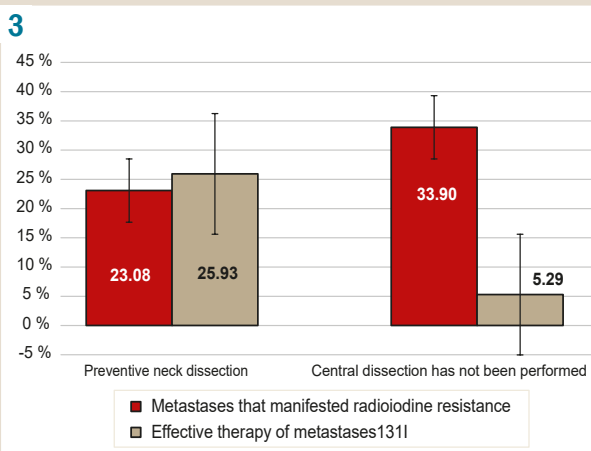
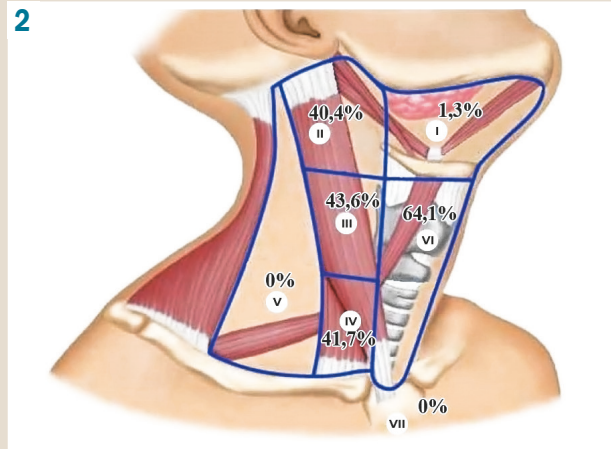
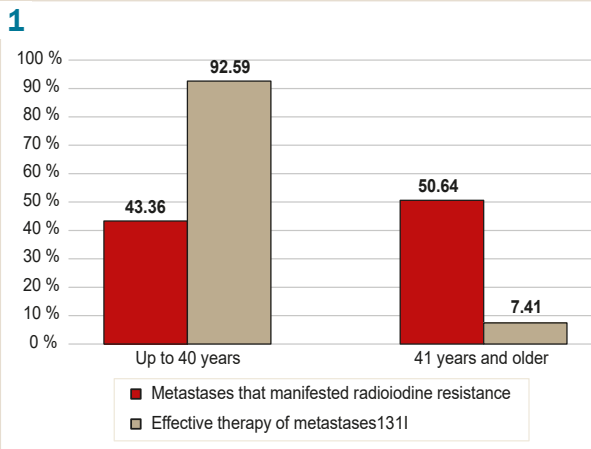
Neck dissection	Metastases showing radioiodine resistance	Complete response to $^{131}\text{I}$ therapy for metastases	According to two tailed Fisher's exact test
Preventive neck dissection	36 (23.08)	49 (25.93)	
Therapeutic neck dissection	65 (41.66)	124 (65.61)	<0.0001
Unilateral central dissection	9 (5.78)	9 (4.76)	
Bilateral central dissection	80 (51.28)	149 (78.83)	<0.0001
Central dissection was not performed	53 (33.97)	10 (5.29)	<0.0001

**Table 4.** Regional metastasis morphology of papillary thyroid carcinoma,  $n$  (%)

Morphology	Metastases showing radioiodine resistance	Complete response to $^{131}\text{I}$ therapy for metastases	According to two tailed Fisher's exact test
Typical papillary thyroid carcinoma	65 (41.68)	40 (21.16)	0.0001
Oxyphilic cell papillary thyroid carcinoma	20 (12.82)	12 (6.35)	0.0305
Sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma	13 (8.34)	19 (10.05)	
Solid follicular variant of papillary thyroid carcinoma	7 (4.49)	56 (29.64)	<0.0001
Follicular variant of papillary thyroid carcinoma	41 (26.28)	62 (32.80)	
Follicular thyroid carcinoma	9 (5.78)	0 (0.0)	0.0007
Poorly differentiated tumor	1 (0.61)	0 (0.0)	

collectors in the primary treatment of thyroid carcinoma (Fig. 3, Table 3). Radical dissections of a preventive and therapeutic nature showed a significant decrease in the number of observations of iodine-resistant metastases (Fig. 4). It is especially important to note the need to perform preventive central neck dissection [10]. In the observations where prophylactic central dissection was not performed, radioiodine resistance was found significantly more often (33.97 %;  $n = 53$ ).

The aggressiveness of cancer morphology is one of the factors determining the radioiodine resistance of a tumor



**Fig. 1.** Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the age groups.

**Fig. 2.** Anatomical localization and frequency of radioiodine-resistant thyroid cancer metastasis to the neck regional lymph nodes (Shah, J.P., Patel, S.G. (2003). Head & Neck Surgery And Oncology (3 rd ed.). Mosby Ltd).

**Fig. 3.** The nature of neck dissection in regional metastasis of well-differentiated thyroid carcinoma.

**Fig. 4.** Radioiodine-resistant metastases of differentiated thyroid carcinoma in the right jugular collector. Stage of right lateral neck dissection.

**Fig. 5.** Radioiodine-resistant metastasis of differentiated thyroid carcinoma. Paratracheal lymph nodes on the left in the central VI compartment of the neck. Detected 1 month after thyroidectomy with the first <sup>131</sup>I scan using high-sensitivity SPECT.

[4]. In our study, radioiodine resistance was more often in a typical variant of papillary thyroid carcinoma (41.68 %, n = 65); follicular variant of papillary carcinoma (26.28 %, n = 41); oxyphilic cell variant of papillary carcinoma (12.82 %, n = 20) (Table 4).

Undoubtedly, taking into account the risk factors characterizing the primary characteristics of the tumor process at the beginning of the treatment, the performed surgical intervention nature is essential for predicting the development of possible radioiodine resistance in well-differentiated thyroid carcinomas.

## Discussion

Resistance to radioactive iodine of well-differentiated thyroid cancer metastases has become a significant problem in recent years, affecting treatment outcomes. Therefore, the most important task is to identify the specific moment in time when the radioactive iodine therapy can not be used effectively, and it is necessary to change therapy tactics.

Clinical analysis of well-differentiated thyroid carcinomas resistant to  $^{131}\text{I}$  treatment allowed us to determine the most significant criteria for establishing diagnosis in accordance with the international recommendations [2,3].

The discussion of iodine-resistant metastases can take place during the very first course of  $^{131}\text{I}$  therapy, when residual metastases are detected a month after radical surgical treatment [1,4]. The presence of at least 1 lesion visualized on ultrasound, CT/MRI, that does not accumulate radioactive iodine, provided that if radioiodine therapy (100 mCi) and post-treatment whole-body scintigraphy is performed adequately, can serve as a criterion for radioactive resistance.

Analysis of radioactive iodine-resistant cancer forms showed that in the high-risk group, early detection of iodine-resistant metastases is possible with the first  $^{131}\text{I}$  scan using high-sensitivity single-photon emission computed tomography (SPECT) after the adequate oncological primary surgery (Fig. 5). Exact comparison of anatomical and functional images allows differentiation of isotope accumulation foci and metastases that do not capture radioactive iodine [1,8].

The absence of radioactive iodine absorption in some, but not all, lesions, that is, a mixed picture with foci accumulating and not accumulating isotope, can be considered refractory. With a mixed nature of absorption, continuation of therapy with radioactive iodine in combination with the removal of iodine-resistant metastases can be discussed.

Our observations, as well as studies of other authors, have shown that patients can be defined as resistant to radioactive iodine in a more distant period, when there is a progressive loss of the isotope uptake after several sessions of radioiodine therapy [2,3,5]. Often, radioiodine refractory status is determined by an  $^{18}\text{F}$ FDG-PET study following the detection of increased thyroglobulin and negative radioactive iodine body scans.

In this case, the indicator of the biochemical progression of thyroglobulin is important. Tumor load can be assessed by dynamic thyroglobulin levels; rapid progression and poor prognosis can be predicted by thyroglobulin doubling time in less than 1 year.

Most authors consider that the main clinical task is the early detection of iodine-resistant metastases and their surgical removal [1–3,5,8]. Local recurrences in the neck and mediastinum are the most common sites of metastasis, followed by the lungs, extracervical lymph nodes, bones, and the brain.

For locoregional recurrence, surgery is the most commonly used approach. Indications for local therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer are based on the location and number of metastases, tumor size and technical capability. In case of locoregional recurrence, surgery is the best option, even in cases of radio-

active iodine trapping. The volume of surgical intervention is determined individually, it can be radical, palliative in order to remove aerodigestive obstruction, and it can be combined with external radiation therapy. The type of cervical dissection varies depending on the lesion nature and it should be radical. The most common dissection is the central compartment of the neck, lateral dissection in the area of the anterior and posterior triangles of the neck. With previously performed extensive operations, limited selective dissection in the affected area is justified [9,10].

Reoperation for radioiodine-resistant regional metastases, according to many authors, requires careful preparation to assess the balance between the risk and benefit of surgical intervention [9,10]. It is necessary to conduct a clear anatomical and topographic localization of the lesion (ultrasound of the neck with a high-resolution, computed tomography of the neck, chest, abdomen and brain according to the oncological screening program, SPECT) with mandatory cytological confirmation of malignancy.

Recently, a large number of studies have been published on the need for prophylactic dissection of lymph nodes in the central compartment of the neck as a method of surgical prophylaxis of radioiodine resistance, which allows detecting micrometastasis morphologically in almost 60 % of cases [9]. There is no doubt that prophylactic central dissection increases the radicality of the intervention and achieves zero levels of postoperative stimulated thyroglobulin, thereby reducing ablative doses of radioactive iodine in low-risk patients.

The decision-making should always be discussed with a patient. In cases of high risk and impossibility of radical tumor removal, many surgeons recommend a more conservative approach, alternative methods of local impact on the tumor, discussion of targeted therapy with multikinase inhibitors [1–4].

We agree with the most oncologists that for radioiodine-resistant cancer, treatment with multikinase inhibitors should only be considered in patients with advanced disease, significant tumor burden, and when a refusal from the treatment with multikinase inhibitors may lead to significant harm or clinical complications in the near future in the opinion of an interdisciplinary group of experts [2,3]. Modern thyroid oncosurgery should anticipate the possibility of radioiodine-resistant metastases at the beginning of treatment, assessing the tumor process, and the therapy nature, stratifying risk groups. Undoubtedly, the earlier detection of radioactive iodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer will allow their radical surgical removal in a timely manner.

## Conclusions

1. The possibility of developing radioiodine resistance of well-differentiated thyroid cancer should be considered when planning the nature of primary treatment, taking into account risk factors.
2. The main risk factors for the development of radioiodine-resistant metastases were the age of patients older than 40 years and the radicality of primary surgery on regional lymphatic collectors of the neck.
3. Careful pre- and intraoperative assessment of regional collectors of the lymph outflow, preventive central neck

dissection and extensive therapeutic dissections can reduce the risk of residual and radioiodine-resistant metastases.

4. The frequent anatomical localization of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid carcinoma in the regional lymph nodes of the neck were – VI level of the central compartment, as well as II, III, IV levels of the lateral triangles of the neck. Special attention should be paid to these anatomical areas during surgery and patient examination. Timely diagnosis of metastases can improve the results of primary surgical treatment for patients with differentiated thyroid carcinoma and reduce the incidence of radioiodine-resistant metastases.

**Prospects for further research** are both to expand the sample of patients and to determine the reasons for the development of radioiodine resistance of well-differentiated thyroid cancer to <sup>131</sup>I accumulation. Prevention of the radioactive iodine resistance development during treatment. To improve preoperative diagnosis of thyroid cancer, individualize the therapeutic tactics; stratification and management of patients in the long-term postoperative period.

#### Funding

The work is a fragment of the research of SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine": "Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of thyroid tumors, adrenal gland incidence and parathyroid adenomas", state registration No. O120U100647.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2021  
Після доопрацювання / Revised: 11.03.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2021

#### Information about authors:

Ostafichuk M. V., Researcher, Department of Endocrine Gland Surgery, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-0446-051X](https://orcid.org/0000-0002-0446-051X)

Kovalenko A. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine Gland Surgery, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: [0000-0003-0326-6421](https://orcid.org/0000-0003-0326-6421)

Tarashchenko Yu. M., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Endocrine Gland Surgery, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: [0000-0003-4787-359X](https://orcid.org/0000-0003-4787-359X)

#### Відомості про авторів:

Остафійчук М. В., науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.

Коваленко А. Є., д-р мед. наук, професор, керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.

Тарашченко Ю. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.

#### Сведения об авторах:

Остафийчук М. В., научный сотрудник отдела хирургии эндокринных желез, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев.

Коваленко А. Е., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела хирургии эндокринных желез, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев.

Тарашченко Ю. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела хирургии эндокринных желез, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев.

#### References

- [1] Van Nostrand D. (2018). Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Time to Update the Classifications. *Thyroid*, 28(9), 1083-1093. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0048>
- [2] Capdevila, J., Galofré, J. C., Grande, E., Zafón Llopis, C., Ramón Y Cajal Asensio, T., Navarro González, E., Jiménez-Fonseca, P., Santamaría Sandi, J., Gómez Sáez, J. M., & Riesco Eizaguirre, G. (2017). Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clinical and Translational Oncology*, 19(3), 279-287. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1554-5>
- [3] Fugazzola, L., Elisei, R., Fuhrer, D., Jarzab, B., Lebouleux, S., Newbold, K., & Smit, J. (2019). 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*, 8(5), 227-245. <https://doi.org/10.1159/000502229>
- [4] Anderson, R. T., Linnehan, J. E., Tongbram, V., Keating, K., & Wirth, L. J. (2013). Clinical, Safety, and Economic Evidence in Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Literature Review. *Thyroid*, 23(4), 392-407. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0520>
- [5] Gild, M. L., Topliss, D. J., Learoyd, D., Parnis, F., Tie, J., Hughes, B., Walsh, J. P., McLeod, D., Clifton-Bligh, R. J., & Robinson, B. G. (2018). Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 88(4), 529-537. <https://doi.org/10.1111/cen.13508>
- [6] Aashiq, M., Silverman, D. A., Na'ara, S., Takahashi, H., & Amit, M. (2019). Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers*, 11(9), Article 1382. <https://doi.org/10.3390/cancers11091382>
- [7] Tarashchenko, Yu. M., Kovalenko, A. Ye., Ostafichuk, M. V., & Nekrasov, K. A. (2020). BRAF-status u tsytomorfologichnii diahnozytsi ty-reoidnykh vuzliv [BRAF status in cito-morphological diagnosis of thyroid nodules]. *Pathologia*, 17(2), 178-183. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212783> [in Ukrainian].
- [8] Narayanan, S., & Colevas, A. D. (2016). Current Standards in Treatment of Radioiodine Refractory Thyroid Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 17(6), Article 30. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0404-6>
- [9] Lee, H. S., Roh, J. L., Gong, G., Cho, K. J., Choi, S. H., Nam, S. Y., & Kim, S. Y. (2015). Risk Factors for Re-recurrence After First Reoperative Surgery for Locoregional Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma. *World Journal of Surgery*, 39(8), 1943-1950. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3052-2>
- [10] Lamartina, L., Borget, I., Mirghani, H., Al Ghuzlan, A., Berdelou, A., Bidault, F., Deandreis, D., Baudin, E., Travagli, J. P., Schlumberger, M., Hartl, D. M., & Lebouleux, S. (2017). Surgery for Neck Recurrence of Differentiated Thyroid Cancer: Outcomes and Risk Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(3), 1020-1031. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3284>



## Нова мініінвазивна технологія хірургічного лікування оваріальних кіст у дітей

О. В. Спахі<sup>ID</sup>\*<sup>A,C,D,F</sup>, А. Г. Запорожченко<sup>C,E</sup>, В. В. Моргун<sup>B,C</sup>, О. П. Пахольчук<sup>ID</sup><sup>C,E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Актуальне питання хірургії дитячого віку – лікування оваріальних кіст на основі розроблення нових технологій хірургічної корекції захворювання.

**Мета роботи** – здійснити аналіз ефективності використання нового мініінвазивного способу видалення кістозних новоутворень яєчників у дітей.

**Матеріали та методи.** Виконали ретроспективний аналіз 77 пацієнток віком від 3 місяців до 17 років з оваріальними кістами. Хворих поділили на 3 групи залежно від використаних під час лікування хірургічних технологій. У I групу ввійшли 32 (41 %) дівчинки, яким виконали цистектомію за запропонованою нами методикою видалення кіст яєчників у дітей. II група – 19 (25 %) дітей, яким здійснили лапароскопічну операцію. III групу становили 26 (34 %) осіб, яким виконали гібридну лапароскопічно асистовану цистектомію. Проаналізували вік хворих, характер і кількість ускладнень перебігу захворювання, розміри кістозних новоутворень, тривалість оперативних втручань, кількість випадків, що супроводжувалися виливом умісту кіст у черевну порожнину під час операції, тривалість госпіталізації.

**Результати.** Середній вік усіх хворих –  $11,23 \pm 0,57$  року. Планові госпіталізації становили 46 (59,7 %) випадків. Тривалість операції в I групі майже в 1,5 раза менша ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих II групи, та вдвічі менша, ніж у дітей III групи ( $p < 0,05$ ). Вилив умісту кісти у вільну черевну порожнину спостерігали у 35 (91,4 %) хворих III групи, а це потребувало додаткових заходів для санації черевної порожнини. Техніка запропонованого мініінвазивного трансабдомінального оперативного втручання дала можливість уникнути цього ускладнення в усіх 32 осіб I групи. Тривалість госпіталізації в дітей I та II груп спостереження суттєво не відрізнялась ( $p \geq 0,05$ ) і не перевищувала  $7,50 \pm 0,35$  (M  $\pm$  SEM) доби. Цей показник у хворих III групи був більшим майже у 1,5 раза.

**Висновки.** Новий мініінвазивний трансабдомінальний спосіб видалення кістозних новоутворень яєчників у дітей забезпечує мінімальну травматичність при максимальних абластичності й косметичному ефекті операції. Методика дала змогу запобігти інтраопераційним та післяопераційним ускладненням, істотно скоротити тривалість оперативного втручання, терміни одужання хворих.

### Ключові слова:

кісти яєчників, тератоми, мініінвазивні операції, лапароскопія, діти.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 677-682

\*E-mail:  
olegspakhi@gmail.com

## A new minimally invasive surgical technique for the treatment of ovarian cysts in children

O. V. Spakhi, A. H. Zaporozhchenko, V. V. Morhun, O. P. Pakholchuk

The topical issue of pediatric surgery is the treatment of ovarian cysts based on the development of new technologies for surgical correction of the disease.

**Aim.** To analyze the effectiveness of using a new minimally invasive method for removal of cystic ovarian neoplasms in children.

**Material and methods.** A retrospective analysis of 77 female patients with ovarian cysts, aged from 3 months to 17 years, was carried out. The patients were divided into 3 groups depending on the various surgical techniques used for their treatment. Group I consisted of 32 (41 %) girls who underwent cystectomy according to the new transabdominal technique for removing ovarian cysts in children. Group II included 19 (25 %) children who underwent a laparoscopic surgery. Group III comprised 26 (34 %) children who underwent a hybrid laparoscopy-assisted cystectomy. The following indicators were analyzed: the age of patients, the nature and number of complications of the disease course, the size of cystic neoplasms, the duration of surgical interventions, the number of cases accompanied by cyst contents leaking into the abdominal cavity during surgical manipulations, and the length of hospital stay.

**Results.** The mean age of all patients was  $11.23 \pm 0.57$  years. Planned hospitalizations amounted to 46 (59.7 %) cases. The duration of surgery in group I was almost 1.5 times lower ( $P < 0.05$ ) than that in patients of group II and 2 times shorter than in children of group III ( $P < 0.05$ ).

Free cyst contents leaking into the abdominal cavity was observed in 35 (91.4 %) patients of Group III, which required additional measures aimed at the abdominal cavity sanitation. The proposed minimally invasive transabdominal surgical technique prevented this complication in all 32 patients of Group I. The length of hospital stay did not differ significantly ( $P > 0.05$ ) between children groups I and II and did not exceed  $7.50 \pm 0.35$  (M  $\pm$  SEM) days. This indicator was almost 1.5 times higher in Group III patients.

**Conclusions.** The new minimally invasive transabdominal method for removing cystic ovarian neoplasms in children provided minimal trauma with maximum ablasticity and cosmetic effect of the operation. The proposed technique made it possible to prevent the development of intraoperative and postoperative complications, significantly reduce the duration of surgery and the recovery time of patients.

### Key words:

ovarian cyst, teratoma, minimally invasive surgery, laparoscopy, children.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 677-682

## Ключевые слова:

кисты яичников, тератомы, миниинвазивные операции, лапароскопия, дети.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 677-682

## Новая миниинвазивная технология хирургического лечения овариальных кист у детей

О. В. Пахи, А. Г. Запорожченко, В. В. Моргун, О. П. Пахольчук

Актуальный вопрос хирургии детского возраста – лечение овариальных кист на основе разработки новых технологий хирургической коррекции заболевания.

**Цель работы** – провести анализ эффективности использования нового миниинвазивного способа удаления кистозных новообразований яичников у детей.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 77 пациенток в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с овариальными кистами. Больных поделили на 3 группы в зависимости от использованных хирургических технологий. I группу составили 32 (41 %) девочки, которым выполнена цистэктомия по предложенной нами и внедрённой в клиническую практику новой трансабдоминальной методике удаления кист яичников у детей. Во II группу вошли 19 (25 %) детей, которым проведена лапароскопическая операция. III группа – 26 (34 %) детей, в ходе лечения которых использована гибридная лапароскопически ассистированная цистэктомия. Проанализировали возраст больных, характер и количество осложнений течения заболевания, размеры кистозных новообразований, продолжительность оперативных вмешательств, количество случаев, сопровождавшихся излиянием содержимого кист в свободную брюшную полость во время операции, продолжительность госпитализации.

**Результаты.** Средний возраст всех больных – 11,23 ± 0,57 года. Плановые госпитализации составили 46 (59,7 %) случаев. Продолжительность операции в I группе почти в 1,5 раза меньше ( $p < 0,05$ ), чем у больных II группы, и в 2 раза меньше, чем у детей III группы ( $p < 0,05$ ). Излияние содержимого кисты в свободную брюшную полость зарегистрировано у 35 (91,4 %) больных III группы, что потребовало дополнительных мер по санации брюшной полости. Техника предложенного миниинвазивного трансабдоминального оперативного вмешательства позволила избежать развития этого осложнения у 32 больных I группы. Длительность госпитализации у детей I и II групп наблюдения существенно не отличалась ( $p \geq 0,05$ ) и не превышала 7,5 ± 0,35 (M ± SEM) суток. Этот показатель у больных III группы был выше почти в 1,5 раза.

**Выводы.** Новый миниинвазивный трансабдоминальный способ удаления кистозных новообразований яичников у детей обеспечивает минимальную травматичность при максимальных эластичности и косметическом эффекте операции. Предложенная методика позволила предупредить развитие интраоперационных и послеоперационных осложнений, существенно сократить длительность оперативного вмешательства и сроки выздоровления больных.

Діагностика та лікування кістозних новоутворень яєчників у дітей не втрачає своєї актуальності. Найчастіший варіант цих пухлин у дівчат – кістозні тератоми, що становлять до 80 % оваріальних пухлин і до 10 % від усіх кістозних новоутворень черевної порожнини в дітей [1,2]. Етіологія та патогенез захворювання остаточно не вивчені, а наявні відомості про причини їхнього виникнення суперечливі [1,3–5]. Окремі автори пов'язують походження оваріальних кист із внутрішньоутробним порушенням формування гонад у результаті гормонального дисбалансу у вагітної. Інші – з впливом на вагітну та плід тератогенних фенотипічних факторів, а отже ці кисти вважають вадами розвитку. Кістозні пухлини виявляють як зрілі (до 95 %) і незрілі (тератобластоми) тератоми. За гістологічною структурою їхній уміст представлений зрілими та незрілими елементами ектодермальної, мезодермальної, ентодермальної тканин [6]. У зв'язку з цим слід зазначити, що зрілі кістозні тератоми мають тенденцію до малігнізації у старшому віці [3,7,8]. Крім того, нерідкими є такі ускладнення, як перекут і некроз, кровотеча у просвіт кісти, нагноєння її вмісту, адгезивний процес, розрив її оболонки [2,9,10]. Тому в основі сучасних методів лікування оваріальних кист діаметром понад 4–5 см – активна хірургічна тактика [1,5,11].

Найпоширеніший і широко пропорований метод оперативного лікування захворювання – лапароскопічна цистектомія [1,10,12]. Хоча й лапаротомія не втратила актуальності та є пріоритетом, коли є ризик ускладнень оперативного втручання (вилиття вмісту кісти у вільну черевну порожнину, неповне видалення її оболонки) під час використання лапароскопічних або гібридних (лапароскопічно асистованих) технологій [5,14].

Отже, необхідні розроблення та впровадження у клінічну практику нових способів і оперативних втручань, а також прийомів, що забезпечуватимуть максимальну еластичність при мінімальній травматичності.

## Мета роботи

Здійснити аналіз ефективності використання нового мініінвазивного способу видалення кістозних новоутворень у дітей.

## Матеріали і методи дослідження

Виконали ретроспективний аналіз 77 пацієнток віком від 3 місяців до 17 років з оваріальними кистами. Усі діти перебували на лікуванні в хірургічних відділеннях КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП і КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР із 2010 до 2021 р.

Хворих поділили на 3 групи залежно від використання під час лікування хірургічних технологій. I група – 32 (41 %) дівчини, яким виконали цистектомію за новою мініінвазивною трансабдоминальною методикою видалення кист яєчників у дітей, що запропонована нами і впроваджена у клінічну практику. У II групу ввійшли 19 (25 %) дітей, яким здійснили лапароскопічну операцію. III група – 26 (34 %) осіб, яким виконали гібридну лапароскопічно асистовану цистектомію.

Усім хворим поряд із загальноклінічними обстеженнями здійснили біохімічні дослідження з визначенням онкомаркерів (хоріонічного гонадотропіну, альфафетопротеїну та тататдегідрогенази), УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію.

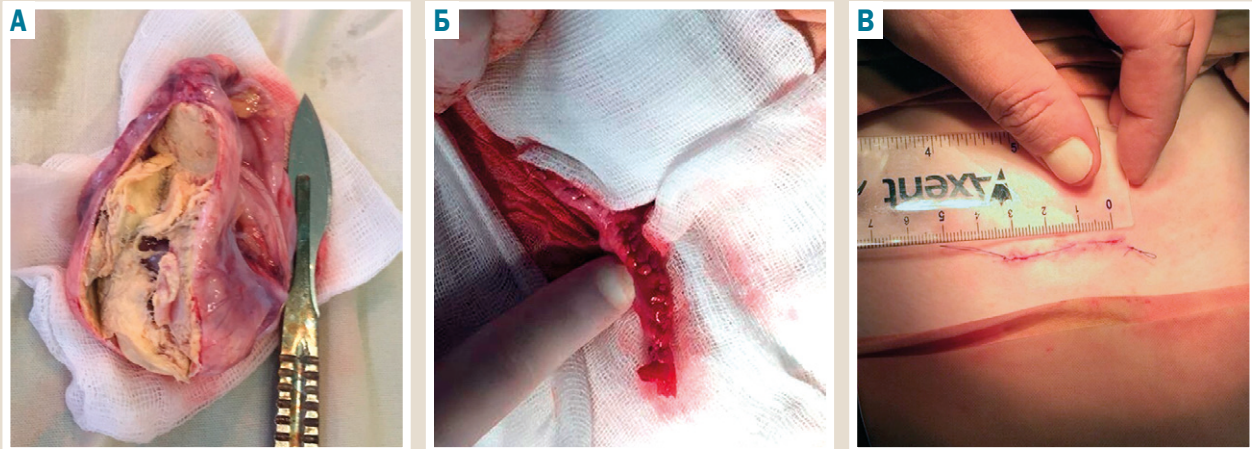


Рис. 1. Інтраопераційна картина при використанні запропонованого методу в дитині віком 4 роки.

**A:** видалена спала зріла кістозна тератома правого яєчника; **B:** правий придаток матки після ушивання оболонок яєчника; **C:** післяопераційна рана.

З аналізу виключали дітей із важкими супутніми захворюваннями, солідними новоутвореннями яєчників, запальними змінами кістозного новоутворення яєчника, вираженим адгезивним процесом, а також із такими ускладненнями, як некроз кістозно зміненого яєчника або придатка матки, що зумовлюють необхідність виконання більш радикальних утручань – відкритої лапаротомії, оваріоектомії або сальпінгооваріоектомії.

#### Техніка оперативних утручань

**Нова мініінвазивна трансабдомінальна техніка оперативного втручання.** Оперативне втручання виконали під внутрішньовенним знеболенням після ультразвукового дослідження дитини, якій на операційному столі надавали положення Тренделенбурга (на спині з піднятим на 45° тазовим кінцем тулуба) з чітким визначенням топографічної анатомії кістозного утворення. Під контролем ультразвукового дослідження здійснили мінілапаротомічний розтин передньої стінки черевної порожнини розміром 2–3 см безпосередньо над кістозним утворенням яєчника, наклали два атравматичних шви-утримувачі на білкову оболонку кісти на відстані 2 см один від одного. Підтягували кісту за нитки швів-утримувачів у мінілапаротомну рану так, щоб забезпечити повне прилягання стінки кісти до країв парієтальної очеревини мінілапаротомної рани й утримували її в такому положенні протягом усіх маніпуляцій, наклали кисетний шов діаметром 0,5 см між держалками, вводили пункційну аспіраційну голку у просвіт кісти в центрі кисетного шва, затягували його на голці, аспірували рідину, котру містила кістозна пухлина до повного спадання її стінок, підтягували держалки та виводили через рану спалу кісту з яєчником і матковою трубою назовні.

У випадках, коли виявляли перекрут придатка без ознак некрозу, здійснювали його деторсію. Заповнювали кісту через аспіраційну голку стерильним фізіологічним розчином до забезпечення повного натягу її білкової оболонки, виконували циркулярний розтин білкової оболонки без розкриття оболонки кісти та вилущували її (рис. 1-А), наклали безперервний укрупнювальний атравматичний шов за Шміденом на білкову оболонку

яєчника, що залишилася разом із тканиною яєчника (рис. 1-В). Після занурення придатків матки в черевну порожнину мінілапаротомну рану ушивали пошарово наглухо (рис. 1-С).

**Лапароскопічна та лапароскопічно асистована операції.** Лапароскопічні операції у II групі дослідження виконували за допомогою лапароскопічного дитячого лапароскопа («Karl Storz GmbH & Co. KG», Tuettlingen, Germany). Під час цих утручань уточнювали діагноз, визначали можливість видалення кісти цим методом (відсутність вираженого спайкового процесу), після чого в черевну порожнину вводили два троакари у клубових ділянках. Якщо виявляли перекрут придатка без ознак некрозу, здійснювали його деторсію. За допомогою ендоскопічних інструментів фіксували кісту та виконували циркулярний розтин її білкової оболонки у безсудинній зоні. Потім вилущували кістозне новоутворення та наклали безперервний шов на білкову оболонку яєчника. Далі здійснювали пункцію кісти для зменшення її розмірів та екстракції з черевної порожнини через порт оптичної системи лапароскопа.

**Гібридні (лапароскопічно асистовані) технології** використовували в дітей III групи, яким після лапароскопічної пункції кісти робили розріз передньої черевної стінки у клубовій ділянці з боку її локалізації. Очеревину та м'язи розсовували тупо за допомогою зігнутого кровоспинного затискача. Через розріз у черевну порожнину вводили кишковий жом або вікончатий затискач, під візуальним контролем захоплювали інструментом зменшене в розмірах утворення та виводили його з черевної порожнини. Коли виявляли перекрут придатка без ознак некрозу, здійснювали його деторсію. Потім яєчник уклали на марлеву серветку, просочену теплим сольовим розчином, по краю здорової тканини яєчника скальпелем робили розріз так, щоб не поранити капсулу пухлини. Край розрізу брали на затискачі Пеана, кровоспинним затискачем захоплювали вільну частину капсули, гострим і тупим шляхом її вилущували й видаляли. Цілісність яєчника відновлювали шляхом накладення кетгуттових швів. Потім яєчник занурювали в черевну порожнину. Рани черевної стінки ушивали пошарово.

**Таблиця 1.** Поділ хворих у групах дослідження за віком

Вік хворих	Групи дослідження			Загальна кількість (n = 77)
	I група (n = 32)	II група (n = 19)	III група (n = 26)	
До 3 років	3 (4 %)*	2 (2,0 %)	3 (4,0 %)*	8 (10 %)
3–7 років	12 (16 %)*	7 (9 %)	11 (14 %)*	30 (39 %)
7–17 років	17 (22 %)*	10 (13 %)*	12 (16 %)*	39 (51 %)

\*: відмінності вірогідні,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Характеристика груп порівняння,  $M \pm SEM$

Показники, одиниці вимірювання	Групи дослідження		
	I група (n = 32)	II група (n = 19)	III група (n = 26)
Тривалість операції, хв	35,7 $\pm$ 1,5*	57,5 $\pm$ 1,9*	72,4 $\pm$ 3,6*
Діаметр кісти, см	12,70 $\pm$ 0,71	11,60 $\pm$ 0,57	14,30 $\pm$ 0,68
Перекрут придатка, n (%)	11 (34 %)	8 (42 %)	12 (46 %)
Вилив умісту кісти, n (%)	–	17 (89 %)	15 (58 %)
Тривалість госпіталізації, доби	7,50 $\pm$ 0,35*	6,80 $\pm$ 0,33	12,70 $\pm$ 0,64*

\*: відмінності вірогідні,  $p < 0,05$ .

Детально аналізували вік хворих, характер і кількість ускладнень перебігу захворювання, розміри кістозних новоутворень, результати патоморфологічних досліджень, тривалість оперативних утручань, кількість випадків, що супроводжувалися виливом умісту кіст у вільну черевну порожнину під час операції, тривалість госпіталізації.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням пакетів прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Обчислювали середні величини (M) і стандартну помилку (SEM), кількісні показники наведені як  $M \pm SEM$ . Для оцінювання різниці абсолютних значень середніх величин використовували критерій Вілкоксона–Манна–Вітні, t-критерій Стюдента та критерій Фішера для часток. Відмінності у групах вірогідні при  $p < 0,05$ .

## Результати

Середній вік хворих становив  $11,23 \pm 0,57$  року. Кількість госпіталізованих віком від 3 до 17 років вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищувала кількість дівчат раннього дитячого віку (табл. 1). Понад половина дітей із кістами яєчників – хворі старшої вікової групи. У I та III групах дослідження за всіма віковими інтервалами значущу різницю не встановили ( $p \geq 0,05$ ).

Планові госпіталізації становили 59,7 % ( $n = 46$ ) випадків. Усім хворим, які надходили в стаціонар у плановому порядку, крім загальноклінічних лабораторних досліджень до оперативного втручання визначали у крові рівні хоріонічного гонадотропіну, альфафетопротеїну та лактатдегідрогенази.

Госпіталізації за екстремними показаннями – 31 (40,3 %) випадок. В усіх цих дітей визначили рівні названих маркерів у ранньому післяопераційному періоді. В усіх осіб, яких обстежили, аналізи на онкомаркери негативні.

Аналіз тривалості оперативних утручань (табл. 2) у групах порівняння показав, що в дівчат I групи цей показник був майже в 1,5 раза менший ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих II групи, та вдвічі менший, ніж у дітей III групи ( $p < 0,05$ ).

Середній розмір кістозних утворень яєчників, що вимірювали під час оперативних утручань, становив  $12,9 \pm 0,7$  см. Цей показник істотно не відрізнявся ( $p \geq 0,05$ ) у хворих із груп дослідження. Такі ускладнення, як адгезивний процес у черевній порожнині, нагноєння або кровотеча у просвіт, розрив оболонок кіст, що суттєво могли вплинути на техніку, тривалість оперативних утручань, не спостерігали. У переважної більшості хворих виявляли кістозне ураження правого яєчника – 55 (71,5 %) випадків.

Перекрут кісти або придатка матки, що було причиною екстреної госпіталізації, зафіксували в 31 (40,3 %) хворі. Ознаки некрозу після пункції та деторсії придатка не виявили, тому оваріоектомія або сальпінгооваріоектомія не знадобилися.

Важке ускладнення оперативного втручання під час пункції або видалення тератоїдних кіст яєчників – вилив умісту кістозного новоутворення у вільну черевну порожнину. Аналіз груп порівняння за цим показником показав: це ускладнення виявили у 35 (91,4 %) хворих, яких оперували лапароскопічним і гібридним способом, що зумовило необхідність додаткових заходів для санації черевної порожнини. Техніка запропонованого мініінвазивного трансабдомінального оперативного втручання дала змогу уникнути цього ускладнення в усіх 32 хворих I групи дослідження.

Перебіг післяопераційного періоду у хворих усіх груп спостереження був сприятливим. Рани загоїлися первинним натягом. Тривалість госпіталізації в дітей I та II груп спостереження суттєво не відрізнялась ( $p \geq 0,05$ ) і не перевищувала  $7,50 \pm 0,35$  ( $M \pm SEM$ ) доби. Цей показник у хворих III групи – більший майже в 1,5 раза.

У дітей, яких обстежили через 1 та 6 місяців, не виявили ранні ускладнення та рецидиви кіст яєчників.

За результатами патоморфологічного дослідження видалених кістозних новоутворень у 5 (6,5 %) випадках діагностували незрілі тератоми (тератобластоми), що зумовило необхідність призначення ад'ювантної хіміотерапії.

## Обговорення

Переважають дітей старшої вікової групи, які госпіталізовані з кістозними новоутвореннями яєчників, свідчить про тривалий безсимптомний або малосимптомний перебіг захворювання. Тому здебільшого ці кісти – випадкова знахідка під час ультразвукового дослідження або виявлені в разі виникнення ускладнень, що збігається з даними фахової літератури [3, 13, 14]. Доволі великий середній розмір кіст ( $12,9 \pm 0,7$  см), котрий поступово зростає з віком дитини, зумовлює не тільки розвиток клінічних проявів, але й ускладнень, як-от перекрут придатків матки, що виявлений у 31 (40,3 %) особи. Здебільшого у хворих виявляли кістозне ураження правого яєчника – 55 (71,5 %) випадків, і це відповідає відомостям наукової літератури [13].

Суттєве зменшення тривалості операції при використанні запропонованого способу та окремі технічні прийоми оперативних утручань, які здійснені під час цього дослідження, потребують окремого обговорення їхньої інвазивності, аблястичності та запобігання розвитку ускладнень.

Як лапароскопічне, так і гібридне втручання потребують більш інвазивних методів знеболення з використанням штучної вентиляції легень, загрожують такими ускладненнями, як спайкова кишкова непрохідність, спайкові процеси в ділянці придатків матки внаслідок вилливу крові у вільну черевну порожнину, що трапляється під час виділення кістозної пухлини [14]. Видалення кісти може супроводжуватися не тільки пошкодженням, але й неповним видаленням її оболонки, що спричиняє розвиток рецидивів захворювання [14,15]. Крім того, витяг вилученої пухлини під час лапароскопічного або гібридного втручання неможливий без її пункції та аспірації рідини, яку вона містить, що завжди супроводжується частковим її виливом у вільну черевну порожнину [14]. Потрібно враховувати: кістозні пухлини яєчників у дівчат найчастіше представлені вродженими кістозними тератомами, що можуть бути зрілими та незрілими (злоякісними) [4,7,8]. За нашими даними, їхня частота становила 6,5 % випадків. Ступінь зрілості такої пухлини до та під час оперативного втручання встановити неможливо, оскільки цей показник визначають тільки за допомогою патогістологічних і гістохімічних досліджень [7]. Отже, виллив рідини, що містить кіста, у вільну черевну порожнину може призвести до поширення пухлинного процесу з метастазуванням. Також відомо, що зрілі тератоїдні кісти найчастіше містять елементи шкіри (клітини шкіри) та її придатків (волосся, частинки нігтів) [6], тому потрапляння їх під час пункції або розтину стінки кісти у вільну черевну порожнину спричиняє необхідність додаткової її санації, яку адекватно виконати не завжди можливо через дрібні розміри, що часом мають ці дермоїдні елементи.

Запропонований спосіб передбачає мікролапаротомію під контролем ультразвукового дослідження в положенні Тренделенбурга з чітким визначенням топографії кісти, що дає змогу зробити маленький розтин передньої черевної стінки безпосередньо у проєкції передньої стінки пухлини. Накладення швів-утримувачів на білкову оболонку передньої стінки новоутворення, підтягування й утримання його в рановому отворі забезпечують герметичність зони втручання, а також дають змогу після випорожнення кісти атравматично здійснити екстракцію назовні спалої кісти разом із придатком матки. Накладення кисетного шва між нитками-утримувачами та його зав'язування навколо пункційної голки унеможлиблює виллив назовні вмісту кістозної пухлини, що відповідає вимогам абластичності оперативного втручання. Заповнення спалої кісти фізіологічним розчином після виведення її з черевної порожнини забезпечує натяг оболонки кісти та яєчника, що дає змогу атравматично зробити циркулярний розтин тільки білкової оболонки яєчника без пошкодження оболонки кісти з проникненням в її просвіт і неповним видаленням її капсули. Натяг оболонки кісти під час виділення також дає можливість видалити пухлину en-bloc і повністю залишити тканину яєчника.

Отже, сукупність названих позитивних впливів дала змогу підвищити ефективність хірургічного лікування кістозних новоутворень у дітей шляхом суттєвого зменшення інвазивності анестезіологічного забезпечення, травматичності оперативного втручання, забезпечення його абластичності, а отже можна уникнути низки ускладнень у ранньому післяопераційному періоді та

віддаленні терміни після втручання, істотно скоротити тривалість стаціонарного лікування, прискорити одужання хворих.

## Висновки

1. Новий мініінвазивний трансабдомінальний спосіб видалення кістозних новоутворень яєчників у дітей забезпечує мінімальну травматичність при максимальних абластичності та косметичному ефекті операції.

2. Запропонована методика дала можливість запобігти інтраопераційним і післяопераційним ускладненням, суттєво скоротити тривалість оперативного втручання, терміни одужання хворих.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні методів ранньої діагностики кістозних новоутворень для максимального запобігання ускладнень захворювання.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика та лікування вроджених вад розвитку шлунково-кишкового тракту, сечової системи, опорно-рухового апарату та ранового процесу у дітей», № держреєстрації 0116U005349.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2021

## Відомості про авторів:

Спахи О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7722-8730](https://orcid.org/0000-0001-7722-8730)

Запорожченко А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Моргун В. В., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пахольчук О. П., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5955-7079](https://orcid.org/0000-0002-5955-7079)

## Information about authors:

Spakhi O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zaporozhchenko A. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Morhun V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pakholchuk O. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Спахи О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Запорожченко А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
 Моргунов В. В., канд. мед. наук, ассистент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
 Пахольчук А. П., канд. мед. наук, ассистент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### Список літератури

- [1] Łuczak J., Baglaj M. Ovarian teratoma in children: a plea for collaborative clinical study. *Journal of Ovarian Research*. 2018. Vol. 11. Issue 1. P. 75. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0448-2>
- [2] Rathore R., Sharma S., Arora D. Clinicopathological Evaluation of 223 Cases of Mature Cystic Teratoma, Ovary: 25-Year Experience in a Single Tertiary Care Centre in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11. Issue 4. P. EC11-EC14. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23909.9612>
- [3] Gadducci A., Guerrieri M. E., Cosio S. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A challenging question for gynecologic oncologists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019. Vol. 133. P. 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.005>
- [4] An ovarian mature cystic teratoma evolving in squamous cell carcinoma: A case report and review of the literature / C. Goudeli et al. *Gynecologic Oncology Reports*. 2017. Vol. 19. P. 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2016.12.005>
- [5] Гибридные операции в лечении овариальных кист у новорожденных и детей раннего грудного возраста / Ю. А. Козлов и др. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2013. № 11. С. 40-45. URL : <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/11/030023-120720131109>
- [6] Sahin H., Abdullazade S., Sanci M. Mature cystic teratoma of the ovary: a cutting edge overview on imaging features. *Insights into Imaging*. 2017. Vol. 8. Issue 2. P. 227-241. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0539-9>
- [7] Clinical Outcome of Patients with Malignant Tumors Associated With Mature Cystic Teratomas of the Ovary: A Retrospective Multicenter Italian Study / A. Gadducci et al. *Anticancer Research*. 2019. Vol. 39. Issue 5. P. 2513-2517. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13372>
- [8] Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma into squamous cell carcinoma: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study / A. J. Chiang et al. *Journal Gynecologic Oncology*. 2017. Vol. 28. Issue 5. P. e69. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e69>
- [9] Srisajjakul S., Prapaisilp P., Bangchokdee S. Imaging features of unusual lesions and complications associated with ovarian mature cystic teratoma. *Clinical Imaging*. 2019. Vol. 57. P. 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.05.013>
- [10] Surgical treatment of mature cystic teratomas: A comparison of emergent and elective surgeries / H. Ganer Herman et al. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017. Vol. 43. Issue 1. P. 190-195. <https://doi.org/10.1111/jog.13190>
- [11] Immature teratoma of the ovary in a 1 year and 9-month-old child: a case report and review of the literature / A. Mremi et al. *Journal of Surgical Case Reports*. 2021. Vol. 2021. Issue 1. P. rjaa609. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa609>
- [12] Sinha A., Ewies A. A. Ovarian Mature Cystic Teratoma: Challenges of Surgical Management. *Obstetrics and Gynecology International*. 2016. Vol. 2016. P. 2390178. <https://doi.org/10.1155/2016/2390178>
- [13] Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics / L. Saba et al. *European Journal of Radiology*. 2009. Vol. 72. Issue 3. P. 454-463. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.07.044>
- [14] Applying the vaginal approach for benign ovarian cystectomy: current evidence and future applications / N. Galazis et al. *Future Science OA*. 2020. Vol. 6. Issue 5. P. FSO470. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0138>
- [15] Ovarian cystectomy in the treatment of apparent early-stage immature teratoma / T. Zhao et al. *Journal of International Medical Research*. 2017. Vol. 45. Issue 2. P. 771-780. <https://doi.org/10.1177/0300060517692149>
- [3] Gadducci A., Guerrieri M. E., & Cosio, S. (2019). Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A challenging question for gynecologic oncologists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 133, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.005>
- [4] Goudeli, C., Varytimiadi, A., Koufopoulos, N., Syrios, J., & Terzakis, E. (2016). An ovarian mature cystic teratoma evolving in squamous cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology Reports*, 19, 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2016.12.005>
- [5] Kozlov, Yu. A., Novozhilov, V. A., Rasputin, A. A., Sirkin, N. V., Podkame-nev, A. V., Yurkov, P. S., Solovjev, A. A., & Radikevitch, O. V. (2013). Gibrnidnye operatsii v lechenii ovarial'nykh kist u novorozhdennykh i detei rannego grudnogo vozrasta [Hybrid surgery for the treatment of ovarian cysts in newborns]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*, (11), 40-45. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/11/030023-120720131109> [in Russian].
- [6] Sahin, H., Abdullazade, S., & Sanci, M. (2017). Mature cystic teratoma of the ovary: a cutting edge overview on imaging features. *Insights into Imaging*, 8(2), 227-241. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0539-9>
- [7] Gadducci, A., Giuliani, D., Cosio, S., Lissoni, A., Ferrero, A. M., & Landoni, F. (2019). Clinical Outcome of Patients With Malignant Tumors Associated With Mature Cystic Teratomas of the Ovary: A Retrospective Multicenter Italian Study. *Anticancer Research*, 39(5), 2513-2517. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13372>
- [8] Chiang, A. J., Chen, M. Y., Weng, C. S., Lin, H., Lu, C. H., Wang, P. H., Huang, Y. F., Chiang, Y. C., Yu, M. H., & Chang, C. L. (2017). Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma into squamous cell carcinoma: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Journal of Gynecologic Oncology*, 28(5), Article e69. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e69>
- [9] Srisajjakul, S., Prapaisilp, P., & Bangchokdee, S. (2019). Imaging features of unusual lesions and complications associated with ovarian mature cystic teratoma. *Clinical Imaging*, 57, 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.05.013>
- [10] Ganer Herman, H., Sagiv, R., Raphaeli, H., Kerner, R., Keidar, R., Bar, J., & Ginath, S. (2017). Surgical treatment of mature cystic teratomas: A comparison of emergent and elective surgeries. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(1), 190-195. <https://doi.org/10.1111/jog.13190>
- [11] Mremi, A., Rwenyagala, D., Chilonga, K., Sadiq, A., Msuya, D., & Lodhia, J. (2021). Immature teratoma of the ovary in a 1 year and 9-month-old child: a case report and review of the literature. *Journal of Surgical Case Reports*, 2021(1), Article rjaa609. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa609>
- [12] Sinha, A., & Ewies, A. A. (2016). Ovarian Mature Cystic Teratoma: Challenges of Surgical Management. *Obstetrics and Gynecology International*, 2016, Article 2390178. <https://doi.org/10.1155/2016/2390178>
- [13] Saba, L., Guerrieri, S., Sulcis, R., Virgilio, B., Melis, G., & Mallarini, G. (2009). Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *European Journal of Radiology*, 72(3), 454-463. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.07.044>
- [14] Galazis, N., Mappouridou, S., Saso, S., Lathouras, K., & Yazbek, J. (2020). Applying the vaginal approach for benign ovarian cystectomy: current evidence and future applications. *Future Science OA*, 6(5), Article FSO470. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0138>
- [15] Zhao, T., Liu, Y., Wang, X., Zhang, H., & Lu, Y. (2017). Ovarian cystectomy in the treatment of apparent early-stage immature teratoma. *Journal of International Medical Research*, 45(2), 771-780. <https://doi.org/10.1177/0300060517692149>

### References

- [1] Łuczak, J., & Baglaj, M. (2018). Ovarian teratoma in children: a plea for collaborative clinical study. *Journal of Ovarian Research*, 11(1), Article 75. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0448-2>
- [2] Rathore, R., Sharma, S., & Arora, D. (2017). Clinicopathological Evaluation of 223 Cases of Mature Cystic Teratoma, Ovary: 25-Year Experience in a Single Tertiary Care Centre in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(4), EC11-EC14. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23909.9612>

# Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection

N. V. Vorobiova  \*A,B,C,D, O. V. Usachova  A,E,F, A. H. Kaplaushenko  C,E,F

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

**The aim** is to evaluate the effect of metabolic activity of intestinal microflora on laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection by studying the main intestinal metabolites – short-chain fatty acids in faeces.

**Materials and methods.** 60 breastfed children with rotavirus infection aged 1–24 months were examined. The total amount of carbohydrates in faecal samples was determined using Benedict's test, and the detection of short-chain fatty acids in faeces was carried out using liquid chromatography in the dynamics of the disease – on the 3rd, 5th and 10th day.

**Results.** It was established, that the amount of reducing sugars in faeces decreased with the increasing concentration of intestinal microflora metabolites during the entire period of rotavirus infection. In patients with  $\leq 0.5$  % level of carbohydrates in faeces, the total content of short-chain fatty acids was the highest and exceeded by 2.0, 1.8 and 1.7 times the indicators of children with Benedict's test values  $> 0.5$  % on the 3rd, 5th and 10th days of the disease, respectively ( $P < 0.05$ ). A decrease in the metabolic activity of the intestinal microbiota in the above category of children occurred mainly due to a deficiency in the production of acetic and propionic acids ( $P < 0.05$ ). In the acute period of the disease, an imbalance in the intestinal microbiota infrastructure was noted towards a deficiency of obligate anaerobes that was expressed in a decrease in the anaerobic index ( $P < 0.05$ ). The severity of these disorders influenced the severity of carbohydrate malabsorption: with an increase in the level of undigested sugars in faeces  $> 0.5$  %, the anaerobic index values were 3 and 5 times lower than at a carbohydrate level  $\leq 0.5$  % on the 3rd and 5th days of the disease, respectively ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** It has been found that early-aged children with rotavirus infection have structural and functional disorders of the intestinal microflora, which influence the severity of carbohydrate malabsorption syndrome. The lower the saccharolytic activity of intestinal bacteria, the more pronounced the manifestations of this syndrome during the entire period of the disease.

## Key words:

rotavirus infection, early age children, carbohydrate malabsorption syndrome, gut microbiota, short-chain fatty acids.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 683-690

\*E-mail:  
Natahich19881988@gmail.com

## Патогенетична роль кишкової мікрофлори в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

Н. В. Воробйова, О. В. Усачова, А. Г. Каплаушенко

**Мета роботи** – оцінити вплив ферментативної активності кишкової мікрофлори на лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції в дітей раннього віку шляхом вивчення основних кишкових метаболітів – коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у фекаліях.

**Матеріали та методи.** Обстежили 60 дітей із ротавірусною інфекцією віком 1–24 міс. на грудному вигодовуванні. Проведено визначення загальної кількості вуглеводів у фекаліях за допомогою проби Бенедикта та детекцію коротколанцюгових жирних кислот у випорожненнях методом рідинної хроматографії в динаміці хвороби – на 3, 5, 10 добу.

**Результати.** Встановили, що зі збільшенням кількості метаболітів кишкової мікрофлори знижувалася кількість неперетравлених цукрів у випорожненнях протягом усього періоду ротавірусної інфекції. У пацієнтів із рівнем вуглеводів у калі  $\leq 0,5$  % сумарний пул КЖК був найбільшим, перевищуючи у 2,0, 1,8 та 1,7 рази показники дітей зі значеннями проби Бенедикта  $> 0,5$  % на 3, 5 та 10 хвороби відповідно ( $p < 0,05$ ). Зниження ферментативної активності кишкової мікрофлори в останній групі дітей відбувалося переважно внаслідок дефіциту продукції оцтової та пропіонової кислот ( $p < 0,05$ ). У гострий період хвороби визначили дисбаланс інфраструктури кишкової мікрофлори – дефіцит облигатних анаеробів, що виявилось у зниженні анаеробного індексу ( $p < 0,05$ ). Ступінь цих порушень впливав на виразність мальабсорбції вуглеводів: при підвищенні рівня неперетравлених цукрів у фекаліях  $> 0,5$  % спостерігали у 3 та 5 разів нижчі показники анаеробного індексу на 3 та 5 добу відповідно, ніж при рівні екскретованих цукрів  $\leq 0,5$  % ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією відбуваються структурні та функціональні порушення кишкової мікрофлори, що впливають на виразність синдрому мальабсорбції вуглеводів. Чим нижча ферментативна активність сахаролітичних кишкових бактерій, тим виразніші прояви цього синдрому протягом усього періоду хвороби.

## Ключові слова:

ротавірусна інфекція, діти раннього віку, синдром мальабсорбції вуглеводів, мікрофлора кишечника, коротколанцюгові жирні кислоти.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 683-690

## Патогенетическая роль кишечной микрофлоры в синдроме мальабсорбции углеводов у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией

Н. В. Воробьёва, Е. В. Усачёва, А. Г. Каплаушенко

**Цель работы** – оценить влияние ферментативной активности кишечной микрофлоры на лабораторные проявления синдрома мальабсорбции углеводов при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста путём изучения основных кишечных метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале.

### Ключевые слова:

ротавирусная инфекция, дети раннего возраста, синдром мальабсорбции углеводов, микрофлора, короткоцепочечные жирные кислоты.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 683-690

**Материалы и методы.** Обследовали 60 детей с ротавирусной инфекцией в возрасте 1–24 мес. на грудном вскармливании. Проведено определение общего количества углеводов в кале с помощью пробы Бенедикта и детекция короткоцепочечных жирных кислот в кале методом жидкостной хроматографии в динамике болезни – на 3, 5 и 10 сутки.

**Результаты.** Установлено, что с увеличением количества метаболитов кишечной микрофлоры снижалось количество непереваренных сахаров в испражнениях в течение всего периода ротавирусной инфекции. У пациентов с уровнем углеводов в кале  $\leq 0,5$  % суммарный пул КЖК был наивысшим, превышая в 2,0, 1,8 и 1,7 раза показатели детей со значениями пробы Бенедикта  $> 0,5$  % на 3, 5 и 10 сутки болезни соответственно ( $p < 0,05$ ). Снижение ферментативной активности кишечной микробиоты в последней группе детей происходило преимущественно за счёт дефицита продукции уксусной и пропионовой кислот ( $p < 0,05$ ). В острый период болезни отмечен дисбаланс инфраструктуры кишечной микробиоты в виде дефицита облигатных анаэробов, что выражено в снижении анаэробного индекса ( $p < 0,05$ ). Степень этих нарушений влияла на выраженность мальабсорбции углеводов: при повышении уровня непереваренных сахаров в кале  $> 0,5$  % значения анаэробного индекса были в 3 и 5 раз ниже, чем при уровне углеводов  $\leq 0,5$  % на 3 и 5 сутки болезни соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией отмечены структурные и функциональные нарушения кишечной микрофлоры, которые влияют на выраженность синдрома мальабсорбции углеводов. Чем ниже сахаролитическая активность кишечных бактерий, тем более выражены проявления данного синдрома в течение всего периода болезни.

Rotavirus infection (RVI) is the global leading cause of diarrhea-associated morbidity and mortality among children younger than 5 years [1,2]. It causes about 450.000 deaths per year in children under 5 years and millions of hospitalizations due to the development of severe dehydrating gastroenteritis [3].

Pathogenetic features of RVI are the study subject for a lot of researchers at the present stage [4–7]. One of the main pathogenetic mechanisms of rotavirus gastroenteritis is carbohydrate malabsorption syndrome, which develops due to decreased surface activity of enterocyte disaccharides, dysfunction of the sodium-dependent glucose transporter and leads to osmotic diarrhea [4]. It has been shown that intestinal carbohydrate metabolism disorders, mainly due to lactase deficiency, play a major role in causing and maintaining rotavirus diarrhea from the height of the disease, and especially at the end of the first to the beginning of the second week of gastroenteritis [5]. It is believed, that clinical manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in children can vary depending on the combined effect of several factors: the level of lactase-phlorizin hydrolase (LPH) activity, the amount of lactose that comes with food, individual intestinal sensitivity and condition of the intestinal flora [8,9]. This is also evidenced by the fact that lactose maldigesters with the same fermentation rate in the small intestine and the same time of intestinal transit have different intensity of lactose malabsorption (from mild symptoms to diarrhea) [9] and proves the influence of other factors, such as metabolic activity of the intestinal microbiota, on the development of this syndrome. In addition, it is known that the osmotic type of diarrhea develops only when the amount of carbohydrates entering the colon exceeds the ability of the microflora to ferment them due to microbial digestion deficiency [4]. In our opinion, the study of the intestinal microbiota functional status, as an additional pathogenetic factor in the development of osmotic diarrhea in children with rotavirus gastroenteritis, is important and appropriate because it will allow adequate correction and prescription of pathogenetic therapy in the dynamics of the disease.

Microbiota of the lower sections of the intestinal tract is represented by obligate and facultative anaerobes (aerobes), which harvest energy from incomplete oxidation of organic compounds, resulting in the formation of final products – short-chain fatty acids (SCFA) [7]. SCFA are carboxylic acids with a chain length of up to 6 hydrogen

atoms. The major SCFAs formed by the gut bacteria are acetate (C2), propionate (C3) and butyrate (C4) which account for approximately 90 % of all SCFAs. The main source of SCFAs are carbohydrates, but aminoacids valine, leucine and isoleucine are protein breakdown products, which can be converted to isobutyrate, isovalerate and isocaproic acid, which make a small (5 %) contribution to the total production of SCFA [7,10].

C2 is the main SCFA in the colon. The major part of it is synthesized by most intestinal bacteria, both anaerobes, such as *Prevotella spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *A. muciniphila*, *B. hydrogenotrophica* and facultative anaerobes including *Streptococcus*, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Proteus* and others from uncleaved oligosaccharides by hydrolysis of acetyl-CoA [10,11]. Although propionate-producers are distributed across several phyla, only a few bacterial genera are able to form propionate, and unlike acetate, the utilized propionate pathways are more conserved and substrate specific. Colon bacteria form C3 in three ways: succinate, acrylate and propanediol in strictly anaerobic conditions. Its producers are *Veilonella*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Gaffkya*, etc. [7,10]. C4 production, like C3, is more conserved and substrate specific. The main synthetic pathway of C4 formation in the intestine is the butyryl-CoA route, which uses such obligate-anaerobic microorganisms, as *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Megasphaera*, *Clostridium* [7,10,11].

### Aim

The purpose is to evaluate the effect of metabolic activity of intestinal microflora on laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection by studying the main intestinal metabolites – short-chain fatty acids in faeces.

### Materials and methods

The prospective study involved 60 children with rotavirus gastroenteritis aged 1–24 months (63.3 % – boys, 36.7 % – girls), who were treated in the Department number 4 of the Municipal Institution “Zaporizhzhia Regional Infectious Clinical Hospital” of the Zaporizhzhia Regional Council. There were the criteria for inclusion in the study:



hospitalization within the first two days from the onset of the disease, detection of rotavirus antigen in the faeces by immunochromatographic method (CITO TEST ROTA test system, Pharmasco, Ukraine), no excretion of pathogenic bacterial flora in the faeces, no congenital or chronic immunocompromised pathology, being breastfed, availability of the informed parental consent for their child participation in a clinical trial. Children were divided into three subgroups by age: 1–6 months – 23.3 % (14 children), 6–12 months – 30.0 % (18 children), 12–24 months – 46.7 % (28 children).

Daily clinical examination, including analysis of the intensity and dynamic changes of the disease leading symptoms, and the standardized range of the clinical and laboratory studies were performed for all children of the study group. The severity of rotavirus gastroenteritis was determined by the Vesikari scale [12]. 70.0 % of children had a severe course of RVI, 23.3 % – moderate-severe, 6.7 % – mild course.

The severity of carbohydrate malabsorption in the RVI dynamics was assessed by the total level of excreted carbohydrates in the faeces, which was determined semi-quantitatively at the beginning of the disease (the 3rd day), during fever (the 5th day) and convalescence (the 10th day) using Benedict's test based on the detection of reducing oligosaccharides (glucose, galactose, lactose, fructose, maltose) [13].

Metabolic activity of intestinal microflora was studied by determining its main metabolites – SCFA: acetate, propionate and butyrate in coprofiltrates. The SCFA spectrums were determined using the method of liquid chromatographic analysis in parallel with the determination of the total level of carbohydrates in the faecal samples (on the 3rd, 5th and 10th day of RVI). Testing was conducted at the Training and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University at the Department of Physical and Colloidal Chemistry (headed by Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Kaplaushenko A. H.). The quantification of SCFA in faeces included two stages: coprofiltrate preparation and chromatographic analysis. The analysis was performed using a highly efficient liquid chromatographic system with mass spectrometric detection (HPLC–MS), consisting of a degasser (Agilent Technologies, Japan), a binary pump (Agilent Technologies, Germany), an autosampler (Agilent Technologies, Germany), a column thermostat (Agilent Technologies, Germany), diode-array detector (Agilent Technologies, Germany), Open LAB CDS software (Certificate of technical competence No. 33/18 dated 26.12.2018, valid until 25.12.2023).

The quantitative measurement of the SCFA concentration was carried out by comparing the peak areas of the determined substances with the peak area of the internal standard with a known concentration. Analytical standards of acetic ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , CAS Number 64-19-7, GC area  $\geq 99.8$  %), propionic ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{COOH}$ , CAS Number 79-09-4, GC area  $\geq 99.8$  %) and butyric ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ , CAS Number 107-92-6, GC area  $\geq 99.5$  %) acids (Sigma-Aldrich, USA) were used as the etalons.

Absolute content of acetic (C2), propionic (C3) and butyric (C4) acids were determined in faecal samples, as these metabolites make up 90–95 % of the total quantity of SCFA and are products of anaerobic carbohydrate fermentation [11,14]. Next, the total acids pool (C2 + C3 + C4),

the relative concentration of each acid (that is equal to the ratio of the absolute concentration of this acid to the total concentration of all SCFA) and the values of the anaerobic index  $((\text{C}_3 + \text{C}_4) / \text{C}_2)$  were calculated in the study. The total concentration of SCFA (C2 + C3 + C4) in the faeces reflects the integrated metabolic activity of the intestinal microbiota in relation to carbohydrates, and its increase or decrease indicates the corresponding changes in the amount and / or enzymatic activity of the microflora. As an estimate of the redox balance in the lower intestine, an anaerobic index (AI) was used, which reflects the degree of anaerobiosis of the environment, since the producers of the least reduced acetic acid are most facultative anaerobes and some aerobes, while other SCFA (propionic and butyric) are metabolites of obligate anaerobes [4,14].

The indicators of healthy children were considered to be normal physiological concentrations of SCFA and carbohydrates in faeces. For this purpose, a comparison group was formed, which included 30 breastfed children, representative by age and sex, without signs of gastrointestinal dysfunction, who were examined by determining the faecal concentrations of SCFA and the level of reducing sugars in the faeces.

For statistical processing of the obtained data, a database was formed in Microsoft Excel 2010, on the basis of which further analysis of the results was performed using the packages of the program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). The type of data distribution was determined using the Shapiro–Wilk test (null hypothesis about the normality of the distribution was rejected at a level of  $P < 0.05$ ). Because the quantitative values had a distribution that was different from normal, nonparametric methods were used. Descriptive statistics were expressed as median (Me) and interquartile range (IQR: Q25–Q75). To assess the validity of the differences between the quantitative features in two independent groups, the Mann-Whitney criterion was used, in several independent groups – the Kruskal–Wallis test was performed. The reliability of the difference in the dynamics of the disease was assessed by the Wilcoxon test. The difference at  $P < 0.05$  was considered statistically significant. The strength and direction of the relationship between quantitative values were determined using the Spearman correlation coefficient ( $r$ ).

## Results

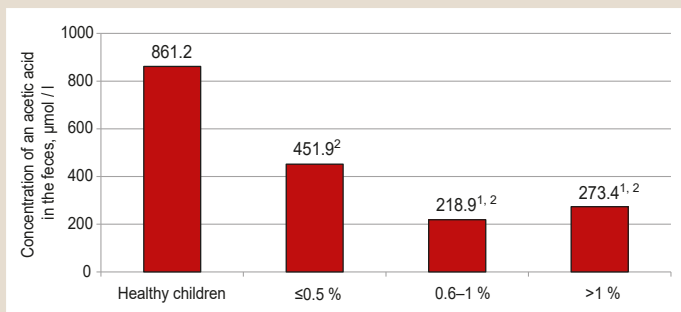
In the way of evidence that carbohydrate malabsorption syndrome is an important link in the pathogenesis of RVI, the data obtained in the study suggest that it was diagnosed at the onset of the disease (the 3rd day) in 83.3 % (50/60) of children. In the dynamics of the disease, an increase in the total level of reduced sugars in faeces was noted in all children of the study group.

As a result of the study, the relationship between the severity of carbohydrate malabsorption and the metabolic activity of the intestinal microflora was revealed from the first days of RVI. Thus, on the 3rd day of RVI, a moderate inverse correlation between the total level of carbohydrates and the total SCFA concentration in the faeces was established ( $r = -0.44$ ,  $P < 0.05$ ). That is, with the increase in the amount of the intestinal microflora metabolites, which

**Table 1.** Comparative characteristics of the faecal concentration of SCFA on the 3rd day of RVI depending on the total amount of carbohydrates in the faeces (n = 60), Me [Q25; Q75]

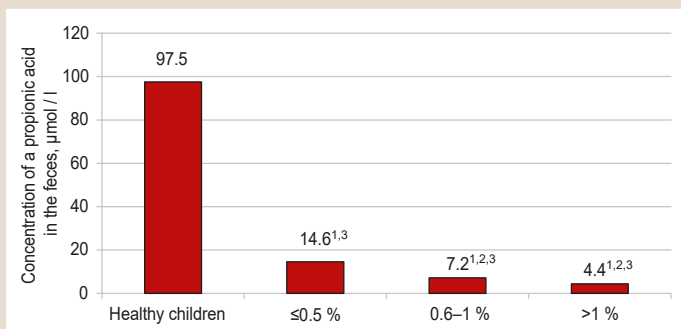
Metabolites of intestinal microflora on the 3rd day of RVI	The level of carbohydrates in the faeces			P Kruskal–Wallis	Healthy children (n = 30)
	≤0.5 % (n = 29)	0.6–1.0 % (n = 12)	>1.0 % (n = 19)		
Total pool of SCFA, μmol/l	497.64 [256.88; 928.40] <sup>2</sup>	226.16 [112.13; 356.01] <sup>1,2</sup>	278.43 [207.60; 333.24] <sup>1,2</sup>	P > 0.05	978.60 [681.83; 1286.05]
Concentration of each SCFA, μmol/l					
Acetic	451.86 [350.68; 907.76] <sup>2</sup>	218.92 [104.89; 348.32] <sup>1,2</sup>	273.38 [203.57; 316.28] <sup>1,2</sup>	P > 0.05	861.17 [606.26; 993.61]
Propionic	14.62 [4.66; 109.88] <sup>1,2</sup>	7.23 [0.00; 14.93] <sup>1,2</sup>	4.37 [0.00; 17.97] <sup>1,2</sup>	<b>P &lt; 0.05</b>	97.49 [74.73; 183.85]
Butyric	0.00 [0.00; 6.67] <sup>2</sup>	0.00 [0.00; 0.15] <sup>2</sup>	0.00 [0.00; 0.00] <sup>2</sup>	P > 0.05	32.99 [14.43; 53.21]
Anaerobic index	0.06 [0.01; 0.17] <sup>2</sup>	0.02 [0.00; 0.05] <sup>1,2</sup>	0.02 [0.00; 0.07] <sup>1,2</sup>	P > 0.05	0.20 [0.11; 0.34]

<sup>1</sup>; P < 0.05 the difference is significant compared with children with carbohydrate level in the faeces ≤0.5 % according to the Mann–Whitney criterion; <sup>2</sup>; P < 0.01 compared with healthy children.



**Fig. 1.** Comparative characteristics of acetic acid concentrations in children depending on the total level of carbohydrates in the faeces on the 3rd day of RVI (n = 60).

<sup>1</sup>; P < 0.05 the difference is significant compared to children with the carbohydrate level in the faeces ≤0.5 % according to the Mann–Whitney criterion; <sup>2</sup>; P < 0.01 compared to healthy children.



**Fig. 2.** Comparative characteristics of propionic acid concentrations in children depending on the total level of carbohydrates in the faeces on the 3rd day of RVI (n = 60).

<sup>1</sup>; P < 0.05 – the difference is significant according to the Kruskal–Wallis criterion; <sup>2</sup>; P < 0.05 – compared to children with the carbohydrate level in the faeces ≤0.5 % according to the Mann–Whitney criterion; <sup>3</sup>; P < 0.01 – compared to healthy children.

is an indicator of its overall enzymatic ability, the amount of undigested sugars in the faeces decreased. A similar dependence was observed with the concentrations of acetic (r = -0.41, P < 0.05) and propionic (r = -0.38, P < 0.05) acids.

To demonstrate these relationships clearly, we analyzed the total level of SCFA, as well as the absolute and relative concentrations of each acid and the value of the AI in patients depending on Benedict's test values on the 3rd day of RVI (Table 1). It was found that in patients with a minimum level of undigested sugars in the faeces – ≤0.5 %, the total pool of SCFA was the largest – 497.64 [256.88; 928.40] μmol/l, exceeding 2.2 and 1.8 times the values of children with faecal carbohydrate levels of 0.6–1.0 % and >1.0 %

(P < 0.05), respectively, however, not reaching healthy children indicators (P < 0.01).

Absolute concentrations of the main metabolites of saccharolytic microflora, namely acetic and propionic acids, in this category of children were also significantly higher than those in patients of the second and third subgroups (P < 0.05), amounting to 451.86 [350.68; 907.76] μmol/l and 14.62 [4.66; 109.88] μmol/l, respectively. That is, compared to patients with minimal malabsorption of oligosaccharides, the decrease in the metabolic activity of the intestinal microbiota in patients with moderate (0.6–1.0 %) and high (>1.0 %) level of undigested sugars in the faeces, was mainly due to deficiency of C2 and C3 production in the first days of RVI. Thus, at this time of the disease, C2 concentrations in children with Benedict's test >0.5 % (second and third subgroups) were 2 and 1.5 times lower, respectively, than those in the first subgroup (P < 0.05) and as much as 4.3 and 3.5 times, respectively, lower than normal for this age (P < 0.01) (Fig. 1), reflecting a significant quantitative and functional deficiency of saccharolytic intestinal bacteria – producers of C2, both strict anaerobes (*Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *A. muciniphila*, *B. hydrogenotrophica*) and facultative anaerobes (*Streptococcus* spp., *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., etc.) in these patients.

Fig. 2 shows that the concentration of C3 also decreased with increasing excretion of oligosaccharides in the faeces (P < 0.05 in groups according to the Kruskal–Wallis test). In children with medium (0.6–1.0 %) and high (>1.0 %) levels of faecal sugars, the amount of C3 was twice and three times lower, respectively, than that in patients with minimal carbohydrate excretion (P < 0.05) and was only 1/13 and 1/22, respectively, of the level in healthy children (P < 0.01). All of this indicated a particularly pronounced insufficiency of obligate C3-producing anaerobes (*Veillonella*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Gaffkya*) of the epithelial layer within the intestinal mucosa in patients with high levels of excreted sugars, and emphasized their important role in the intestinal carbohydrate metabolism.

Faecal concentrations of C4 in children in the first days of RVI were very low – 0.00 [0.00; 0.58] μmol/l, against 32.99 [14.43; 53.21] μmol/l in healthy children (P < 0.01). It indicated a significant inhibition of activity of its producers – obligate anaerobes, such as *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Megasphaera*, *Clostridium*, *Peptococcus* in children with RVI in the early stages of the disease. A significant difference between the amount of C4 in children groups with different levels of undigested

sugars in the stool was not found, there was only a tendency to increase with a decrease in Benedict's test ( $P = 0.064$  in groups according to the Kruskal–Wallis test). Thus, C4 in the faeces was not detected at all in 75 % of patients with the highest values of excreted sugars ( $>1.0$  %) (Table 1).

Along with a decrease in the metabolic activity of saccharolytic intestinal bacteria, children of the study group showed a violation of the large intestine microbiota composition from the first days of RVI. Structural imbalance of the intestinal microflora was expressed in a statistically significant decrease in the relative concentrations of C3 and C4 (metabolites of anaerobic bacteria populations) and an increase in the proportion of C2 in the total pool of SCFA, and, accordingly, a decrease in AI compared to the healthy children. The degree of intestinal microecological imbalance in the form of its anaerobiosis decrease was comparable to the change in the amount of undigested sugars excreted in the faeces (Fig. 3).

During the height of the disease (on the 5th day), there was a deepening of the difference in the intestinal microbiota metabolic activity in children with different values of undigested sugars in the stool. Because none of the studied parameters in children with carbohydrate levels  $>0.5$  % at this time of the disease did not differ statistically, they were combined into one group ( $n = 32$ ). Exactly in this group of patients, there was a sharp depletion of the total pool of SCFA – 311.56 [160.16; 549.66]  $\mu\text{mol/l}$ , against 978.60 [681.83; 1286.05]  $\mu\text{mol/l}$  in the healthy children ( $P < 0.01$ ), which reflected a sharp decrease in the fermentation of oligosaccharides by intestinal bacteria (Table 2). There was no statistically significant increase in C2 level relative to the first days of RVI in this group of children ( $P > 0.05$  by the Wilcoxon test). C3 concentrations remained almost at the initial level ( $P > 0.05$ ) and were very low – 6.65 [0.15; 10.45]  $\mu\text{mol/l}$  ( $P < 0.01$  relative to the normal values). C4 in the minimum amount was detected only in 12.5 % (4) of patients.

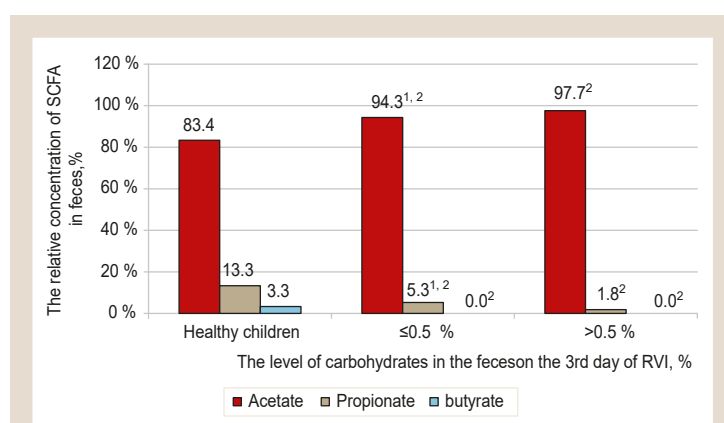
In children with low carbohydrate excretion ( $\leq 0.5$  %), almost 2 times higher total amount of SCFA was observed – 569.42 [380.00; 813.86]  $\mu\text{mol/l}$ , than that in children of the previous group ( $P < 0.05$ ) in the height of the disease. It increased in this period mainly due to an increase in the C3 concentration, which was 8 times higher than the level of C3 in children with a more pronounced violation of carbohydrate metabolism ( $>0.5$  %) ( $P < 0.01$ ).

Analysis of the structural imbalance of the intestinal environment during the peak of RVI showed that all children had a decrease in AI ( $P < 0.01$  compared with the healthy children), due to an increase in the proportion of C2 and a decrease in the relative concentrations of C3 and C4, which reflected the persistence of functional and quantitative deficiency of anaerobic bacteria. However, in the group of children with a low level of excreted sugars in the faeces ( $\leq 0.5$  %) in the dynamics (on the 5th day) of the disease, the proportion of C2 decreased slightly (relative to the first days of RVI), reaching the upper normal limit, and amounted to 91.8 %, while the relative concentration of C3 increased to 7.7 %, reaching the lower normal limit for this age (Fig. 4). AI in them rose in dynamics to 0.085 [0.029; 0.230], being 5 times higher than that in children with severe carbohydrate malabsorption ( $P < 0.01$ ), however, remaining more than 2 times lower than AI in the healthy children.

**Table 2.** Comparative characteristics of the faecal concentration of SCFA on the fifth day of RVI depending on the total amount of carbohydrates in the faeces ( $n = 60$ ), Me [Q25; Q75]

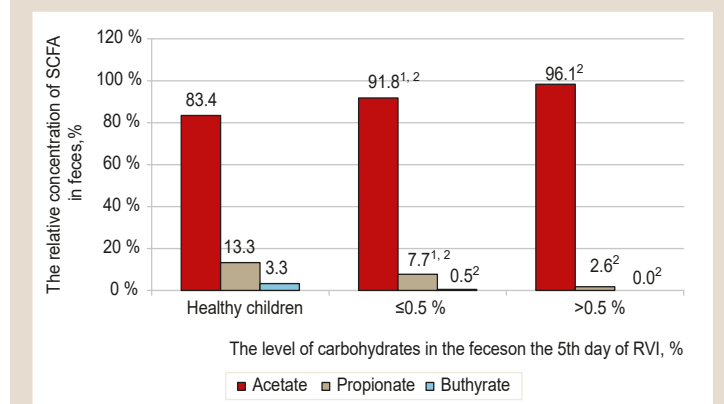
Metabolites of intestinal microflora on the 5th day of RVI	The level of carbohydrates in the faeces		Healthy children ( $n = 30$ )
	$\leq 0.5$ % ( $n = 28$ )	$>0.5$ % ( $n = 32$ )	
Total pool of SCFA, $\mu\text{mol/l}$	569.42 [380.00; 813.86] <sup>1,3</sup>	311.56 [160.16; 549.66] <sup>3</sup>	978.60 [681.83; 1286.05]
Concentration of each SCFA, $\mu\text{mol/l}$	Acetic	442.05 [291.35; 750.82] <sup>1,3</sup>	861.17 [606.26; 993.61]
	Propionic	53.97 [6.22; 97.95] <sup>2,3</sup>	97.49 [74.73; 183.85]
	Butyric	1.33 [0.00; 15.87] <sup>2,3</sup>	32.99 [14.43; 53.21]
Anaerobic index	0.085 [0.029; 0.230] <sup>2,3</sup>	0.017 [0.000; 0.041] <sup>3</sup>	0.200 [0.110; 0.340]

<sup>1</sup>;  $P < 0.05$  compared to the children with carbohydrate level in the faeces  $>0.5$  % according to the Mann–Whitney criterion; <sup>2</sup>;  $P < 0.01$  compared to the children with carbohydrate level in the faeces  $>0.5$  %; <sup>3</sup>;  $P < 0.01$  compared to the healthy children.



**Fig. 3.** Comparative characteristics of relative concentrations of SCFA in children with RVI ( $n = 60$ ) on the third day of illness depending on the concentration of carbohydrates in the faeces.

<sup>1</sup>;  $P < 0.05$  the difference is significant compared to the children with carbohydrate level in the faeces  $>0.5$  % according to the Mann–Whitney criterion; <sup>2</sup>;  $P < 0.01$  compared to the healthy children.



**Fig. 4.** Comparative characteristics of relative concentrations of SCFA in children with RVI ( $n = 60$ ) on the 5th day of illness depending on the concentration of carbohydrates in the faeces.

<sup>1</sup>;  $P < 0.01$  the difference is significant compared to the children with carbohydrate level in the faeces  $>0.5$  % according to the Mann–Whitney criterion; <sup>2</sup>;  $P < 0.01$  compared with the healthy children.

Analysis of the quantitative composition of intestinal metabolites in patients in the convalescent period of RVI showed a slight increase in the metabolic activity of saccharolytic bacteria relative to the acute period of RVI in all patients, however, with a persisting statistically significant

difference in the total pool of SCFA between the groups with the level of excreted sugars in the faeces  $\leq 0.5$  % and  $> 0.5$  % – 660.35 [391.71; 769.93]  $\mu\text{mol/l}$  against 397.43 [314.75; 968.51]  $\mu\text{mol/l}$ , respectively ( $P < 0.05$ ). It should be noted that in both groups, these indicators remained significantly lower than those in the healthy children ( $P < 0.01$ ) reflecting the continuous disorders of colon metabolic status, even in the late stages of the disease. Absolute concentrations of C2 and C3 were still statistically different in the groups, amounting to 586.47 [364.59; 749.00]  $\mu\text{mol/l}$  and 46.11 [17.13; 133.24]  $\mu\text{mol/l}$ , respectively, in patients with a residual sugar level in the faeces  $\leq 0.5$  %, which was 1.5 and 2 times higher, respectively, than that in children with faecal sugar levels  $> 0.5$  % ( $P < 0.05$ ).

It was noted that the concentration of C3 in patients with severe carbohydrate malabsorption increased slightly, amounting to 23.36 [7.91; 41.63]  $\mu\text{mol/l}$ , compared to the previous values only on the 10th day of RVI, which indicated a very slow recovery of functional and quantitative deficiency of its producers – obligate anaerobes (*Veilonella*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, etc.) in this children category. Dynamic changes in the amount of C4 even in the convalescent period of the disease were not observed in both subgroups. They remained minimal and did not differ statistically – 0.00 [0.00; 3.61]  $\mu\text{mol/l}$  and 0.31 [0.00; 1.86]  $\mu\text{mol/l}$  in the first and second subgroups, respectively ( $P > 0.05$ ).

It was found that on the 10th day of RVI, the difference in relative concentrations of all SCFA and AI in children with different values of Benedict's test was diminished. Thus, AI was almost the same in patients of the first and second subgroups, amounting to 0.093 [0.023; 0.250] and 0.087 [0.010; 0.130], respectively, remaining more than twice lower than the age norm ( $P < 0.01$ ). That is, in the late stages of RVI, the severity of oligosaccharide malabsorption depended largely on the decrease in the metabolic status of the intestinal microflora.

## Discussion

It is known that undigested lactose in the small intestine is hydrolyzed by  $\beta$ -galactosidase of colon bacteria to galactose and glucose. 80.6 % of faecal bacteria synthesize the enzyme  $\beta$ -galactosidase that indicates its high activity in the colon. Galactose is metabolized to glucose by the Leloir pathway with further fermentation to SCFA,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$  and  $\text{CH}_4$  [9]. The osmotic load in the colon is increased about eightfold by fermentation of lactose to SCFA [8]. However, it is believed that SCFA are rapidly absorbed through the colon mucous membrane (their absorption rate is 6.1–12.6  $\mu\text{mol/cm}^2 \times \text{g}$ ), only 2–4 % of volatile acids is excreted in the feces [9,15,16]. From the literature review, published by B. Misselwitz, M. Butter et al., it is known, that osmotic diarrhea occurs only in case of insufficient fermentation of undigested lactose or its metabolites (glucose, galactose) by intestinal microflora or inefficient removal of terminal carbohydrate metabolites (SCFA) due to low absorption capacity of the colon. A higher enzymatic capacity of the colon microbiota relative to lactose and monosaccharides may reduce the intensity of malabsorption syndrome manifestations with normal absorption of volatile acids [8]. This statement is supported by the study results [4]: in

RVI children with normal levels of residual carbohydrates in the faeces ( $0.25 \pm 0.06$  %), the total concentration of SCFA observed in the acute period of the disease was twice as high as the normal value, as a result of a sharp rise in sugar fermentation by intestinal bacteria. In all children with complete fermentation of sugars, normalization of stool occurred before the 5th day of illness.

In addition, the presence of intestinal microbiota structural and functional changes [16] and their role in increasing the severity of RVI clinical manifestations, intestinal microbiota are noted in a number of modern literature sources studying the intestinal microbiocinosis state in children with rotavirus gastroenteritis [4,7,17]. However, significant differences in the results of SCFA detection have been identified by some researchers. Thus, L. Li, D. Huang showed a lowering of only the level of lactic acid (*Bifidobacterium* and *Lactobacillus metabolites*) in infants with RVI in the absence of changes in total pool of SCFA and C2–C4 concentrations [16]. Other researchers emphasized a significant decrease in the total amount of volatile acids and absolute concentrations of each of them (C2–C5) in the acute period of RVI [7,17], demonstrating a sharp decrease in anaerobic metabolism of oligosaccharides as a result of impaired intestinal microbiocinosis. Meskina E. R. has proved, that the deficiency of microflora metabolic activity in the acute period of RVI is associated with impaired carbohydrate metabolism in the large intestine in children: with increasing content of excreted sugars, concentrations of acetic and propionic acids decreased, the main products of bacterial fermentation of carbohydrates ( $r = -0.34/0.35$ ,  $P < 0.01$ ) [4]. However, we have not found any information in the scientific works about the influence of the intestinal microflora structural and functional state on the manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in the dynamics of RVI in children.

The results of our study have confirmed the previous data and proved that dysbiotic changes in the intestine develop in all patients in the early stages of RVI, which is expressed in a decrease in absolute concentrations of all saccharolytic microflora metabolites: C2–C4 and a significant decrease in AI. Our results are confirmed by modern literature data about low Shannon's and Simpson's indices in young children with RVI, which characterize the species diversity of the intestinal microbiota [16]. The degree of the intestinal microflora metabolic and structural disorders is correlated with an increase in the amount of undigested sugars in the faeces, which, according to the literature [4,5], is the pathogenetic basis for the osmotic diarrhea development in RVI. The lowest values of SCFA and AI concentrations in patients with significant ( $> 0.5$  %) faecal levels of residual carbohydrates indicate a pronounced violation of the oligosaccharide fermentation by bacteria and structural changes in the intestinal environment. A significant reduction in the C3 and C4 profiles in this group of children during the entire period of the disease (up to the 10th day) with increased C2 relative concentration may indicate long-term inhibition of C3 and C4 producers – obligate anaerobes and rise in the proportion of aerobic (optional-anaerobic) opportunistic bacteria in the microbiocinosis.

It was shown in the study [4], that only children with a past history (recently suffered from acute intestinal in-

fections and acute respiratory viral infections) of RVI had an increase in residual sugar in the stool ( $1.1 \pm 0.08$  %,  $P < 0.001$ ) in the midst of a sharp decrease in saccharolytic intestinal microbiota function, which was expressed in the deficiency of the SCFA general pool, while in children without premorbid conditions, the microflora responded to disaccharide deficiency by hyperreactivity and completely metabolized undigested carbohydrates. We have observed the development of carbohydrate malabsorption syndrome associated with structural and metabolic imbalance of intestinal microflora of varying severity in all children of the study group (however, as in the previous study, the degree of increase in the faecal residual sugar was inversely correlated with the total number of saccharolytic microflora metabolites in the acute period of RVI). Such differences can be explained by a larger sample of the study group by age (0–14 years) in the study [4], because it is known that children older than 1 year have less lactose load (due to diet), higher metabolic capacity and diversity of intestinal microbiota, than infants [18].

## Conclusions

1. There is a decrease in the intestinal microbiota saccharolytic activity and structural imbalance in early-aged children with RVI during the entire period of the disease (from the 3rd to and including the 10th day), which is expressed in a decrease in the total amount of SCFA, absolute concentrations of C2, C3 and C4 – major metabolites of saccharolytic bacteria, and a decrease in the AI ( $P < 0.01$ ).

2. The severity of carbohydrate malabsorption syndrome is correlated with the degree of violation of oligo-saccharide fermentation by intestinal bacteria from the first days of RVI and up to the convalescence period: the level of undigested sugars in the faeces  $>0.5$  % is associated with 2.0, 1.8 and 1.7 times lower total concentrations of SCFA on the 3rd, 5th and 10th days of illness ( $P < 0.05$ ), respectively, due to primarily decrease in acetic and propionic acids, in comparison to children with low indicators of Benedict's test –  $\leq 0.5$  % ( $P < 0.05$ ).

3. The degree of intestinal anaerobiosis reduction influences the severity of the intestinal carbohydrate metabolism disorders in the early stages of RVI and in the height of the disease: increased level of undigested sugars in the faeces  $>0.5$  % is associated with 3 and 5 times lower values of AI on the 3rd and 5th days, respectively, than in minimal sugar excretion ( $\leq 0.5$  % in the faeces) ( $P < 0.05$ ) and more than 10 times lower AI in comparison to the healthy children ( $P < 0.01$ ).

4. The rise in the total amount of reducing sugars in the stool reflects not only the severity of violation of the oligo-saccharide fermentation and absorption by the small intestinal enterocytes, but also the ability of intestinal microbiota to metabolize them.

**Prospects for further research** are to study the effect of functional and structural disorders of the intestinal microbiota on the clinical manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with RVI, as well as to study the degree of these disorders depending on age and premorbid conditions.

## Acknowledgments

The authors would like to thank Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, B. O. Varynskyi for participation in the study.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.05.2021  
Після доопрацювання / Revised: 09.06.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2021

## Information about authors:

Vorobiova N. V., MD, PhD student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7610-8067](https://orcid.org/0000-0001-7610-8067)

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

ORCID ID: [0000-0002-8413-027](https://orcid.org/0000-0002-8413-027)

Kaplaushenko A. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3704-5539](https://orcid.org/0000-0003-3704-5539)

## Відомості про авторів:

Воробйова Н. В., PhD аспірантка каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Воробьева Н. В., PhD аспирант каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. физикоколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Troeger, C., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, S., Blacker, B. F., Ahmed, T., Armah, G., Bines, J. E., Brewer, T. G., Colombara, D. V., Kang, G., Kirkpatrick, B. D., Kirkwood, C. D., Mwenda, J. M., Parashar, U. D., Petri, W. A., Jr., Riddle, M. S., Steele, A. D., Thompson, R. L., Watson, J. L., ... Reiner, R. C., Jr. (2018). Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatrics*, 172(10), 958-965. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>
- [2] Crawford, S. E., Ramani, S., Tate, J. E., Parashar, U. D., Svensson, L., Hagbom, M., Franco, M. A., Greenberg, H. B., O'Ryan, M., Kang, G., Desselberger, U., & Estes, M. K. (2017). Rotavirus infection. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, Article 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
- [3] Badur, S., Öztürk, S., Pereira, P., AbdelGhany, M., Khalaf, M., Lagoubi, Y., Ozudogru, O., Hanif, K., & Saha, D. (2019). Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(11), 2754-2768. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984>
- [4] Meskina, E. R. (2015). Sindrom mal'absorbtsii uglevodov u detei s virusnym gastroenteritom [Carbohydrate malabsorption syndrome in children with viral gastroenteritis]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, (42), 79-86. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86> [in Russian].
- [5] Vorobiova, N., & Usachova, E. (2021). Influence of carbohydrate malabsorption syndrome on the clinical course of rotavirus infection in

- children at an early age. *Georgian Medical News*, (2), 120-125. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/14143>
- [6] Smiyan, O. I., Smiyan-Horbunova, K. O., Loboda, A. M., Popov, S. V., Bynda, T. P., Vysotsky, I. Yu., Sichnenko, P. I., Petraschenko, V. O., Man'ko, Yu. A., Kosarchuk, V. V., & Gordienko, O. V. (2018). Macro- and microelements determination in children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*, 20(3), 371-374. <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130456>
- [7] Nezhoda, I. I., Naumenko, O. M., & Nikulchenko, O. V. (2019). Letki zhyrni kysloty yak metabolichni markery porushennia mikrobiotsenozu kyshechnyku pry rotavirusnii infektsii u ditei [Volatile fatty acids as metabolic markers of intestinal microbiocenosis in children with rotavirus infection]. *Infektsiini khvoroby*, (3), 24-32. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.3.10632> [in Ukrainian].
- [8] Misselwitz, B., Butter, M., Verbeke, K., & Fox, M. R. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*, 68(11), 2080-2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>
- [9] He, T., Venema, K., Priebe, M. G., Welling, G. W., Brummer, R. J., & Vonk, R. J. (2008). The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(8), 541-547. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x>
- [10] Nogal, A., Valdes, A. M., & Menni, C. (2021). The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*, 13(1), Article 1897212. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>
- [11] Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., de Los Reyes-Gavilán, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Frontiers in Microbiology*, 7, Article 185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
- [12] Shim, D. H., Kim, D. Y., & Cho, K. Y. (2016). Diagnostic value of the Vesikari Scoring System for predicting the viral or bacterial pathogens in pediatric gastroenteritis. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 59(3), 126-131. <https://doi.org/10.3345/kjcp.2016.59.3.126>
- [13] Kasirga, E. (2019). The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Türk Pediatri Arşivi*, 54(3), 141-148. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2018.00483>
- [14] Boronina, L. G., Fedotova, G. V., Samatova, E. V., & Vakhlova, I. V. (2018). Gazozhidkostnaya khromatografiya i traditsionnye metody izucheniya kishhechnoi mikrobioty u detei pervogo goda zhizni [Gas-liquid chromatography and traditional methods of study of intestinal microbiotes in children of first year of life]. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*, 15(5), 733-743. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-5-733-743> [in Russian].
- [15] Bridgman, S. L., Azad, M. B., Field, C. J., Haqq, A. M., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Subbarao, P., Turvey, S. E., Sears, M. R., Scott, J. A., Wishart, D. S., Kozyrskyj, A. L., & CHILD Study Investigators. (2017). Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Frontiers in Nutrition*, 4, Article 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00011>
- [16] Li, L., Huang, D., Nevin, A., Fei, P., & Guo, L. (2019). Fecal Microbiota, Lactic Acid and Short Chain Fatty Levels of Infants Following Rotavirus Infection Revealed by Illumina Miseq High-Throughput Sequencing and HPLC Method. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 12(6), Article 68389. <https://doi.org/10.5812/ijm.68389>
- [17] Babayeva, B. A., & Valiyeva, K. T. (2019). [Diagnostic value the short chain fatty acids at viral diarrheas at children of the first year of life]. *Journal of Azerbaijan Perinatology and Pediatrics*, 5(1), 61-64.
- [18] Zatevalov, A. M., Selkova, E. P., Gudova, N. V., & Oganesyanyan, A. S. (2018). Vozrastnaya dinamika produktsii korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot kishhechnoi mikrobiotoi u patsientov, ne imeyushchikh gastroenterologicheskikh zabolevanii [Age-related changes in production of short-chain fatty acids by gut microbiome in patients without gastroenterological diseases]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 46(2), 109-117. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-109-117> [in Russian].

## Особливості перебігу коронавірусної хвороби в дітей раннього віку

Н. С. Косминіна<sup>ID</sup> \*A,B,C,D, І. Ю. Авраменко<sup>ID</sup> A,B,E,F

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

**Мета роботи** – проаналізувати особливості перебігу коронавірусної хвороби в дітей раннього віку.

**Матеріали та методи.** Проаналізували історії хвороби 60 (36 (60 %) хлопчиків і 24 (40 %) дівчаток) дітей віком від 0 до 3 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП ЛОР ЛОДКЛ «Охматдит» із квітня до грудня 2020 року з діагнозом коронавірусна хвороба. Лабораторні дослідження наявності РНК вірусу SARS-CoV-2 виконали на зразках мазків із носоглотки методом ПЛР у ДУ «Львівський обласний лабораторний центр МОЗ України», лабораторні дослідження крові та сечі – на базі лабораторій КНП ЛОР ЛОДКЛ «Охматдит». Статистично результати опрацювали за допомогою програмного забезпечення Excel із пакета Microsoft Office 2019. Кількісні ознаки наведені як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного).

**Результати.** Встановили, що 40 % дітей віком до 1 року та 15 % від 1 до 3 років госпіталізували в 1 добу захворювання. Батьки хворих дітей у 51 (85 %) випадку підтвердили наявність контакту з інфікованими членами родини. Аналіз клінічних проявів хвороби показав: протягом захворювання в більшості дітей із коронавірусною хворобою спостерігали такі клінічні прояви, як лихоманка, нежить, кашель, біль у животі, діарея, загальна слабкість. Встановили, що частота лімфопенії (найчастіша лабораторна «знахідка» в дорослих із коронавірусною хворобою) серед дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у ЛОДКЛ «Охматдит», становила тільки 28,3 %. Ускладнення (пневмонію) діагностували в 5 (8,3 %) дітей. Середня тривалість стаціонарного лікування хворих віком до 1 року становила 7 днів, дітей віком від 1 до 3 років – 6 днів.

**Висновки.** Встановили, що 85 % дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні, контактували з членами родини, в яких підтверджена наявність інфекції SARS-CoV-2. У понад 55 % дітей віком від 0 до 3 років основні прояви коронавірусної хвороби – лихоманка  $>38^{\circ}\text{C}$  і загальна слабкість. Рівень лейкоцитів відповідав віковій нормі в 46,6 % дітей, лейкопенію встановили у 35,0 %, лімфопенію – у 28,3 %. Перебіг захворювання в дітей раннього віку виявився легким, тільки 8,3 % пацієнтів мали перебіг середньої важкості, ускладнений пневмонією.

### Ключові слова:

коронавірусна хвороба, діти раннього віку.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 691-695

\*E-mail: nskosmynina@ukr.net

## Features of the coronavirus disease course in young children

N. S. Kosmynina, I. Yu. Avramenko

**The aim.** To analyze the features of the coronavirus disease course in young children.

**Materials and methods.** We analyzed case histories of 60 children aged 0 to 3 years who were hospitalized to the Lviv Regional Children's Clinical Hospital "OHMATDYT" in the period from April to December 2020 with a diagnosis of coronavirus disease. Out of the 60 children 36 (60 %) were boys and 24 (40 %) were girls. Laboratory studies on the presence of SARS-CoV-2 virus RNA were performed in samples of nasal and pharyngeal swabs by PCR at the State Institution "Lviv Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine". Blood and urinary laboratory tests were performed on the basis of the Laboratories in Lviv Regional Children's Clinical Hospital "OHMATDYT". The result were statistically processed using Excel software from Microsoft Office 2019 packages. Quantitative characteristics were given as  $M \pm m$  (arithmetic mean  $\pm$  standard deviation of the arithmetic mean).

**Results.** It was found that 40 % of children under 1 year old and only 15 % from 1 to 3 years old were hospitalized on the first day of the disease. Parents of sick children in 51 (85 %) cases confirmed the presence of contact with infected family members. The analysis of the disease clinical manifestations showed that during the disease course, most children with coronavirus disease had the following clinical manifestations: fever, runny nose, cough, abdominal pain, diarrhea, and general weakness. Lymphopenia, which is the most common laboratory finding in adults with COVID-19, was found only in 28 % of children hospitalized to the Regional Children's Clinical Hospital "OHMATDYT". The presence of complications in the form of pneumonia was observed in 5 children, which amounted to 8.3 %. The average duration of inpatient treatment for children under 1 year of age was 7 days, and it was 6 days for children between 1 and 3 years of age.

**Conclusions.** It was found that 85 % of child inpatients were in contact with family members in whom the presence of SARS-CoV-2 infection was confirmed. The main manifestations of coronavirus disease were fever  $>38^{\circ}\text{C}$  and general weakness in more than 55 % of children aged 0 to 3 years. The level of leukocytes within the age norm was observed in 46.6 % of children, leukopenia – in 35.0 %, and lymphopenia – in 28.3 %. The course of the disease among young children was mild, and only 8.3 % of children had the moderately severe course, complicated by pneumonia.

### Key words:

coronavirus disease, young children.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 691-695

## Особенности течения коронавирусной болезни у детей раннего возраста

Н. С. Космынина, И. Ю. Авраменко

**Цель работы** – проанализировать особенности течения коронавирусной болезни у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** коронавирусная болезнь, дети раннего возраста.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 691-695

**Материалы и методы.** Проанализировали истории болезни 60 (36 (60 %) мальчиков и 24 (40 %) девочек) детей в возрасте от 0 до 3 лет, находившихся на стационарном лечении в КНП ЛОР ЛОДКБ «Охматдет» с апреля по декабрь 2020 года с диагнозом коронавирусная болезнь. Лабораторные исследования наличия РНК вируса SARS-CoV-2 проведены на образцах мазков из носоглотки методом ПЦР в ГУ «Львовский областной лабораторный центр МЗ Украины», лабораторные исследования крови и мочи – на базе лабораторий КНП ЛОР ЛОДКБ «Охматдет». Статистически результаты обработаны с помощью программного обеспечения Excel из пакета Microsoft Office 2019. Количественные признаки представлены как  $M \pm m$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение среднего арифметического).

**Результаты.** Установлено, что 40 % детей в возрасте до 1 года и 15 % от 1 до 3 лет были госпитализированы в 1 сутки заболевания. Родители больных детей в 51 (85 %) случае подтвердили наличие контакта с инфицированными членами семьи. Анализ клинических проявлений болезни показал: в течение заболевания у большинства детей с коронавирусной болезнью наблюдали такие клинические проявления: лихорадка, насморк, кашель, боль в животе, диарея, общая слабость. Установлено, что частота лимфопении (наиболее частая лабораторная «находка» у взрослых с коронавирусной болезнью) среди детей, находившихся на стационарном лечении в ЛОДКБ «Охматдет», составляла лишь 28,3 %. Осложнения (пневмонию) диагностировали у 5 (8,3 %) детей. Средняя длительность стационарного лечения детей в возрасте до 1 года составляла 7 дней, детей в возрасте от 1 до 3 лет – 6 дней.

**Выводы.** Установлено, что 85 % детей, находившихся на стационарном лечении, контактировали с членами семьи, у которых было подтверждено наличие инфекции SARS-CoV-2. У более чем 55 % детей в возрасте от 0 до 3 лет основные проявления коронавирусной болезни – лихорадка  $>38$  °C и общая слабость. Уровень лейкоцитов соответствовал возрастной норме у 46,6 % детей, лейкопения установлена у 35,0 %, а лимфопения – у 28,3 %. Течение заболевания у детей раннего возраста оказалось лёгким, только 8,3 % пациентов имели течение болезни средней тяжести, осложнённое пневмонией.

У світі респіраторні віруси, як-от грип і респіраторно-сенцитіальний вірус, – основні причини гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку. Незріла імунна система дітей пов'язана з підвищеним ризиком інфекційних захворювань, особливо респіраторних інфекцій [1–3].

У березні 2020 року новий людський коронавірус, названий коронавірусом 2 важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), став пандемією. Цей респіраторний вірус спричиняє захворювання, що може мати і легкі симптоми, і важкий перебіг. Утім діти раннього віку менше схильні до інфікування SARS-CoV-2 [4,5].

### Мета роботи

Проаналізувати особливості перебігу коронавірусної хвороби в дітей раннього віку.

### Матеріали і методи дослідження

Проаналізували історії хвороби 60 дітей віком від 0 до 3 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР ЛОДКБ «Охматдет» із квітня до грудня 2020 року з діагнозом коронавірусна хвороба.

Для кращого розуміння особливостей перебігу цієї інфекції дітей за віком поділили на 2 групи: до 1 року – 40 (66,7 %) осіб (зокрема 4 (10 %) новонароджених), від 1 до 3 років – 20 (33,3 %) дітей.

У дослідження залучені 36 (60 %) хлопчиків і 24 (40 %) дівчинки.

Лабораторні дослідження наявності РНК вірусу SARS-CoV-2 виконали на зразках мазків із носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в ДУ «Львівський обласний лабораторний центр МОЗ України». Лабораторні дослідження крові та сечі здійснили на базі лабораторій КНП ЛОР ЛОДКБ «Охматдет».

Статистично результати опрацювали за допомогою програмного забезпечення Excel із пакета Microsoft Office 2019. Кількісні ознаки наведені як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного).

Згідно з вимогами щодо біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу», від батьків отримали письмову згоду на обстеження їхніх дітей.

### Результати

Під час вивчення історій хвороби нас цікавило, на яку добу від початку захворювання діти були госпіталізовані та чи перебували на амбулаторному лікуванні від появи перших симптомів до надходження у стаціонар. 3-поміж дітей віком до 1 року на 1 добу захворювання госпіталізували 16 (40 %) осіб, на 2 добу та пізніше – 24 (60 %); серед дітей, які госпіталізовані на 2 добу та пізніше, 12 (50 %) отримували амбулаторне лікування. 3-поміж дітей вікової групи від 1 до 3 років тільки 3 (15 %) госпіталізовані на 1 добу захворювання, 17 (85 %) – на 2 добу та пізніше; серед дітей, які госпіталізовані на 2 добу та пізніше, амбулаторне лікування отримували 8 (40 %) пацієнтів. Отже, серед дітей вікової групи від 0 до 3 років амбулаторне лікування отримували 20 (33,3 %) осіб.

Аналізуючи дані щодо наявності контакту госпіталізованих дітей із хворими на коронавірусну хворобу, встановили: у 51 (85 %) випадку батьки дітей підтвердили наявність контакту з інфікованими членами родини, у 9 (15 %) випадках наявність контакту невідома або заперечена.

Проаналізували клінічні прояви хвороби в дітей цієї вікової групи згідно з даними історій хвороби. Хоча ознаки та симптоми проявлялися в кожній дитині по-різному, протягом захворювання в більшості дітей із коронавірусною хворобою спостерігали такі клінічні прояви, як лихоманка, нежить, кашель, біль у животі, діарея, головний біль, загальна слабкість (табл. 1).

Отже, в понад 55 % дітей основні прояви коронавірусної хвороби – лихоманка  $>38$  °C і загальна слабкість. Серед 4 новонароджених, які перебували на стаціонарному лікуванні, у 3 – прояви діареї, котра у 2 випадках супроводжувалася субфебрильною лихоманкою; в одній дитині не було клінічних проявів інфекції, тобто спостерігали безсимптомний перебіг.



Проаналізувавши наявність супутніх захворювань у дітей цієї вікової групи, встановили: у 5 (8,3 %) наявна дефіцитна анемія, інших супутніх захворювань не було.

Щодо лабораторної характеристики коронавірусної хвороби в дітей раннього віку, зокрема загального аналізу крові, зробили такі спостереження: рівень лейкоцитів відповідав віковій нормі у 28 (46,6 %) випадках, лейкоцитоз діагностували в 11 (18,3 %), лейкопенію – у 21 (35,0 %), лімфопенію – в 17 (28,3 %) дітей (табл. 2).

Щодо маркерів запалення, то в нашій клініці визначили рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (СРБ). Серед дітей вікової групи до 1 року підвищення рівня ШОЕ виявили у 3 (7,5 %) випадках ( $14,33 \pm 1,52$  мм/год), з-поміж дітей віком від 1 до 3 років підвищений рівень ( $27,50 \pm 15,61$  мм/год) зафіксували в 4 (20 %) осіб. Підвищений рівень СРБ у групі дітей до 1 року виявили у 8 (20 %) дітей ( $19,50 \pm 13,88$  мг/л), у групі дітей від 1 до 3 років – у 6 (30 %) осіб ( $25,0 \pm 18,7$  мг/л).

Проаналізували відомості про те, чи діагностували в дітей раннього віку з коронавірусною хворобою порушення функції нирок і печінки. Змін у загальному аналізі сечі, підвищення рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові не виявили. Середній рівень креатиніну сироватки крові в дітей віком до 1 року становив  $26,22 \pm 4,86$  мкмоль/л, а у хворих віком від 1 до 3 років –  $46,6 \pm 9,35$  мкмоль/л. Рівень сечовини в сироватці крові дітей до 1 року становив  $4,03 \pm 1,37$  ммоль/л, а в пацієнтів віком від 1 до 3 років –  $4,15 \pm 1,33$  ммоль/л.

Оцінюючи функції печінки за рівнем печінкових проб, а саме аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартат-амінотрансферази (АсАТ), визначили підвищення рівня АлАТ у 2 (5 %) дітей віком до 1 року –  $60,66 \pm 4,20$  Од/л; середній рівень цього показника в межах вікової норми становив  $27,55 \pm 8,27$  Од/л, його зареєстрували у 38 (95 %) дітей. З-поміж дітей віком від 1 до 3 років підвищення рівня АлАТ не виявили, середній рівень показника в межах вікової норми ( $20,55 \pm 4,63$  Од/л) визначили у 20 (100 %) пацієнтів. Підвищення рівня АсАТ у дітей віком до 1 року – у 4 (10 %) пацієнтів –  $100,37 \pm 28,32$  Од/л; середній рівень цього показника в межах вікової норми ( $40,8 \pm 10,6$  Од/л) виявили у 36 (90 %) хворих. Підвищення рівня АсАТ у віковій групі від 1 до 3 років діагностували у 2 (10 %) дітей –  $54,5 \pm 2,82$  Од/л; середній рівень цього показника, що відповідав віковій нормі ( $32,9 \pm 7,63$  Од/л), визначили у 18 (90 %) пацієнтів.

Наявність ускладнень, як-от пневмонії, зафіксована у 5 (8,3 %) дітей, підтверджена на оглядовій рентгенографії органів грудної клітки; рівень насичення крові киснем ( $SpO_2$ ) становив 96–98 %. Середня тривалість стаціонарного лікування дітей віком до 1 року – 7 днів, дітей віком від 1 до 3 років – 6 днів.

## Обговорення

Здебільшого діти раннього віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР ЛОДКП «Охматдит», контактували з членами родини з підтвердженою коронавірусною хворобою. Перебіг захворювання в дітей виявився легким. Аналіз відомостей фахової літератури свідчить, що в більшості лабораторно підтверджених

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика коронавірусної хвороби в дітей

Клінічні прояви	до 1 року (n = 40)		1–3 роки (n = 20)		
	n	%	n	%	
Лихоманка	<38 °C	15	37,5	6	30,0
	>38 °C	22	55,0	11	55,0
Нежить	6	15,0	4	20,0	
Кашель	7	17,5	5	25,0	
Діарея	6	15,0	2	10,0	
Загальна слабкість, сонливість	21	52,5	12	60,0	

**Таблиця 2.** Лабораторна характеристика коронавірусної хвороби в дітей

Рівень показника	0–1 рік (n = 40)			1–3 роки (n = 20)		
	M ± m	n	%	M ± m	n	%
Рівень лейкоцитів у нормі ( $5,5–12,0 \times 10^9/l$ )	$7,69 \pm 1,40$	17	42,5	$11,05 \pm 11,40$	11	55,0
Лейкоцитоз ( $>12,0 \times 10^9/l$ )	$14,48 \pm 1,10$	8	20,0	$16,51 \pm 6,09$	3	15,0
Лейкопенія ( $<5,5 \times 10^9/l$ )	$4,47 \pm 0,90$	15	37,5	$4,63 \pm 0,60$	6	30,0
Лімфопенія ( $<1,2 \times 10^9/l$ )	$0,72 \pm 0,26$	10	25,0	$0,75 \pm 0,28$	7	35,0

випадків SARS-CoV-2 у дітей спричиняє легкі та помірні симптоми (лихоманку та кашель), а важкий перебіг спостерігають доволі нечасто [6–8]. Це збігається з даними, що отримали: в дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні, основні прояви коронавірусної хвороби – лихоманка >38 °C, загальна слабкість.

Лімфопенія – найчастіша лабораторна «знахідка» в дорослих із коронавірусною хворобою, яку виявляють у 83 % госпіталізованих пацієнтів, а в дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в «Охматдит», її частота становила 28,3 % [9,10].

Ускладнення перебігу хвороби – пневмонію – діагностували в 5 дітей, що супроводжувалася підвищенням рівня маркерів запалення, але перебіг пневмонії в жодному випадку не потребував додаткової кисневої терапії. Ушкодження нирок і печінки в дітей цієї вікової групи не зафіксували.

Результати останніх досліджень указують: знижена сприйнятливість і перебіг коронавірусної інфекції в легкій формі в дітей цієї вікової категорії, ймовірно, пов'язані з дефіцитом ангіотензинперетворювального ферменту (ACE2) SARS-CoV-2 в дихальних шляхах, тобто у вірусу менше рецепторів, що необхідні для зв'язування, утримування та інфікування організму, в дихальних шляхах дітей [11–13]. Інше пояснення легкого перебігу хвороби в дітей полягає в тому, що одночасна наявність інших вірусів на слизовій оболонці дихальних шляхів, яку часто спостерігають у дітей раннього віку, може обмежити прогресування захворювання внаслідок взаємодії вірусів і конкуренції [14,15].

## Висновки

1. Встановили, що 85 % дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом коронавірусна хвороба, контактували з членами родини, в котрих підтверджено наявність інфекції SARS-CoV-2, а отже вони не були першоджерелом поширення інфекції в сім'ї.

2. У понад 55 % дітей віком від 0 до 3 років основні прояви коронавірусної хвороби – лихоманка >38 °C і загальна слабкість.

3. Рівень лейкоцитів відповідав віковій нормі у 46,6 % дітей, лейкопенію діагностували у 35,0 %, лімфопенію – у 28,3 %.

4. Перебіг захворювання в дітей раннього віку виявився легким, і тільки 8,3 % дітей мали перебіг середньої важкості, ускладнений пневмонією. Отже, діти раннього віку без супутніх захворювань, мають менший ризик розвитку складних форм коронавірусної хвороби.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні віддалених наслідків коронавірусної хвороби в дітей раннього віку та тривалості постковідного імунітету, а також аналізі особливостей клінічного перебігу цього захворювання в дітей інших вікових груп.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 18.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2021

#### Відомості про авторів:

Косминіна Н. С., канд. мед. наук, асистентка каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0422-7002](https://orcid.org/0000-0003-0422-7002)

Авраменко І. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7812-6602](https://orcid.org/0000-0002-7812-6602)

#### Information about authors:

Kosmylina N. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Propedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Avramenko I. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Космынина Н. С., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Авраменко И. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

#### Список літератури

- [1] Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis / M. U. Bhuiyan et al. *Vaccine*. 2021. Vol. 39. Issue 4. P. 667-677. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078>
- [2] Simon A. K., Hollander G. A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015. Vol. 282. Issue 1821. P. 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- [3] Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. Vol. 323. Issue 13. P. 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- [4] Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients / X. Cui et al. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92. Issue 9. P. 1501-1510. <https://doi.org/10.1002/jmv.26023>
- [5] SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu et al. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. Issue 17. P. 1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>

- [6] Are children less susceptible to COVID-19? / P. I. Lee et al. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020. Vol. 53. Issue 3. P. 371-372. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>
- [7] Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong et al. *Pediatrics*. 2020. Vol. 145. Issue 6. P. e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- [8] Clinical spectrum of COVID-19 in the pediatric patient / M. P. Márquez-Aguirre et al. *Acta Pediátrica de México*. 2020. Vol. 41. Issue S1. P. 64-71. URL : <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94518>
- [9] 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)
- [10] Guan W. J., Zhong N. S. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. Issue 19. P. 1859-1862. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005203>
- [11] Parri N., Lenge M., Buonsenso D., Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383. Issue 2. P. 187-190. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617>
- [12] Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics / J. M. Steinman et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. Vol. 117. Issue 40. P. 24620-24626. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012358117>
- [13] The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? / R. Carsetti et al. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020. Vol. 4. Issue 6. P. 414-416. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30135-8)
- [14] Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica*. 2020. Vol. 109. Issue 6. P. 1082-1083. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- [15] Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement / K. Shen et al. *World Journal of Pediatrics*. 2020. Vol. 16. Issue 3. P. 223-231. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>

#### References

- [1] Bhuiyan, M. U., Stiboy, E., Hassan, M. Z., Chan, M., Islam, M. S., Haider, N., Jaffe, A., & Homaira, N. (2021). Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 39(4), 667-677. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078>
- [2] Simon, A. K., Hollander, G. A., & McMichael, A. (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1821), Article 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- [3] Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- [4] Cui, X., Zhang, T., Zheng, J., Zhang, J., Si, P., Xu, Y., Guo, W., Liu, Z., Li, W., Ma, J., Dong, C., Shen, Y., Cai, C., & He, S. (2020). Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1501-1510. <https://doi.org/10.1002/jmv.26023>
- [5] Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Silva, R. M., ... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- [6] Lee, P. I., Hu, Y. L., Chen, P. Y., Huang, Y. C., & Hsueh, P. R. (2020). Are children less susceptible to COVID-19? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 371-372. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>
- [7] Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6), Article e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- [8] Márquez-Aguirre, M. P., Gutiérrez-Hernández, A., Lizárraga-López, S. L., Muñoz-Ramírez, C. M., Ventura-Gómez, S. T., Zárate-Castañón, P. M. S., González-Mercado, L. A., López-Alamilla, A. A., Palma-Pérez, R., & Reyes-Hernández, A. (2020). Clinical spectrum of COVID-19 in the pediatric patient. *Acta Pediátrica de México*, 41(S1), 64-71. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94518>
- [9] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- [10] Guan, W. J., & Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(19), 1859-1862. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005203>
- [11] Parri, N., Lenge, M., Buonsenso, D., & Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. (2020). Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *The New England Journal of Medicine*, 383(2), 187-190. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617>
- [12] Steinman, J. B., Lum, F. M., Ho, P. P., Kaminski, N., & Steinman, L. (2020). Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(40), 24620-24626. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012358117>
- [13] Carsetti, R., Quintarelli, C., Quinti, I., Piano Mortari, E., Zumla, A., Ippolito, G., & Locatelli, F. (2020). The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 4(6), 414-416. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30135-8)
- [14] Brodin, P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica*, 109(6), 1082-1083. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- [15] Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jiang, Y., Jin, R., Zheng, Y., Xu, B., Xie, Z., Lin, L., Shang, Y., Lu, X., Shu, S., Bai, Y., Deng, J., Lu, M., Ye, L., Wang, X., Wang, Y., Gao, L., ... Global Pediatric Pulmonology Alliance. (2020). Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*, 16(3), 223-231. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>

# Association of leptin receptor gene polymorphisms and meta-inflammation markers with metabolically unhealthy obesity in children

A. E. Abaturov<sup>id</sup> A,E,D,F, A. O. Nikulina<sup>id</sup> \*B,C,D,F

Dnipro State Medical University, Ukraine

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

## Key words:

leptin receptor gene, polymorphism, interleukin-6, meta-inflammation, obesity, children.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 696-702

\*E-mail: [anna.nikulina.201381@gmail.com](mailto:anna.nikulina.201381@gmail.com)

**The aim:** to study the contribution of single-nucleotide polymorphisms (SNP) of the leptin receptor (*LEPR*) gene and meta-inflammation markers to the formation of metabolically unhealthy obesity (MUO) in children.

**Materials and methods.** A total of 109 obese children aged 6–18 years were examined. Based on the recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2 observation groups were formed. The main group (n = 56) was represented by patients with MUO. The control group (n = 53) comprised children with metabolically healthy obesity (MHO). Serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) were measured using a chemiluminescent immunoassay (CLIA) method, interleukin-6, leptin, adiponectin – by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the serum level of C-reactive protein were quantified by latex turbidimetric method (Synevo, Ukraine). The method of next-generation sequencing (NGS) (CeXGat, Germany) was used to identify *LEPR* SNP. Statistical methods were used: analysis of variance, Spearman's correlation analysis and multiple discriminant analysis.

**Results.** In obese children aged 6 to 18 years, there was an increase in pro-inflammatory adipokines IL-6 and leptin and a decrease in anti-inflammatory adiponectin. Statistically significant changes in these indicators were more expressed in the main group: IL-6 –  $7.4 \pm 0.5$  pg/ml ( $p = 0.65$ ;  $P \leq 0.001$ ); adiponectin –  $3.9 \pm 0.8$   $\mu$ g/ml ( $p = -0.27$ ;  $P = 0.007$ ) among all the children examined, leptin in girls –  $47.8 \pm 4.4$  ng/ml ( $p = -0.28$ ;  $P = 0.003$ ) compared with the results of patients in the control group: IL-6 –  $4.3 \pm 0.3$  pg/ml, adiponectin –  $7.7 \pm 2.4$   $\mu$ g/ml, leptin in girls –  $32.5 \pm 4.3$  ng/ml,  $P \leq 0.05$ . The most important in the development of MUO were the following SNP of the *LEPR* gene: rs3790435 ( $C_{i_{MUO}} = 0.939$ ), rs2186248 ( $C_{i_{MUO}} = 0.862$ ),  $P < 0.05$ . A strong correlation was found between MUO and serum IL-6 level ( $p = 0.7$ ), *LEPR* SNP rs3790435 ( $p = 0.7$ ), basal hyperinsulinemia ( $p = 0.72$ );  $P \leq 0.001$ . The risk of IL-6-dependent meta-inflammation in the presence of SNP rs3790435 of the *LEPR* gene: OR = 17.11; 95 % CI 2.8–20.4.

**Conclusions.** Meta-inflammation in MUO is IL-6-dependent. Among the 10 SNPs of the *LEPR* gene that we identified, SNP rs3790435 of the *LEPR* gene has a strong association with the formation of MUO. SNP rs2186248 *LEPR* was described by us for the first time when it was found in 94.1 % of obese children, but it was characterized by the presence of a weak association with MUO.

## Ключові слова:

ген, лептиновий рецептор, поліморфізм, інтерлейкін-6, метазапалення, ожиріння, діти.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 696-702

## Асоціація поліморфізмів гена лептинового рецептора, маркерів метазапалення в дітей із метаболічно нездоровим ожирінням

О. Є. Абатуров, А. О. Нікуліна

**Мета роботи** – вивчити внесок однонуклеотидних поліморфізмів гена лептинового рецептора та маркерів метазапалення в формування метаболічно нездорового ожиріння в дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежили 109 дітей віком 6–18 років з ожирінням. Згідно з рекомендаціями National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), сформували 2 групи спостереження: основна (n = 56) – пацієнти з метаболічно нездоровим ожирінням; контрольна (n = 53) – діти з метаболічно здоровим ожирінням. Рівні інтерлейкіна-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) у сироватці вимірювали за допомогою методу хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA), IL-6, лептин, адипонектин досліджували методом імуноферментного аналізу (ELISA), а рівень С-реактивного білка в сироватці визначали кількісно за допомогою латексного турбідиметричного методу (Synevo, Україна). Для виявлення однонуклеотидних поліморфізмів гена лептинового рецептора застосовували метод геномного секвенування нової генерації, NGS (CeXGat, ФРН). Використовували статистичні методи: варіаційний аналіз, кореляційний аналіз Спірмена та множинний дискримінантний аналіз.

**Результати.** У дітей віком 6–18 років з ожирінням визначили підвищення прозапальних адипокінів IL-6 і лептину, а також зниження протизапального адипонектину. Статистично значущі зміни цих показників зафіксували основній групі: IL-6 –  $7,4 \pm 0,5$  пг/мл ( $p = 0,65$ ;  $p \leq 0,001$ ); адипонектин –  $3,9 \pm 0,8$  мкг/мл ( $p = -0,27$ ;  $p = 0,007$ ) в усіх обстежених; лептин у дівчат –  $47,8 \pm 4,4$  нг/мл ( $p = -0,28$ ;  $p = 0,003$ ). Результати пацієнтів контрольної групи: IL-6 –  $4,3 \pm 0,3$  пг/мл, адипонектин –  $7,7 \pm 2,4$  мкг/мл, лептин у дівчат –  $32,5 \pm 4,3$  нг/мл,  $p \leq 0,05$ . Найбільше значення в розвитку метаболічно нездорового ожиріння мають такі однонуклеотидні поліморфізми гена лептинового рецептора: rs3790435 ( $C_{i_{MUO}} = 0,939$ ), rs2186248 ( $C_{i_{MUO}} = 0,862$ ),  $p < 0,05$ . Виявили сильний кореляційний зв'язок між метаболічно нездоровим ожирінням і рівнем IL-6 ( $p = 0,7$ ), однонуклеотидним поліморфізмом rs3790435 гена лептинового рецептора ( $p = 0,7$ ), базальною гіперінсулінемією ( $p = 0,72$ ),  $p \leq 0,001$ . Ризик формування IL-6-залежного метазапалення за наявності однонуклеотидного поліморфізму rs3790435 гена лептинового рецептора – ВШ = 17,11; 95 % ДІ 2,8–20,4.

**Висновки.** Метазапалення при метаболічно нездоровому ожирінні має IL-6-залежний характер. Серед виявлених 10 одонуклеотидних поліморфізмів гена лептинового рецептора сильну асоціацію з формуванням метаболічно нездорового ожиріння має одонуклеотидний поліморфізм rs3790435 гена лептинового рецептора. Одонуклеотидний поліморфізм rs2186248 гена лептинового рецептора описаний уперше при виявленні у 94,1 % дітей з ожирінням, але характеризується наявністю слабкої асоціації з метаболічно нездоровим ожирінням.

## Асоціація поліморфізмів гена лептинового рецептора, маркерів метавоспалення у дітей з метаболічно нездоровим ожирінням

А. Е. Абатуров, А. А. Никулина

**Цель работы** – изучить вклад одонуклеотидных полиморфизмов гена лептинового рецептора и маркеров метавоспаления в формирование метаболічно нездорового ожирения у детей.

**Материалы и методы.** Обследовали 109 детей в возрасте 6–18 лет с ожирением. Согласно рекомендациям National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), сформировали 2 группы наблюдения: основная (n = 56) – пациенты с метаболічно нездоровым ожирением; контрольная (n = 53) – дети с метаболічно здоровым ожирением. Уровни интерлейкина-1β (IL-1β) в сыворотке измеряли с помощью метода хемиллюминесцентного иммуноанализа (CLIA), IL-6, лептин, адипонектин исследовали методом иммуноферментного анализа (ELISA), а уровень С-реактивного белка в сыворотке определяли количественно с помощью латексного турбидиметрического метода (Сувео, Украина). Для выявления одонуклеотидных полиморфизмов гена лептинового рецептора применяли метод геномного секвенирования нового поколения, NGS (SeXGat, ФРГ). Использовали статистические методы: вариационный анализ, корреляционный анализ Спирмена и множественный дискриминантный анализ.

**Результаты.** У детей в возрасте 6–18 лет с ожирением отмечено повышение провоспалительных адипокинов IL-6, лептина и снижение противовоспалительного адипонектина. Статистически значимые изменения этих показателей более выражены в основной группе: IL-6 –  $7,4 \pm 0,5$  пг/мл ( $p = 0,65$ ;  $p \leq 0,001$ ); адипонектин –  $3,9 \pm 0,8$  мкг/мл ( $p = -0,27$ ;  $p = 0,007$ ) у всех обследованных, лептин у девочек –  $47,8 \pm 4,4$  нг/мл ( $p = -0,28$ ;  $p = 0,003$ ). Результаты пациентов контрольной группы: IL-6 –  $4,3 \pm 0,3$  пг/мл, адипонектин –  $7,7 \pm 2,4$  мкг/мл, лептин у девочек –  $32,5 \pm 4,3$  мкг/мл,  $p \leq 0,05$ . Наибольшее значение в развитии метаболічно нездорового ожирения имеют такие одонуклеотидные полиморфизмы гена лептинового рецептора: rs3790435 ( $C_{i_{MUO}}=0,939$ ), rs2186248 ( $C_{i_{MUO}} = 0,862$ ),  $p < 0,05$ . Установлена сильная корреляционная связь между метаболічно нездоровым ожирением и уровнем сывороточного IL-6 ( $p = 0,7$ ), одонуклеотидным полиморфизмом rs3790435 гена лептинового рецептора ( $p = 0,7$ ), базальной гиперинсулинемией ( $p = 0,72$ );  $p \leq 0,001$ . Риск формирования IL-6-зависимого метавоспаления при наличии одонуклеотидного полиморфизма rs3790435 гена лептинового рецептора – ОШ = 17,11; 95 % ДИ 2,8–20,4.

**Выводы.** Метавоспаление при метаболічно нездоровом ожирении имеет IL-6-зависимый характер. Среди установленных 10 одонуклеотидных полиморфизмов гена лептинового рецептора сильную асоціацію с формированием метаболічно нездорового ожирения имеет одонуклеотидный полиморфизм rs3790435 гена лептинового рецептора. Одонуклеотидный полиморфизм rs2186248 гена лептинового рецептора описан впервые при обнаружении у 94,1 % детей с ожирением, но характеризовался наличием слабой асоціації с метаболічно нездоровым ожирением.

### Ключевые слова:

ген, лептина рецепторы, полиморфизм, интерлейкин-6, метавоспаление, ожирение, дети.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 696-702

Obesity in children, adolescents, and subsequently in adults is one of the most serious public health problems in the 21st century. The spread of obesity is pandemic. The number of children and adolescents (5–19 years) living with obesity, predicted by the early 2025, will be 206 million [1]. Molecular genetic features of obesity-induced meta-inflammation are of particular practical interest in the context of an obesity pandemic in the human population, due to the fact that it is the obesity phenotype that determines the degree of cardiovascular risk [2]. The phenotype of metabolically healthy obesity (MHO) is defined by The American Academy of Pediatrics [3] as a condition in which, despite the excess of physiological body weight over the 95th percentile, there are no risk factors such as insulin resistance, dyslipidemia and arterial hypertension, in contrast with the phenotype of metabolically unhealthy obesity (MUO) [4–6].

The development of meta-inflammation in MUO is characterized by a change in the spectrum of products synthesized by adipocytes due to excessive fat accumulation as a result of an increase in the synthesis of pro-inflammatory cytokines and a decrease in the level of adiponectin secretion. The previously presented data on the difference in the pathophysiological processes of the meta-inflammation formation in MHO and MUO require further study on the role

of candidate genes responsible for the formation of insulin resistance [7,8]. One of the main genomic representatives involved in the regulation of energy consumption is the leptin receptor (*LEPR*) gene. It has been proven that SNPs of the *LEPR* gene are found in 21.9 % of patients with various obesity phenotypes and lead to a decrease in the activity of the anorexigenic cascade and deregulation of the LEP/LEPR axis, increased food intake and fat deposition [9,10].

Analysis of the scientometric PubMed database showed that the most studied association between obesity and type 2 diabetes are the following SNPs of the *LEPR* gene: rs3790435 [11] and missense mutations rs1137100 [12,13], rs1137101 [14,15], rs1805094 [16], rs8179183 [17], which are located in gene regions encoding functionally significant domains of the *LEPR* protein.

Genetic studies have demonstrated a high degree of association of non-synonymous polymorphisms of the *LEPR* gene with the development of monogenic obesity [18]. However, data on the role of intron mutations in the formation of excess fat mass are presented in isolated works and only in some variants [19,20]. In addition, to present, there are no studies demonstrating the relationship between the *LEPR* SNP and the development of meta-inflammation in various obesity phenotypes.

Using new generation of the complete genome sequencing method opens the potential for studying the role of SNP variants of the *LEPR* gene and demonstrates the different functional significance of these conformations in the central regulation of energy balance in polygenic obesity [21]. Isolation of the key pro-inflammatory factors associated with obesity will allow the use of drug-induced silencing in personalized prevention and treatment of metabolic disorders that pose a threat to the health and life of patients.

## Aim

To study the contribution of SNP of the *LEPR* gene and meta-inflammation markers to the formation of MUO in children.

## Material and methods

All the procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Institutional and/or National Research Committee and with the 2000 Helsinki declaration (52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland) and its later amendments or comparable ethical standards. The submissions were reviewed by the Ethics Committee of Dnipro State Medical University (meeting minutes No. 7 of December 11, 2019 and meeting minutes No. 5 of September 3, 2020).

An informed consent was obtained from each individual participant enrolled in the study.

At the Children's Endocrinology Department of the Communal Non-profit Enterprise "Dnipro City Clinical Hospital No. 9" of the Dnipro City Council, 109 children aged 6–18 years (mean age  $12.24 \pm 0.14$ ) with a diagnosis of obesity were examined. To verify the diagnosis, the classification of obesity recommended in clinical practice was used: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 254 of 27.04.2006 "Protocol for the provision of medical care to obese children".

Inclusion criteria: body mass index (BMI) exceeding the 95th percentile or 2 SD [22].

Exclusion criteria: monogenic and secondary forms of obesity; hereditary syndromes accompanied by obesity; diseases, the treatment of which requires the use of medications that affect the metabolism of carbohydrates and lipids; pregnancy.

The main group ( $n = 56$ ) included patients with the MUO phenotype, the control group ( $n = 53$ ) comprised children with the MHO phenotype. The recommendations of the NHLBI expert group (USA) were used as the criteria for MUO in children and adolescents [4].

For inclusion in the main study group, the presence of abdominal obesity and two of the presented criteria were taken into account: 1) fasting glycemia  $\geq 5.6$  mmol/L [23]; 2) high-density lipoprotein (HDL)  $\leq 1.03$  mmol/L; 3) triacylglyceride (TAG)  $\geq 1.7$  mmol/L; 4) systolic blood pressure (SBP) above the 90th percentile for a given age, sex and height [6]. The abdominal type of obesity was determined according to the consensus of the International Diabetes Federation (IDF), based on the waist circumference exceeding the 90th percentile for children aged 6–15 years or more than 94 cm for boys aged 16–18 years and more than 80 cm for girls aged 16–18 years [24–26].

To study the violation of carbohydrate metabolism, the level of basal glycemia and insulinemia was determined by immunochemical testing with electrochemiluminescence detection (ECLIA), followed by calculation of the generally accepted marker of insulin resistance (HOMA-IR). An increase in insulin resistance was observed at HOMA-IR  $>95^{\text{th}}$  percentile according to the percentile curves recommended by the IDEFICS consortium for the European population in accordance with the age and sex of a child [27,28].

To study lipid metabolism disorders, the HDL and TAG levels were determined by the enzymatic – colorimetric method using kits from Roche Diagnostics (Switzerland) on a Cobas 6000 analyzer. The measurements were carried out in a certified Synevo Laboratory (Dnipro, Ukraine). The study material was venous blood.

To study the role of pro-inflammatory markers in the development of meta-inflammation in children with obesity, the serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), leptin, and adiponectin were determined in the certified Synevo Laboratory (Dnipro, Ukraine).

IL-1 $\beta$  was detected by the immunochemical method with chemiluminescence immunoassay (CLIA). Analyzer and test-system: Immulite (Siemens AG), Germany. The reference value of IL-1 $\beta$  level was 0–5 pg/ml. IL-6 was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a Cobas 6000/Cobas 8000 kit provided by Roche Diagnostics (Switzerland). The reference value of IL-6 level was 1.5–7.0 pg/ml. The level of CRP was measured using the turbidimetric immunoassay method. Analyzer and test-system: Cobas 6000 (with 501 modules), Roche Diagnostics (Switzerland). The CRP level of 0–5 mg/dl was considered the reference value. Leptin was determined using ELISA. Analyzer and test system: Tecan Sunrise, LDN (Germany). The reference value of leptin level for boys was 2.0–5.6 ng/ml, for girls – 3.7–11.1 ng/ml. Adiponectin was tested using ELISA. Analyzer and test system: Mediagnost GmbH (Germany). Interpretation of the results was carried out as follows: low cardiovascular risk – more than 10  $\mu\text{g/ml}$ ; moderate cardiovascular risk – 7–10  $\mu\text{g/ml}$ ; high cardiovascular risk – 4–7  $\mu\text{g/ml}$ ; very high cardiovascular risk – less than 4  $\mu\text{g/ml}$ .

To study the contribution of SNP variants of the *LEPR* gene to the formation of MUO, a molecular genetic examination was conducted using new generation of the complete genome sequencing (NGS) method according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommendations [29]. We examined 35 patients (18 children from the main group and 17 children from the control group) aged 6–18 years with obesity via venous blood sampling in a certified CeXGat Laboratory (Tubingen, Germany) using the Illumina CSPro $^{\circledR}$  Certified service provider platform. The mean age of patients in the study groups was  $12.06 \pm 1.25$  years. The proportion of boys in the main group was  $61.1 \pm 5.5$  % (11/18), while in the control group, the proportion of boys among the study population was  $47.06 \pm 4.1$  % (8/17),  $P \geq 0.05$ . The mean amount of DNA ( $\mu\text{g}$ ) in samples was 0.875. Library Preparation: Quantity used 50 ng. Library Preparation Kit: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Sequencing parameters: NovaSeq 6000;  $2 \times 100$  bp. QC values of sequencing, Q30 value: 96.07 %.

Bioinformatic analysis – demultiplexing of the sequencing reads was performed with Illumina bcl2fastq (version 2.20). Adapters were trimmed with Skewer, version 0.2.2 [30]. DNA-Seq: trimmed raw reads were aligned to the human reference genome (hg19-cegat) using the Burrows–Wheeler Aligner, BWA – mem version 0.7.17-cegat [31]. ABRA, version 2.18 [32] was used for local restructuring of readings in target regions to improve more accurate detection of indels in the genome during mutagenesis. Proprietary readout tools, alignment with more than one locus with the same alignment score, were used; duplicate reads were discarded.

Variant calling: additional proprietary software was used to detect variants of polymorphisms, including variants with low frequencies (Observed frequency of the alternative allele in the range, OFA up to 2 % of sequenced readings). The mutation variants were annotated based on various publicly available databases (Ensembl v100, RefSeq Curated (20200723), CCDS r22, dbSNP154, GnomAD 2.1 (exonic) and 3.0 (genomic), Gencode 34). All synonymous SNP types were excluded from the study.

The quality of FASTQ files was analyzed using FastQC, version 0.11.5-cegat [33]. The plots were created with ggplot2 [34] in R version 3.6.1 [35]. When interpreting the data of bioinformatic analysis, the combined annotated – dependent depletion (CADD) was calculated for each identified SNP of the *LEPR* gene [36], and the software products FILTER [37], SeqVISTA [38], Mutation assessor [39] were used.

Statistical processing of the results using parametric and nonparametric methods included: analysis of variance with the calculation of the Student's test (*t*); Spearman correlation analysis with calculation of Spearman's rank correlation coefficient ( $\rho$ ), multiple discriminant analysis with the calculation of the coefficients of the standardized canonical discriminant function ( $C_{i_{MUO}}$ ).

The critical value of the statistical significance level (*P*) for all types of analysis was taken at the level of  $P < 0.05$  (5 %). Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) and Statistica 6.1 software (StatSoftInc, no. AGAR909E415822FA).

## Results

The mean age of patients in the main and control groups was  $12.14 \pm 0.08$  and  $12.34 \pm 0.76$ , respectively. The proportion of boys in the main group was  $57.14 \pm 6.61$  %, while in the control group, the proportion of boys in the study population was  $47.17 \pm 6.86$  %,  $P \geq 0.05$ .

As a result of molecular immunological studies, the serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory adipokines and cytokine IL-6 was detected in obesity (Table 1).

In obese children, regardless of the sex and obesity phenotype, there was a significant increase in serum leptin levels ( $P < 0.05$ ). At the same time, changes in the leptin concentration moved towards being sex-dependent with the development of metabolic disorders. In males of both study groups, the level of leptin did not differ from each other, and in females with MUO, the concentration of leptin was 1.5 times higher than that in the representatives with MHO and amounted to  $47.8 \pm 4.4$  ng/ml.

**Table 1.** Mean concentration ( $M \pm m$ ) and median (Me)\* of serum inflammatory markers values in children with different obesity phenotypes

Indicator, units	Reference values	Patients with MUO (n = 56)		Patients with MHO (n = 53)		P
		M $\pm$ m	Me	M $\pm$ m	Me	
IL-1 $\beta$ , pg/ml	0–5	2.5 $\pm$ 0.3	1.9	1.8 $\pm$ 0.7	1.7	>0.05
IL-6, pg/ml	1.5–7.0	7.4 $\pm$ 0.5	6.8	4.3 $\pm$ 0.3	3.4	<0.05
C-reactive protein, mg/L	0–5	2.6 $\pm$ 0.7	2.3	2.1 $\pm$ 0.4	2	>0.05
Leptin, ng/ml						
Boys	2.0–5.6	29.3 $\pm$ 8.9	25	26.0 $\pm$ 6.4	24.4	>0.05
Girls	3.7–11.1	47.8 $\pm$ 4.4	45.2	32.5 $\pm$ 4.3	28.5	<0.05
Adiponectin, $\mu$ g/ml	$\geq 10$	3.9 $\pm$ 0.8	3.1	7.7 $\pm$ 2.4	6.5	<0.05

\*: Me with 95 % CI median

Children with the MUO phenotype differed from MHO by a significantly lower serum level of adiponectin, which was  $3.9 \pm 0.8$   $\mu$ g/ml versus  $7.7 \pm 2.4$   $\mu$ g/ml ( $P < 0.05$ ).

One of the most important differences in the cytokine status of obesity phenotypes was the level of IL-6. In the MUO phenotype, a significantly higher serum concentration of IL-6 was observed reaching  $7.4 \pm 0.5$  pg/ml, than in the MHO phenotype ( $4.3 \pm 0.3$  pg/ml,  $P < 0.05$ ). At the same time, the serum levels of IL-1 $\beta$  and CRP in the main and control groups corresponded to the reference values and did not differ statistically from each other.

As a result of NGS, 10 types of SNP in the *LEPR* gene were identified among 35 obese children: rs3790435, rs1137100, rs2186248, rs70940803, rs79639154, rs1359482195, rs1137101, rs1805094, rs13306520, rs13306522. Multiple discriminant analysis with the  $C_{i_{MUO}}$  calculation showed the greatest contribution to the development of MUO of the following two SNPs: rs3790435 ( $C_{i_{MUO}} = 0.939$ ), rs2186248 ( $C_{i_{MUO}} = 0.862$ ),  $P < 0.05$ . In obese children, the incidence of SNP rs3790435 was 71.4 %, SNP rs2186248 – 91.4 %.

The study on the role of the *LEPR* gene SNP in various phenotypes of obesity formation demonstrated the following results. The presence of the “wild” CC genotype rs3790435 was more common in children with MHO (52.9 %), and less often – in children with MUO (16.7 %),  $P < 0.05$ .

Meanwhile, the “wild” CC genotype rs2186248 was significantly more often identified in the group of children with MUO (100 %), and less often – in the group of children with MHO (88.2 %),  $P < 0.05$ .

23 factors of the clinical, immunological and genetic parameters analyzed were found to be significantly associated with MUO ( $P < 0.05$ ). Among them, according to the strength of relationship with the risk of MUO, 3 groups were distinguished.

1) Highly significant factors ( $0.7 \leq |\rho| < 1$ ): the level of basal insulinemia ( $\rho = 0.72$ ;  $P < 0.001$ ); serum IL-6 level ( $\rho = 0.7$ ;  $P < 0.001$ ) and the presence of the *LEPR* gene SNP rs3790435 ( $\rho = 0.7$ ;  $P < 0.001$ ).

2) Moderately significant factors ( $0.3 \leq |\rho| < 0.7$ ): daily consumption of red meat, sausages, potatoes, rice, margarine, sugary drinks ( $\rho = 0.52$ ;  $P < 0.001$ ); duration of non-academic time spent at the computer/TV ( $\rho = 0.5$ ;  $P < 0.001$ ); fast food intake ( $\rho = 0.47$ ;  $P < 0.001$ ); family history of metabolic syndrome ( $\rho = 0.45$ ;  $P < 0.001$ ); early introduction of complementary foods ( $\rho = 0.38$ ;  $P < 0.001$ ); serving size (in the child's palms) ( $\rho = 0.37$ ;  $P < 0.001$ ); age norms for puberty timing violation

( $\rho = 0.35$ ;  $P = 0.001$ ); child's age at the time of examination ( $\rho = 0.33$ ;  $P = 0.001$ ); daily consumption of up to 2–3 servings of fresh vegetables and fruits ( $\rho = -0.32$ ;  $P = 0.001$ ); pneumonia in a past medical history in puberty ( $\rho = 0.3$ ;  $P = 0.001$ ).

3) The least significant factors ( $0 < |\rho| < 0.3$ ): the presence of pyoderma ( $\rho = 0.29$ ;  $P = 0.003$ ); acantosis nigricans ( $\rho = 0.29$ ;  $P = 0.003$ ); hyperleptinemia ( $\rho = 0.28$ ;  $P = 0.003$ ); serum adiponectin levels ( $\rho = -0.27$ ;  $P = 0.007$ ); frequency of physical activity ( $\rho = -0.26$ ;  $P = 0.006$ ); level of physical development of a child in percentiles ( $\rho = 0.26$ ;  $P = 0.006$ ); pathological antenatal period ( $\rho = 0.26$ ;  $P = 0.006$ ); *LEPR* gene SNP rs2186248 ( $\rho = 0.25$ ;  $P = 0.006$ ); being overweight at an early age ( $\rho = 0.21$ ;  $P = 0.031$ ); prevalence of fast food in diets ( $\rho = 0.21$ ;  $P = 0.028$ ).

The patients with the *LEPR* gene SNP rs3790435 was found to have a 17 times higher chance of developing meta-inflammation associated with increased IL-6 serum levels than those without this SNP of the *LEPR* gene (OR = 17.11; 95 % CI 2.8–20.4),  $P \leq 0.05$ .

## Discussion

The studied factors relating to the lifestyle (the level of physical development of a child in percentiles, the frequency of physical activity, the duration of non-academic time spent at the computer/TV) and inappropriate nutrition (duration of food intake, period of introducing complementary foods, lack of daily consumption of up to 2–3 serving of fresh vegetables and fruits, serving size and daily consumption of red meat, sausages, potatoes, rice, margarine, sugary drinks, fast food) demonstrate a moderate association with MUO and confirm the data of the previous studies on the importance of physical activity and nutritional intervention in the prevention of metabolic complications [4,40]. In contrast to the previous works, the gradient presentation of the results of rank correlation analysis in our study contains data on the diagnostic significance of not only modifiable environmental factors, but also immunological, molecular genetic markers associated with the *LEPR* gene SNPs and causing the formation of meta-inflammation in MUO.

Our data indicate a strong association between MUO and the level of IL-6 and a weak association between MUO and the level of leptinemia in girls (no significant changes in boys) and the serum adiponectin concentration in both sexes. This serum content of pro-inflammatory cytokines indicates that meta-inflammation in obesity is IL-6-dependent. This is probably due to the fact that about 35 % of the circulating IL-6 pool is produced in adipose tissue and is responsible for its macrophage infiltration [41–43]. Corina Piercean et al. [44] also found an increase in the secreted IL-6 and leptin in saliva during obesity in children, but unlike our work, despite such an advantage as minimally invasive selection of research material, they did not take into account gender division into subgroups in the study of the level of leptinemia, as well as data on the presence or absence of inflammatory processes in the oral cavity in the examined children. The increased concentration of IL-6 in children with MUO, in our opinion, not only reflects the activity of meta-inflammation, but also carries the risk of developing insulin resistance, since IL-6, in addition to its pro-inflam-

matory effect, has an inhibitory effect on insulin-associated signaling pathways, in particular, in hepatocytes [45]. In addition, IL-6 in combination with TGF- $\beta$  ensures the differentiation of naive CD4<sup>+</sup> T-cells into Th<sub>17</sub>-cells, and inhibits TGF- $\beta$ -stimulated differentiation of Treg-cells [46]. Namely, IL-6-mediated imbalance in Th<sub>17</sub>/Treg-cells contributes to the development of autoimmune and chronic inflammatory diseases [47].

We present data on the relationship between two SNPs (rs3790435, rs2186248) of the *LEPR* gene, which were characterized by a high frequency of occurrence in the cohort of obese patients (71.4 % and 91.4 % of individuals, respectively) and the risk of MUO formation. One of them, the *LEPR* gene SNP rs3790435, was previously described by Juan Li et al. [48] being associated with the development of some features of the obesity course. As a study result, Juan Li et al. found that the presence of the CC genotype rs3790435 in obese individuals reduced the risk of obstructive sleep apnea syndrome compared to people with the TT/CT genotype. At the same time, our results confirm the data of Juan Li et al. about the higher frequency of the CC genotype rs3790435 of the *LEPR* gene in the cohort of children with the MHO phenotype. In addition, we have demonstrated for the first time a strong relationship between the *LEPR* gene SNP rs3790435 and the risk of MUO formation, and IL-6-dependent meta-inflammation. An important result of our work is the discovery of the previously undescribed *LEPR* gene SNP rs2186248, which was found in 91.4 % of the examined obese children, being characterized by the weak correlation with the formation of MUO.

## Conclusions

1. The triggering factors for the risk of MUO in association with a genetic predisposition require initial modification in children through a reduction in the duration of non-academic time spent at a computer/TV and daily consumption of red meat, sausages, potatoes, rice, margarine, and sugary drinks.

2. Meta-inflammation in MUO is IL-6-dependent. Pro-inflammatory IL-6 is one of the potential mediators linking obesity-induced meta-inflammation with insulin and leptin resistance.

3. Among the 10 SNPs of the *LEPR* gene that we identified, two of them are associated with the MUO phenotype development. SNP rs3790435 of the *LEPR* gene, identified in 71.4 % of obese children examined, is characterized by the strong association with the MUO phenotype. The CT genotype rs3790435 is the risk factor for the development of MUO. Children with the CT SNP rs3790435 genotype of the *LEPR* gene have the 17 times higher chance of developing IL-6-dependent meta-inflammation than children with the CC genotype. The newly identified SNP rs2186248 of the *LEPR* gene is weakly associated with the MUO phenotype. However, its TT genotype is significantly more common in children with the MUO phenotype.

**Prospects for further research.** Our results require further study and confirmation in broader patient populations, which will give us a better and more complete understanding of the relationship between the *LEPR* gene polymorphism and the MUO risk.



**Funding**

The work is a fragment of the research work of the Dnipro State Medical University "Predicting the development of childhood diseases associated with civilization", state registration No. 0120U101324.

The study was carried out according to the budget program of the Code of program classification of expenses and crediting 2301020 "Scientific and technical activities in the field of health care", funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

**Conflict of interest:** authors have no conflict of interest.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 21.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 12.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2021

**Information about authors:**

Abaturov A. E., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-6291-5386](https://orcid.org/0000-0001-6291-5386)

Nikulina A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8617-9341](https://orcid.org/0000-0002-8617-9341)

**Відомості про авторів:**

Абатуров О. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Нікуліна А. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Абатуров А. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии 1 и медицинской генетики, Днепровский государственный медицинский университет, Украина.

Никulina А. А., канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии 1 и медицинской генетики, Днепровский государственный медицинский университет, Украина.

**References**

- [1] Lobstein, T., & Brinsden, H. (2019). *Atlas of Childhood Obesity*. World Obesity Federation. <https://data.worldobesity.org/publications/11996-Childhood-Obesity-Atlas-Report-ART-V2.pdf>
- [2] Genovesi, S., Antolini, L., Orlando, A., Gilardini, L., Bertoli, S., Giussani, M., Invitti, C., Nava, E., Battaglino, M. G., Leone, A., Valsecchi, M. G., & Parati, G. (2020). Cardiovascular Risk Factors Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype Compared to the Metabolically Unhealthy Obese (MUO) Phenotype in Children. *Frontiers in Endocrinology*, 11, Article 27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00027>
- [3] Magge, S. N., Goodman, E., Armstrong, S. C., COMMITTEE ON NUTRITION, SECTION ON ENDOCRINOLOGY, & SECTION ON OBESITY. (2017). The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*, 140(2), Article e20171603. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1603>
- [4] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, & National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011). Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*, 128(Suppl 5), S213-S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
- [5] Abaturov, A., & Nikulina, A. (2019). Genotype C/C 13910 of the Lactase Gene as a Risk Factor for the Formation of Insulin-Resistant Obesity in Children. *Acta Medica*, 62(4), 150-155. <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.4>
- [6] Elkins, C., Fruh, S., Jones, L., & Bydalek, K. (2019). Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care*, 33(4), 494-504. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.02.009>
- [7] Vukovic, R., Dos Santos, T. J., Ybarra, M., & Atar, M. (2019). Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, 10, Article 865. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00865>
- [8] Tsatsoulis, A., & Paschou, S. A. (2020). Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Current Obesity Reports*, 9(2), 109-120. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>
- [9] Nunziata, A., Funcke, J. B., Borck, G., von Schnurbein, J., Brandt, S., Lennerz, B., Moepps, B., Gierschik, P., Fischer-Posovszky, P., & Wabitsch, M. (2018). Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations. *Journal of the Endocrine Society*, 3(1), 27-41. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00123>
- [10] Voigtmann, F., Wolf, P., Landgraf, K., Stein, R., Kratzsch, J., Schmitz, S., Abou Jamma, R., Blüher, M., Meiler, J., Beck-Sickinger, A. G., Kiess, W., & Körner, A. (2021). Identification of a novel leptin receptor (LEPR) variant and proof of functional relevance directing treatment decisions in patients with morbid obesity. *Metabolism*, 116, Article 154438. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154438>
- [11] Li, J., Yang, S., Jiao, X., Yang, Y., Sun, H., Zhang, M., Yang, Y., Qin, Y., & Wei, Y. (2019). Targeted Sequencing Analysis of the Leptin Receptor Gene Identifies Variants Associated with Obstructive Sleep Apnoea in Chinese Han Population. *Lung*, 197(5), 577-584. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00254-z>
- [12] Rojano-Rodriguez, M. E., Beristain-Hernandez, J. L., Zavaleta-Villa, B., Maravilla, P., Romero-Valdovinos, M., & Olivo-Diaz, A. (2016). Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas*, 153, Article 2. <https://doi.org/10.1186/s41065-016-0006-0>
- [13] Manriquez, V., Aviles, J., Salazar, L., Saavedra, N., Seron, P., Lanas, F., Fajardo, C. M., Hirata, M. H., Hirata, R., & Cerda, A. (2018). Polymorphisms in Genes Involved in the Leptin-Melanocortin Pathway are Associated with Obesity-Related Cardiometabolic Alterations in a Southern Chilean Population. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 22(1), 101-113. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0306-8>
- [14] Wu, J., Zhuo, Q., Tian, Y., Piao, J., & Yang, X. (2017). [Relationship of diabetes mellitus in older Han adults in China with leptin receptor gene rs1137100 and rs1137101 polymorphism]. *Wei sheng yan jiu*, 46(3), 384-388.
- [15] Almeida, S. M., Furtado, J. M., Mascarenhas, P., Ferraz, M. E., Ferreira, J. C., Monteiro, M. P., Vilanova, M., & Ferraz, F. P. (2018). Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*, 60(3), 466-478. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1587-3>
- [16] Almandil, N. B., Lodhi, R. J., Ren, H., Besag, F., Rossolatos, D., Ohlsen, R., Slomp, C., Lapetina, D. L., Plazzotta, G., Murray, M. L., Al-Sulaiman, A. A., Gringras, P., Wong, I., & Aitchison, K. J. (2018). Associations between the LEP -2548G/A Promoter and Baseline Weight and between LEPR Gln223Arg and Lys656Asn Variants and Change in BMI z Scores in Arab Children and Adolescents Treated with Risperidone. *Molecular Neuropsychiatry*, 4(2), 111-117. <https://doi.org/10.1159/000490463>
- [17] Ren, D., Xu, J. H., Bi, Y., Zhang, Z., Zhang, R., Li, Y., Hu, J., Guo, Z., Niu, W., Yang, F., Li, W., Xu, Y., He, L., Yu, T., Wu, J., Li, X., Du, J., & He, G. (2019). Association study between LEPR, MC4R polymorphisms and overweight/obesity in Chinese Han adolescents. *Gene*, 692, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.12.073>
- [18] Fairbrother, U., Kidd, E., Malagamuwa, T., & Walley, A. (2018). Genetics of Severe Obesity. *Current Diabetes Reports*, 18(10), Article 85. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1053-x>
- [19] Dos Santos Rocha, A., de Cássia Ribeiro-Silva, R., Nunes de Oliveira Costa, G., Alexandrina Figueiredo, C., Cunha Rodrigues, L., Maria Alvim Matos, S., Leovigildo Fiaccone, R., Oliveira, P. R., Alves-Santos, N. H., Blanton, R. E., & Lima Barreto, M. (2018). Food Consumption as a Modifier of the Association between LEPR Gene Variants and Excess Body Weight in Children and Adolescents: A Study of the SCAALA Cohort. *Nutrients*, 10(8), Article 1117. <https://doi.org/10.3390/nu10081117>
- [20] Furusawa, T., Naka, I., Yamauchi, T., Natsuhara, K., Kimura, R., Nakazawa, M., Ishida, T., Inaoka, T., Matsumura, Y., Ataka, Y., Nishida, N., Tsuchiya, N., Ohtsuka, R., & Ohashi, J. (2010). The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Human Genetics*, 127(3), 287-294. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0768-9>
- [21] Abaturov, A., & Nikulina, A. (2021). The Role of Leptin Receptor Gene Polymorphism in the Formation of Insulin Resistance in Children. *Metabolism*, 116, Article 154672. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154672>
- [22] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*, 95(S450), 76-85. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>
- [23] American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl. 1), S13-S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>

- [24] Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2007). International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, 24(5), 451-463. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x>
- [25] Weihe, P., & Wehrauch-Blüher, S. (2019). Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Current Obesity Reports*, 8(4), 472-479. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>
- [26] Ranasinghe, P., Jayawardena, R., Gamage, N., Pujitha Wickramasinghe, V., & Hills, A. P. (2021). The range of non-traditional anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in children: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(2), 373-384. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00715-2>
- [27] Peplies, J., Jiménez-Pavón, D., Savva, S. C., Buck, C., Günther, K., Fraterman, A., Russo, P., Iacoviello, L., Veidebaum, T., Tornaritis, M., De Henauw, S., Mårild, S., Molnár, D., Moreno, L. A., Ahrens, W., & IDEFICS consortium. (2014). Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *International Journal of Obesity*, 38(Suppl. 2), S39-S47. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.134>
- [28] Haugaard, L. K., Baker, J. L., Perng, W., Belfort, M. B., Rifas-Shiman, S. L., Switkowski, K., Oken, E., & Gillman, M. W. (2016). Growth in Total Height and Its Components and Cardiometabolic Health in Childhood. *PLOS ONE*, 11(9), Article e0163564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163564>
- [29] ACMG Board of Directors. (2015). Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, 17(6), 505-507. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.41>
- [30] Jiang, H., Lei, R., Ding, S. W., & Zhu, S. (2014). Skewer: a fast and accurate adapter trimmer for next-generation sequencing paired-end reads. *BMC Bioinformatics*, 15, Article 182. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-182>
- [31] Li, H., & Durbin, R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*, 25(14), 1754-1760. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>
- [32] Mose, L. E., Wilkerson, M. D., Hayes, D. N., Perou, C. M., & Parker, J. S. (2014). ABRA: improved coding indel detection via assembly-based realignment. *Bioinformatics*, 30(19), 2813-2815. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu376>
- [33] Wingett, S. W., & Andrews, S. (2018). FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control [version 2; peer review: 4 approved]. *F1000Research*, 7, Article 1338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15931.2>
- [34] Wickham, H. (2009). Manipulating data. In *ggplot2* (pp. 157-175). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-98141-3\\_9](https://doi.org/10.1007/978-0-387-98141-3_9)
- [35] R-Project. (n.d.). *The R Project for Statistical Computing*. <https://www.r-project.org/>
- [36] Rentzsch, P., Witten, D., Cooper, G. M., Shendure, J., & Kircher, M. (2019). CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D886-D894. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1016>
- [37] Vigeland, M. D., Gjøtterud, K. S., & Selmer, K. K. (2016). FILTUS: a desktop GUI for fast and efficient detection of disease-causing variants, including a novel autozygosity detector. *Bioinformatics*, 32(10), 1592-1594. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw046>
- [38] Hu, Z., Fu, Y., Halees, A. S., Kielbasa, S. M., & Weng, Z. (2004). SeqVISTA: a new module of integrated computational tools for studying transcriptional regulation. *Nucleic Acids Research*, 32(Suppl. 2), W235-W241. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh483>
- [39] Liu, X., Wu, C., Li, C., & Boerwinkle, E. (2016). dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Nonsynonymous and Splice-Site SNVs. *Human Mutation*, 37(3), 235-241. <https://doi.org/10.1002/humu.22932>
- [40] Ambroszkiewicz, J., Klemarczyk, W., Gajewska, J., Chelchowska, M., Rowicka, G., Oltarzewski, M., & Laskowska-Kiita, T. (2011). Serum concentration of adipocytokines in prepubertal vegetarian and omnivorous children. *Medycyna wieku rozwojowego*, 15(3), 326-334.
- [41] Han, M. S., White, A., Perry, R. J., Camporez, J. P., Hidalgo, J., Shulman, G. I., & Davis, R. J. (2020). Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(6), 2751-2760. <https://doi.org/10.1073/pnas.192004117>
- [42] Wueest, S., & Konrad, D. (2018). The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte*, 7(3), 226-228. <https://doi.org/10.1080/21623945.2018.1493901>
- [43] Lehrskov, L. L., & Christensen, R. H. (2019). The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Seminars in Immunopathology*, 41(4), 491-499. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00747-2>
- [44] Pirsean, C., Neugut, C., Stefan-van Staden, R. I., Dinu-Pirvu, C. E., Armean, P., & Udeanu, D. I. (2019). The salivary levels of leptin and interleukin-6 as potential inflammatory markers in children obesity. *PLOS ONE*, 14(1), Article e0210288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210288>
- [45] Zhang, Y., Li, C., Zhang, W., Zheng, X., & Chen, X. (2020). Decreased Insulin Resistance by Myo-Inositol Is Associated with Suppressed Interleukin 6/Phospho-STAT3 Signaling in a Rat Polycystic Ovary Syndrome Model. *Journal of Medicinal Food*, 23(4), 375-387. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4580>
- [46] Kimura, A., & Kishimoto, T. (2010). IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *European Journal of Immunology*, 40(7), 1830-1835. <https://doi.org/10.1002/eji.201040391>
- [47] El-Alameey, I. R., Fadl, N. N., Hameed, E. R., Sherif, L. S., & Ahmed, H. H. (2015). Clinical Relevance of Transforming Growth Factor-β1, Interleukin-6 and Haptoglobin for Prediction of Obesity Complications in Prepubertal Egyptian Children. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 3(1), 105-110. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.017>
- [48] Li, J., Yang, S., Jiao, X., Yang, Y., Sun, H., Zhang, M., Yang, Y., Qin, Y., & Wei, Y. (2019). Targeted Sequencing Analysis of the Leptin Receptor Gene Identifies Variants Associated with Obstructive Sleep Apnoea in Chinese Han Population. *Lung*, 197(5), 577-584. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00254-z>

# Development of methods for standardization of the active substance, namely the model mixture based on decamethoxine and thiotriazoline

L. I. Kucherenko  \*1,2,F, O. O. Chonka  1,C,D, O. O. Portna  1,B

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, 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

Today, the important problem is the creation of new decamethoxine and thiotriazoline based drugs for the treatment of stomatitis.

**The aim** of the work is to develop a method for quantitative determination of decamethoxine and thiotriazoline in the model mixture (1:25) by spectrophotometry.

**Materials and methods.** Series 6 model mixtures were made at the ratio of decamethoxine and thiotriazoline 1:25. We used certified substances: thiotriazoline series GTT 3460911 (manufacturer: State Enterprise Chemical Reagents Plant, Kharkiv), decamethoxine series № 010915 (manufacturer: LLC "PHARMCHIM"). Optizen POP spectrophotometer, polyvinyl alcohol, hydrochloric acid, and eosin were used.

**Results.** A method for quantitative determination of decamethoxine and thiotriazoline in MS was developed. It was established that the content of active substances in MS is thiotriazoline from 0.5021 to 0.5096, decamethoxine from 0.0207 to 0.0211.

**Conclusions.** A method for quantitative determination of decamethoxine and thiotriazoline in MS has been developed. The method of quantitative determination of decamethoxine and thiotriazoline in MS is reproducible.

## Key words:

decamethoxine, thiotriazoline, model mixtures, spectrophotometry.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 703-707

\*E-mail:  
farm\_chem@bigmir.net

## Розроблення методики стандартизації діючих речовин у модельній суміші на основі декаметоксину та тіотриазоліну

Л. І. Кучеренко, О. О. Чонка, О. О. Портна

Створення нових лікарських засобів для лікування стоматиту на основі декаметоксину та тіотриазоліну – актуальна проблема.

**Мета роботи** – розроблення методики кількісного визначення декаметоксину та тіотриазоліну в модельній суміші (1:25) методом спектрофотометрії.

**Матеріали та методи.** Використали 6 серій модельних сумішей (МС), тіотриазолін серії GTT 3460911 (виробник – ДП «Завод хімічних реактивів» НТК ІМК НАН УКРАЇНИ», м. Харків), декаметоксин серії № 010915 (виробник – ТОВ «ФАРМХІМ», м. Шостка). Дослідження виконали, застосувавши спектрофотометр Optizen POP, полівініловий спирт, соляну кислоту, еозин.

**Результати.** Розробили методику кількісного визначення декаметоксину та тіотриазоліну в модельній суміші. Встановили, що вміст діючих речовин у МС становить: тіотриазоліну – 0,5021–0,5096, декаметоксину – 0,0207–0,0211.

**Висновки.** Розроблено методику кількісного визначення декаметоксину та тіотриазоліну в МС. Метод кількісного визначення декаметоксину та тіотриазоліну в модельній суміші є відтворюваним.

## Ключові слова:

декаметоксин, тіотриазолін, модельні суміші, спектрофотометрія.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 703-707

## Разработка методики стандартизации действующих веществ в модельной смеси на основе декаметоксина и тиотриазолина

Л. И. Кучеренко, Е. О. Чонка, Е. А. Портная

Создание новых лекарственных средств для лечения стоматита на основе декаметоксина и тиотриазолина – актуальная проблема.

**Цель работы** – разработка методики количественного определения декаметоксина и тиотриазолина в модельной смеси (1:25) методом спектрофотометрии.

**Материалы и методы.** Использовали 6 серий модельных смесей (МС) тиотриазолина серии GTT 3460911 (производитель – ГП «Завод химических реактивов» НТК ИМК НАН Украины, г. Харьков), декаметоксин серии № 010915 (производитель – ООО «ФАРМХИМ», г. Шостка). В ходе исследования применили спектрофотометр Optizen POP, поливиниловый спирт, соляную кислоту, эозин.

**Результаты.** Разработали методику количественного определения декаметоксина и тиотриазолина в МС. Установлено, что содержание действующих веществ в модельной смеси составляет: тиотриазолина – 0,5021–0,5096, декаметоксина – 0,0207–0,0211.

**Выводы.** Разработана методика количественного определения декаметоксина и тиотриазолина в МС. Метод количественного определения декаметоксина и тиотриазолина в модельной смеси воспроизводим.

## Ключевые слова:

декаметоксин, тиотриазолин, модельные смеси, спектрофотометрия.

Запорожский медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 703-707

Over the past decade, considerable attention has been paid to the problem of prevention and treatment of chronic diseases of the oral mucosa.

This is primarily due to the increase in the number of patients who seek dental care for diseases of the oral mucosa (DOOM) [6].

At the same time, the similarity of the clinical manifestations of diseases of various etiology and pathogenesis in the oral cavity determines the difficulties in making the final diagnosis. The study of combined lesions of the skin, internal organs, oral mucosa, their relationship with general pathology is necessary for the doctor for the correct diagnosis. There is a relationship of most of the pathological processes occurring in various organs and systems of the body and their manifestations on the oral mucous membrane and the red border of the lips; therefore, it is lesions of the oral mucosa that are often the first signs of metabolic disorders, as well as various general somatic diseases, which in turn complicate the selection of drugs for treating these pathologies [3,13].

Today, the pharmaceutical market of Ukraine mainly offers foreign drugs, and they work in the narrow specifics of eliminating only symptoms, and not the pathogenesis of these diseases. That's why a very important problem is the creation of a new drug, which is not unique and can enrich the range at the domestic pharmaceutical market.

To create a new drug substance, the model mixture had to go through a series of studies. We have previously studied the formation of intermolecular complexes between these ingredients of the model mixture and conducted research of acute toxicity. According to the earlier studied data, we concluded that the model mixture belonged to a relatively harmless compound (class 4) and the joint combination of these drugs was not complicated by the formation of insoluble complexes.

In the development of a potential new drug, one of the criteria is quality. We have developed a method for standardizing a model mixture of thiotriazoline and decamethoxine [10–12]. The uniqueness of this method is that thiotriazoline and decamethoxine in their combined presence have not been previously determined and this is a new original study to determine the individual ingredients in the compatible composition.

It is known that the gold standard is the HPLC-DMD method, as this method is considered one of the most accurate. But due to its scarce availability, this method is financially costly in terms of equipment, and not all laboratories can handle them. Our goal was to use a spectrophotometer method to determine this combination.

### Aim

The aim of the work is to develop a method for the quantitative determination of decamethoxine and thiotriazoline in a model mixture (1:25) by the spectrophotometry method.

### Materials and methods

Series 6 model mixtures were made in the ratio of decamethoxine and thiotriazoline 1:25.

We use a certified substance: thiotriazoline series GTT 3460911 (manufacturer: State Enterprise Chemical Reagents Plant, Kharkiv), decamethoxine series № 010915 (manufacturer: LLC "PHARMCHIM").

The following devices were used:

– single-beam Optizen POP spectrophotometer; its main metrological characteristics is measuring range 198–1100 nm, its error +0.005 B (the ultimate manufacturer is South Korea);

– pipette dispenser with the following measurement limits: 100–1000  $\mu$ l, 20–200  $\mu$ l, 2–20  $\mu$ l, its error  $\pm$ 1.0 %,  $\pm$ 1.5 %,  $\pm$ 2.5 %, manufactured in Ukraine;

– laboratory electronic scales OHAUS PA 214C (accuracy class I special); its main metrological characteristics is measuring range 0.01–210.00 g, their error  $\pm$ 0.0002 g (manufactured in the USA).

### Characteristics of excipients:

Polyvinyl alcohol: white powder, density 1.200–1.320. Soluble in water when heated. PVA film has grease resistance, gas permeability.

Hydrochloric acid: like other strong acids, it actively dissolves most metals with the release of hydrogen, interacts with metal oxides, and so on. Concentrated hydrochloric acid contains 37 % HCl and has a density of 1.19 g/cm<sup>3</sup>. It has a pungent odor and "smokes" in the air due to the release of hydrogen chloride gas.

Eosin is a water-soluble xanthene dye obtained by the action of bromine on fluorescein. Intense pink color.

Purified water (Latin *Aqua purificata*) is regulated by the pharmacopoeia article FS.2.2.0020.15 (GF XIII edition), used for the production and dissolution of drugs, production of water for injections and testing of drugs.

The basis for the determination of thiotriazoline in the mixture was a modified spectrophotometric method for the analysis of the thiotriazoline substance. The studies were conducted using a spectrophotometer Optizen POP, measurements were performed at a wavelength in the range 200–270 nm, the cell thickness is 10 mm. The determination of decamethoxine in the mixture was taken a modified spectrophotometric method for the analysis of the substance with the addition of polyvinyl alcohol, eosin, and hydrochloric acid.

The studies were conducted using a spectrophotometer Optizen POP, measurements were performed at a wavelength in the range 400–600 nm, the cell thickness of 10 mm. The UV spectra of thiotriazoline or decamethoxine were recorded due to the presence of another API on the following parameters: the position of the maximum absorption band; the shape of the absorption line.

### Results

The results show that this method, namely the spectrophotometric method, is correct and can be used in the future since thiotriazoline does not affect the determination of decamethoxine. Besides, this method allows seeing that the absorption spectrum of thiotriazoline does not affect the determination of decamethoxine [7,9].

The spectra of decamethoxine and thiotriazoline were recorded under various conditions.

The spectrum is presented in Fig. 1 and 2.

As obvious from the figures, decamethoxine in the region of 200–270 nm actually was not absorbed and thiotriazoline in the area from 400 to 600 nm did not practically influence the research results, which gave us the opportunity to use both of them in combination.

Further, during spectrophotometric determination, a model mixture of decamethoxine and thiotriazoline (1:25) was analyzed [8].

### Method for the quantitative determination of the model mixture

#### 1.1 Determination of thiotriazoline in the model mixture

*Preparation of the test solution (determination of thiotriazoline).* 0.52 g (exact linkage) model mixture (where thiotriazoline is 0.5 and decamethoxine is 0.02) was placed in a volumetric flask of 50 ml and diluted according to the developed method:

5 ml of the dilution was transferred to a 100 ml flask; the volume was brought up to the mark with water; 10 ml of this new dilution was transferred to a new bottle for further analysis. We added 2.0 ml of 0.1 M acidum chloricum, and 88 ml of water and maintained it over an hour at a temperature of 20 °C.

#### 1.2 Preparation of the working standard thiotriazoline sample

0.5 g of thiotriazoline (accurately weighed) was placed in a 50 ml volumetric flask, dissolved with water and the volume was brought up to the mark with water. and make made dilutions according to the developed method: 5 ml are taken from the dilution and transferred to a 100 ml flask, the volume is brought up to the mark with water. from this dilution was taken 10 ml and transferred to a new bottle for further analysis. We added 2.0 ml of 0.1 M acidum chloricum, and 88 ml of water and maintained in over an hour at a temperature of 20 °C.

The spectra of the investigated solution of thiotriazoline in the model mixture and the WSS of thiotriazoline are shown in Fig. 3 and 4.

The gram content of thiotriazoline was calculated using the formula:

$$X = A_x \cdot m_o \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100 \cdot B \cdot P \cdot A_0 \cdot m_x \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 = A_x \cdot m_o \cdot B \cdot P \cdot A_0 \cdot m_x \cdot 100X = A_x \cdot m_o \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100 \cdot B \cdot P \cdot A_0 \cdot m_x \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 = A_x \cdot m_o \cdot B \cdot P \cdot A_0 \cdot m_x \cdot 100$$

where  $A_x$  – the optical density of the test substance;

$A_0$  – the optical density of the reference solution;

$m_o$  – weight of the standard sample;

$m_x$  – weight of the test sample;

$B$  – average weight of thiotriazoline in the model mixture;

$P$  – percentage content (WSS) thiotriazoline (99.9 %).

Account data are presented in Table 1.

#### 1.3 Determination of decamethoxine in the model mixture

*Preparation of the test solution of decamethoxine.* 0.52 g (exact linkage) of model mixture (where there is 0.50 of thiotriazoline and 0.02 of decamethoxine) was put in a 50 ml volumetric flask, dissolved with water and the volume is adjusted to the mark. 10 ml of this solution was transferred into a 100 ml flask; 8 ml of 0.1 % alcohol polyvinyl, 1.5 mL, 0.05 M solution acidum chloricum and 4

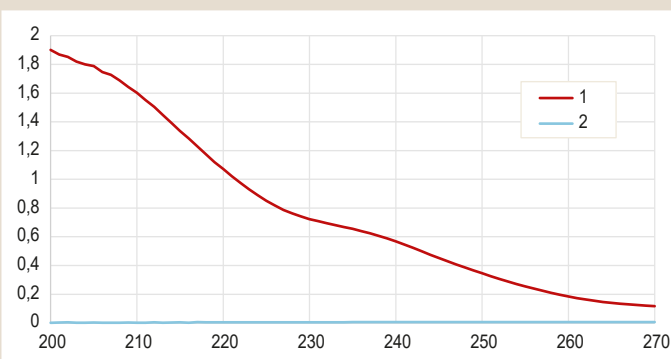


Fig. 1. UV spectra of thiotriazoline and decamethoxine under conditions for the determination of thiotriazoline. 1: decamethoxine; 2: thiotriazoline. The wavelength of thiotriazoline is  $\lambda = 234$  nm.

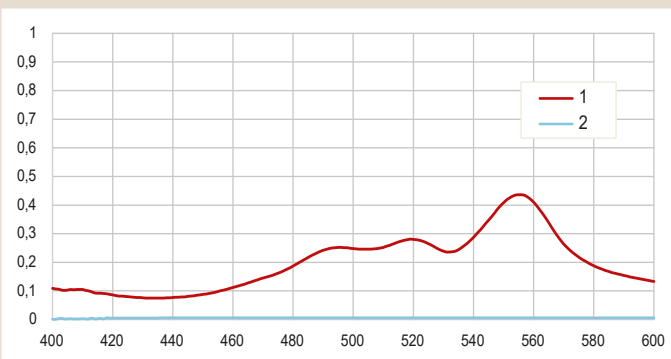


Fig. 2. UV spectra of thiotriazoline and decamethoxine under conditions for the determination of decamethoxine. 1: decamethoxine; 2: thiotriazoline. The wavelength of decamethoxine is  $\lambda = 536$  nm.

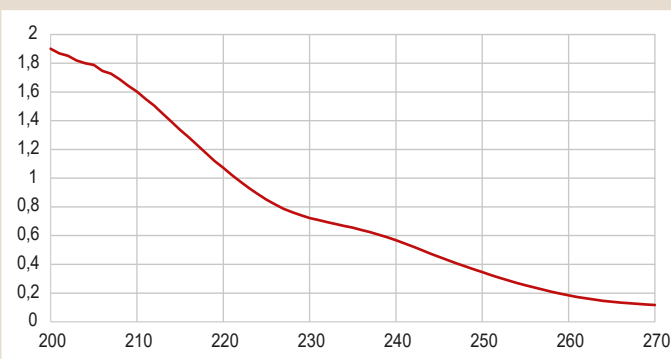


Fig. 3. The spectrum of determination of thiotriazoline in the model mixture. The wavelength of thiotriazoline is  $\lambda = 234$  nm.

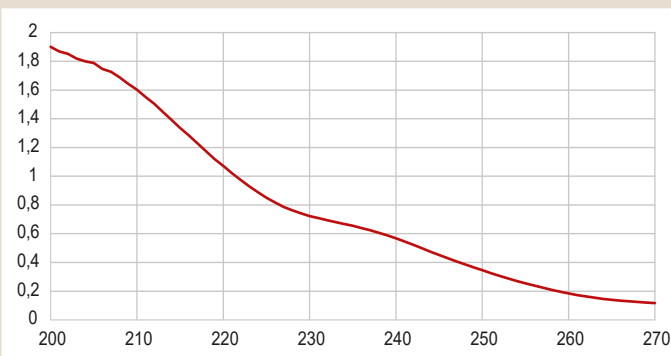


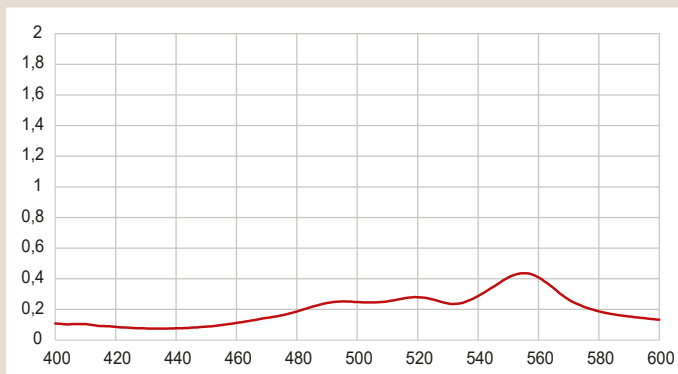
Fig. 4. Spectrum of the working standard sample of thiotriazoline.

**Table 1.** The gram content of thiotriazoline in the model mixture series 1

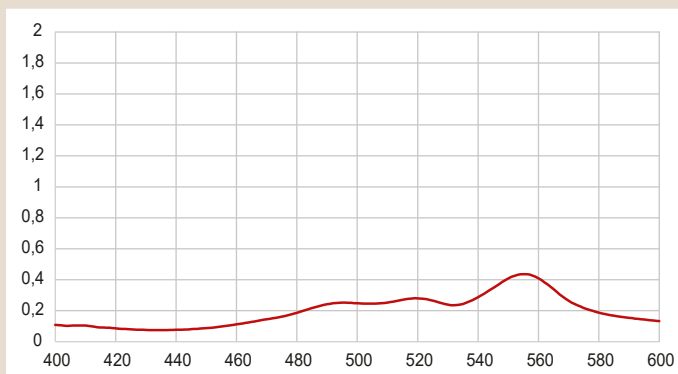
Series №TT0460919 №	Weight of the mixture, g	Absorption, A	Gram content (thiotriazoline)	Statistics
1	0.5221	0.395	0.5096	$\bar{x} = 0.5212$ $S^2 = 0.00518$ $S = 0.0797$ $\Delta x(0.95) = 0.0683$
2	0.5208	0.392	0.5074	
3	0.5200	0.394	0.5096	
4	0.5213	0.391	0.5044	
5	0.5213	0.395	0.5088	
6	0.5221	0.397	0.5021	
Sol.	comparison 0.5018	0.388		

**Table 2.** The gram content of decamethoxine in the model mixture of series 1

Series №010915 №	Weight of the mixture, g	Absorption, A	Gram content (decamethoxine)	Statistics
1	0.5216	0.534	0.0207	$\bar{x} = 0.02105$ $S^2 = 0.00155$ $S = 0.0393$ $\Delta x(0.95) = 0.03740$
2	0.5214	0.538	0.0210	
3	0.5212	0.535	0.0212	
4	0.5210	0.539	0.0212	
5	0.5213	0.536	0.0211	
6	0.5220	0.538	0.0211	
Sol.	WSS 0.0226	0.536		



**Fig. 5.** The spectrum of determination of decamethoxine in the model mixture. The wavelength of decamethoxine is  $\lambda = 556 \text{ nm}$ .



**Fig. 6.** WSS spectrum of decamethoxine.

ml of 0.07 % solution of eosin were added, the volume was adjusted with water to the mark.

**Preparation of decamethoxine operational standard.** Accurately weighed 0.02 g of decamethoxine (exact weighed) was placed in a 50 ml volumetric flask and

the volume was adjusted with water to the mark. 10 ml of this dilution was transferred into a 100 ml flask, and 8 ml of 0.1 % alcohol polyvinyl, 1.5 mL, 0.05 M solution acidum chloricum, and 4 ml of 0.07 % solution of eosin were added; volume was adjusted with water to the mark [4,5].

The spectra are shown in Fig. 5 and 6.

The gram content of decamethoxine was calculated, according to the formula:

$$X = A_x \cdot m_o \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100 \cdot B \cdot P A_0 \cdot m_x \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 = A_x \cdot m_o \cdot B \cdot P A_0 \cdot m_x \cdot 100X = A_x \cdot m_o \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100 \cdot B \cdot P A_0 \cdot m_x \cdot 50 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 = A_x \cdot m_o \cdot B \cdot P A_0 \cdot m_x \cdot 100$$

where  $A_x$  – the optical density of the test substance;

$A_0$  – the optical density of the reference solution;

$m_o$  – weight of a sample of a standart sample;

$m_x$  – weight of the test sample;

$B$  – average masa decamethoxine in model mixture;

$P$  – percentage contain WSS decamethoxine (99.9 %).

The data on the gram content of decamethoxine in the model mixture are presented in Table 2.

## Discussions

The possibility of using these active substances are the following. First of all, before using this combination, we required quantum chemical calculations and woodcut method. These studies have shown that there is no interaction between the ingredients Obtaining a tablet mass is possible at a temperature not exceeding 115 °C.

As seen from Table 1, the content of thiotriazoline in the model mixture was in the range from 0.5021 to 0.5096. Thus, in terms of the content of the active substance, the investigated series of the model mixture meets the requirements of the State Pharmacopoeia.

The results presented in Table 2 were in the range from 0.0207 to 0.0211, which corresponded to the requirements of the State Pharmacopoeia. We have studied other five series of model mixture which also meet pharmacopoeia requirements and analyzed existing content the substance where decamethoxine ranges from 0.0206 to 0.0214, and thiotriazoline ranges from 0.5026 to 0.5116. As can be seen from the data obtained, the developed standardization procedure for the active substances in the model mixture is reproducible [1,2].

## Conclusions

1. It was found that decamethoxine practically does not absorb in the region from 200–270 nm, and thiotriazoline in the region from 400–600 nm practically does not affect the results. This enables to determine decamethoxine in the presence of thiotriazoline and vice versa, in different conditions.

2. A method for the quantitative determination of decamethoxine and thiotriazoline in a model mixture has been developed.

3. The method for the quantitative determination of decamethoxine and thiotriazoline in the model mixture was reproducible.

**Prospects for further research:** in the future, the developed methodology can be used for pills standartization.

**Funding**

The work is part of the joint integrated work of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University and NGO "Pharmatron".

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

Надійшла до редакції / Received: 24.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 01.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 07.04.2021

**Information about authors:**

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Pharmatron", Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/0000-0003-2229-0232)

Chonka O. O., Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6793-2668](https://orcid.org/0000-0002-6793-2668)

Portna O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4752-1888](https://orcid.org/0000-0002-4752-1888)

**Відомості про авторів:**

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віцепрезидент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Чонка О. О., аспірантка каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Портна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Чонка Е. О., аспирант каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.



Портная Е. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**References**

- [1] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2nd ed., Vol. 1). Kharkiv: Naukovo-ekspernyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- [2] Grizodub, A. I., Evtifeeva, O. A., Proskurina, K. I., & Bezumova, O. V. (2014). Standartizovannaya protsedura validatsii spektrofotometricheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennykh sredstv v variante metoda pokazatelya pogloshcheniya. Soobshchenie 1 [A standardized validation procedure of the spectrophotometric method for the quantitative determination of drugs in a variant of the absorption index method. Report 1]. *Farmakom*, (1), 29-39. [in Russian].
- [3] Chonka, H. (2019). The problem of the spread diseases of oral mucosa and treatment options. The 23d International Medical Congress of Students and Young Scientists (p. 234). UKRMEDKNYHA. <http://dSPACE.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/11410/1/Chonka234.pdf>
- [4] Georgievskii, V. P. (Ed.). (2011). *Analiticheskaya khimiya v sozdanii, standartizatsii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv [Analytical chemistry in the discovery, standardization and quality control of medicines]* (Vol. 1). NTMT. [in Russian].
- [5] Verkhovna Rada of Ukraine. (1996, April 04). Zakon Ukrainy «Pro likarski zasoby» [Law of Ukraine «On Medicinal Products» (No. 123/96-VR)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>
- [6] Danilevskii, N. F., & Borisenko, A. V. (2000). *Zabolevaniya parodontia [Periodontal disease]*. Zdorov'e. [in Russian].

- [7] Nwizu, N., Wactawski-Wende, J., & Genco, R. J. (2020). Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontology* 2000, 83(1), 213-233. <https://doi.org/10.1111/prd.12329>
- [8] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., & Chonka, O. O. (2019). A study of the antimicrobial and fungicidal activity of a potentially new combined tablet preparation based on decamethoxin and thiothiazolin. *Technological and biopharmaceutical aspects of the drug discovery with different mechanisms of action*. Proceedings of the International Scientific and Practical Internet Conference (pp. 12-13). Kharkiv. <http://dSPACE.zsmu.edu.ua/handle/123456789/11750>
- [9] Zubatyuk, R. I., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Khromyleva, O. V., & Shishkin, O. V. (2014). A Theoretical Structural Study of Isoniazid Complexes with Thiothiazolin. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50, 438-443 <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1493-4>
- [10] Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis. Aftosis oral recidivante. *Actas Dermo-Sifilograficas*, 111(6), 471-480. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004>
- [11] Sawada, S., Chosa, N., Ishisaki, A., & Naruishi, K. (2013). Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 $\beta$  and IL-6. *Biomedical Research*, 34(1), 31-40. <https://doi.org/10.2220/biomedres.34.31>
- [12] Mossey, P. A., & Modell, B. (2012). Epidemiology of Oral Clefts 2012: An International Perspective. In M. T. Cobourne (Ed.), *Cleft Lip and Palate. Epidemiology, Aetiology and Treatment* (Vol. 16, pp. 1-18). Frontiers of Oral Biology. Basel, Karger. <https://doi.org/10.1159/000337464>
- [13] Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, Article 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

## Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: можливості немедикаментозного лікування (огляд літератури та власний досвід)

Н. В. Вантюх  \*B,C,D, О. І. Лемко  A,C,E,F

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України», м. Ужгород

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:

хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, галоаерозоль-терапія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 708-714

\*E-mail: natalyvan1@gmail.com

**Мета роботи** – вивчити можливості застосування немедикаментозних лікувальних факторів для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

**Результати.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – системне захворювання, однією з патогенетичних ланок якого є ендотеліальна дисфункція (ЕД), що спричиняє розвиток коморбідної серцево-судинної патології. Базове лікування хворих на ХОЗЛ передбачає застосування медикаментів, що можуть негативно впливати на неї, а деякі препарати для лікування кардіальної патології можуть посилювати бронхообструкцію. Отже, особливо поза гострим періодом хвороби, постає питання пошуку немедикаментозних методів корекції ЕД. Серед апаратних методів застосовують озонотерапію, синглетно-кисневу терапію та її поєднання з магнітотерапією, низькоінтенсивне лазерне випромінювання (НІЛВ), ультразвукову терапію, поєднання лазеротерапії з балнеолікуванням. Ці методи чинять антиоксидантний, бронхолітичний і протизапальний вплив, сприяють поліпшенню гемодинаміки, реологічних властивостей крові та мікроциркуляції. Застосовують також інтервальну гіпокситерапію, оскільки у відповідь на гіпоксичний стимул включаються механізми регуляції системи дихання, газообміну та кровообігу.

Перспективним є використання галоаерозольтерапії (ГАТ), що завдяки посиленню дренажної функції бронхів та ефекту санування зумовлює гальмування активності місцевого запалення, сприяє поліпшенню вентиляції та газообміну, зменшенню інтенсивності оксидантного стресу, зумовлюючи гальмування активності системного запалення та пов'язаної з ним ЕД. Цей ефект проявляється як зниження рівня едотеліну-1 та експресії лімфоцитами молекул адгезії (CD54\*).

**Висновки.** Призначення засобів немедикаментозного впливу на ендотелій може істотно підвищити ефективність комплексного лікування хворих на ХОЗЛ, не збільшуючи медикаментозне навантаження на організм, що дасть змогу уникнути небажаних побічних ефектів. Використання ГАТ у відновлювальному лікуванні хворих на ХОЗЛ сприяє не тільки гальмуванню активності місцевого та системного запального процесу, але й супроводжується певною корекцією ЕД. Однак конкретні рекомендації щодо включення тих чи інших немедикаментозних впливів у комплекс відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ, враховуючи наявність ЕД, не розроблені.

### Key words:

chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, haloaerosoltherapy.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 708-714

## Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: feasibility of non-medicamental treatment (literature review and personal experience)

N. V. Vantiukh, O. I. Lemko

**The aim of the work** was to study the feasibility of the use of non-medicamental factors for the correction of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Results.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered as a systemic disease, one of the pathogenetic components of which is endothelial dysfunction (ED), which contributes to the development of comorbid cardiovascular pathology. At the same time, the basic treatment of patients with COPD includes drugs that may adversely influence it, and some medicines for the cardiac pathology treatment can increase the bronchial obstruction. Therefore, a question of non-medicamental methods of ED correction is actual, especially beyond the acute period of the disease. Methods of hardware physiotherapy, including ozone therapy, singlet oxygen therapy and its combination with magnetic therapy, low-intensity laser radiation, ultrasound therapy, a combination of laser therapy with balneotherapy, are widely employed. These methods have antioxidant, bronchodilating and anti-inflammatory effects, promote improvement of hemodynamics, as well as rheological properties of blood and microcirculation. Interval hypoxic therapy is also used, because in response to the hypoxic stimulation, the mechanisms of the respiratory system regulation, gas exchange and blood circulation are activated.

It is also promising to use haloaerosoltherapy (HAT), which due to the increase of bronchs drainage function and sanitizing effect leads to the inhibition of local inflammation, improves ventilation and gas exchange, and reduces the intensity of oxidative stress, which promotes decrease of systemic inflammation and ED, associated with it. Particularly, this effect is manifested by lowering of edothelin-1 level and the expression of adhesion molecules by lymphocytes (CD54\*).

**Conclusions.** The analysis shows that the inclusion of methods with non-medicamental influence on the endothelium can significantly increase the effectiveness of complex treatment of patients with COPD, without increasing the medicinal load on the organism, which helps to avoid undesirable side effects. The use of HAT in the rehabilitation treatment of COPD patients contributes not only to decreasing the activity of local and systemic inflammatory processes, but also is accompanied by a certain correction of ED. However, specific recommendations for the use of certain non-medicamental effects in the complex rehabilitation treatment of patients with COPD, taking into account the presence of ED, have not been developed.



## Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью лёгких: возможности немедикаментозного лечения (обзор литературы и собственный опыт)

Н. В. Вантюх, О. И. Лемко

**Цель работы** – изучить возможности применения немедикаментозных лечебных факторов для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

**Результаты.** Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – системное заболевание, одним из патогенетических звеньев которого является эндотелиальная дисфункция (ЭД), способствующая развитию коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Базовое лечение больных ХОБЛ включает медикаменты, которые могут негативно влиять на неё, а некоторые препараты для лечения кардиальной патологии могут усиливать бронхообструкцию. В связи с этим, особенно вне острого периода болезни, возникает вопрос поиска немедикаментозных методов коррекции ЭД. Среди аппаратных методов применяют озонотерапию, синглетно-кислородную терапию и её сочетание с магнитотерапией, низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), ультразвуковую терапию, сочетание лазеротерапии с бальнеолечением. Эти методы характеризуются антиоксидантным, бронхолитическим и противовоспалительным действиями, способствуют улучшению гемодинамики, реологических свойств крови и микроциркуляции. Применяют также интервальную гипокситерапию, поскольку в ответ на гипоксический стимул включаются механизмы регуляции системы дыхания, газообмена и кровообращения.

Перспективно использование галоаэрозольтерапии (ГАТ), которая благодаря усилению дренажной функции бронхов и saniрующему эффекту приводит к торможению активности местного воспаления, способствует улучшению вентиляции и газообмена, уменьшению интенсивности оксидантного стресса, ведёт к торможению активности системного воспаления и связанной с ним ЭД. В частности, этот эффект проявляется снижением уровня эндотелина-1 и экспрессии лимфоцитами молекул адгезии (CD54<sup>+</sup>).

**Выводы.** Назначение средств немедикаментозного воздействия на эндотелий может значительно повысить эффективность комплексного лечения больных ХОБЛ, не увеличивая медикаментозную нагрузку на организм, что позволит избежать нежелательных побочных эффектов. Использование ГАТ в восстановительном лечении больных ХОБЛ способствует не только торможению активности местного и системного воспалительного процесса, но и сопровождается определенной коррекцией ЭД. Однако конкретные рекомендации о включении тех или иных немедикаментозных воздействий в комплекс восстановительного лечения больных ХОБЛ с учётом имеющейся ЭД не разработаны.

### Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндотелиальная дисфункция, галоаэрозоль-терапия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 708-714

Сучасний етап вивчення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується кардиальною трансформацією уявлень про цю нозологію [1]. Якщо раніше ХОЗЛ вважали тільки бронхо-легеневим захворюванням, то зараз його розглядають як мультидисциплінарну проблему, коли місцеве запалення в дихальних шляхах із залученням легеневої паренхіми є лише початковим патогномонічним проявом системного запального процесу [2–4]. Запалення, що персистує, вже від початкових стадій захворювання впливає не тільки на прогресування бронхіальної обструкції, але й зумовлює розвиток інших порушень: метаболічного синдрому, раннього атеросклерозу та ушкодження ендотелію – високоспеціалізованого шару епітеліальних клітин судинної стінки, здатного регулювати тонус судин [1, 5, 6]. Тому саме серцево-судинні хвороби – найчастіші коморбідні стани, що супроводжують ХОЗЛ [6–8].

В основі прогресування патологічного процесу при ХОЗЛ і під час формування серцево-судинних ускладнень – інсулінорезистентність і дисліпідемія [6, 9]. Ці патологічні процеси ще більше поглиблюють ендотеліальну дисфункцію (ЕД), призводячи до гемореологічних порушень, розвитку хронічної гіпоксії, потенціювання дихальної недостатності та прогресування фіброзоутворення в легенях [10]. Тому перспективи успішного контролю за перебігом ХОЗЛ полягають не тільки в усуненні хронічного запалення, але й супутньої ендотеліальної дисфункції [11, 12].

Базове лікування хворих на ХОЗЛ включає інгаляційні препарати тривалої дії (М-холінолітики і  $\beta_2$ -агоністи), які сприяють зменшенню симптомів захворювання та поліпшенню якості життя, але мають слабкий вплив на патогенетичні механізми системного запалення та

оксидативний стрес [2]. Застосування деяких бронхолітиків, зокрема  $\beta_2$ -агоністів у великих дозах і теофіліну, може зумовлювати розвиток аритмій, що посилює прояви гіпоксемії в таких хворих [11, 13], а окремі групи медикаментів, які призначають при серцево-судинній патології, можуть посилювати бронхообструктивні явища при ХОЗЛ.

Отже, обираючи тактику ведення хворих на ХОЗЛ із коморбідною кардиальною патологією, потрібно враховувати, що певні препарати, які традиційно застосовують під час лікування серцево-судинної патології, негативно впливають на перебіг ХОЗЛ, а бронхолітики можуть негативно діяти на серцево-судинну систему, тому вибір фармпрепаратів для лікування ЕД у хворих на ХОЗЛ ускладнений [9]. Слід також зауважити: за протоколами лікування ХОЗЛ, фармакотерапія має тривати повік, що може потенціювати небажані ефекти [2].

На противагу дорогим лікам, пошук немедикаментозних методів впливу на системне запалення та функцію ендотелію, особливо поза загостренням на етапі відновлювального лікування – одне з перспективних завдань сучасної терапії [9, 14]. Природні та преформовані фізичні фактори (основа немедикаментозного лікування) здебільшого є елементами довкілля, до них у процесі індивідуального розвитку пристосовувався людський організм. Тому дія фізичних факторів реалізується за тими самими чи аналогічними шляхами і механізмами, що склалися в результаті взаємодії організму з зовнішнім середовищем. Тобто ці фактори фізіологічні для людського організму та мають нормалізуючий гомеостатичний характер. Отже, актуальним та економічно обґрунтованим є розроблення технологій відновлювального лікування з залученням немедикаментозних

впливів, які в разі адекватного дозування майже позбавлені побічних дій, не загрожують розвитком алергічних ускладнень і здатні істотно зменшити частоту загострень захворювання та кількість днів непрацездатності [14].

### Мета роботи

Вивчити можливості застосування немедикаментозних лікувальних факторів для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Корекція ендотеліальної дисфункції передусім має включати модифікацію способу життя: усунення шкідливих звичок (куріння, надмірне вживання алкоголю), збільшення фізичної активності, обмеження вживання солі, регуляція ваги [15, 16]. Регулярні фізичні тренування у хворих на ХОЗЛ сприяють вираженішому зниженню жорсткості артерій порівняно з пацієнтами, які не займаються фізкультурою. Вважають, що регулярні фізичні тренування сприяють зниженню рівня С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 (одного з найсильніших прозапальних цитокінів), що свідчить про зменшення системних ефектів захворювання. Крім того, тривалі фізичні тренування у хворих на ХОЗЛ приводять до покращення індексу седиментації [5], зниження ригідності артерій, яке корелює зі збільшенням пройденої дистанції в тесті з шестихвилинною ходьбою та підвищенням насиченості крові киснем [17].

Перспективний метод немедикаментозного лікування з впливом на судинний ендотелій у хворих на ХОЗЛ – озонотерапія (внутрішньовенна, неінвазивна, у формі інгаляцій). Так, внутрішньовенне вливання озонowanego фізіологічного розчину (концентрація озону 1000 мкг/л) щодня курсом 10 процедур на тлі базисної терапії ХОЗЛ дає змогу коригувати рівні стабільних метаболітів оксиду азоту, поліпшуючи ендотеліальну вазодилатацію та діастолічну функцію правого шлуночка серця. Під впливом озонотерапії спостерігають також зниження рівня середнього тиску у легеневій артерії, поліпшення вентиляційної здатності легень, зниження гемодинамічного навантаження на праві відділи серця, поліпшення психоемоційного статусу та якості життя хворих на ХОЗЛ, що ускладнене хронічним легенеvim серцем [18].

Кисневі інгаляції та синглетно-киснева терапія (СКТ) – альтернатива внутрішньовенній озонотерапії. Ці методи неінвазивні, а тому дешевші та безпечніші, характеризуються вираженим антиоксидантним, бронхолітичним і протизапальним ефектами [19]. Терапевтичний вплив СКТ забезпечується пероральним прийманням синглетно-кисневої суміші, що містить синглетний кисень ( $O_3$ ) та оксид азоту (NO). Синглетна форма кисню вливає на перебіг перекисного окиснення ліпідів та окиснювально-відновних процесів, забезпечуючи підтримку сталості гомеостазу, окиснення та детоксикацію екзо- й ендогенних сполук, а також має бактерицидні властивості [19]. Додаткове введення кисню сприяє зниженню рівня маркерів апоптозу ендотеліальних клітин і захищає від стрес-індукованої ЕД [20]. Ефективним у хворих на ХОЗЛ з ЕД є також поєднання СКТ з іншими видами фізіотерапії, як-от із загальною франклінізацією та магнітотерапією [19].

Синглетний кисень утворюється в організмі також під впливом дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ), яке сприяє активації саногенетичних процесів [21]. На думку дослідників, НІЛВ має анальгетичну та протизапальну дію, сприяє поліпшенню гемодинаміки, реологічних властивостей крові та мікроциркуляції, гіпокоагуляційному зсуву у згортальній ланці гомеостазу, інтенсифікації окисно-відновних процесів, активації антиоксидантної системи та підвищенню стійкості мембран до продуктів перекисного окиснення ліпідів, корекції клітинного й гуморального імунітету, а також нормалізації обмінних і регенераторних процесів. Ці ефекти роблять лазерне випромінювання особливо перспективним для застосування у хворих на ХОЗЛ [21, 22]. Так, у дослідженні, в якому взяли участь 40 пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ віком 55–65 років, котрі отримували низькоінтенсивну лазерну терапію як акупунктурну стимуляцію протягом 8 тижнів, спостерігали вірогідне зниження прозапального інтерлейкіну-6 у сироватці та зростання імунорегуляторного співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ . Виявили, що вплив НІЛВ вірогідно кращий, ніж застосування фізичних вправ і дихальної гімнастики [22]. Акупунктурне застосування НІЛВ при ХОЗЛ сприяє поліпшенню функції лівого шлуночка, збільшенню фракції викиду та вірогідному збільшенню дистанції, яку хворі долають під час тесту 6-хвилинної ходьби [23].

Для посилення названих ефектів доцільно поєднувати НІЛВ з ультразвуковою терапією, що передбачає сумарний вплив на легенеvu тканину механічного, теплового та фізико-хімічного факторів. Останні зумовлюють клінічні ефекти: бронхолітичний, протизапальний, знеболювальний, спазмолітичний, десенсибілізуючий, метаболічний, бактерицидний, регенеруючий [21]. Також під впливом ультразвуку спостерігають позитивний вплив на розрідження та виведення мокротиння, зменшуються прояви запалення, фіброзу та бронхообструкції [21].

Поєднане застосування ультразвуку та НІЛВ сприяє суттєвому посиленню клінічного ефекту. Спочатку призначають сеанс ультразвукової терапії, що поліпшує місцеvu мікроциркуляцію та потенціє наступний лазерний вплив. Завдяки цьому відбувається істотне поліпшення функції зовнішнього дихання, зниження активності системного запалення, а отже спостерігають вираженішу нормалізацію системного артеріального тиску (АТ) на тлі базисної терапії ХОЗЛ і артеріальної гіпертензії (АГ), а також зниження потреби в бронхолітиках короткої дії [21].

Розроблені методики поєданого застосування природних і преформованих лікувальних факторів, що впливають на вазомоторні функції ендотелію. Так, застосування грязьових аплікацій в поєднанні з лазеротерапією (НІЛВ) зумовлює небажаний дії у хворих на ХОЗЛ вазоконстрикторний ефект із ремоделюванням судин, а при поєднаному застосуванні бальнеолікування (хлоридно-натрієві ванни) та лазеротерапії спостерігають вазодилатаційний ефект із покращенням процесів мікроциркуляції [24].

Цікавим є застосування магнітолазероультразвукової терапії та ВЧ-пунктури на ділянку печінки й підшлункової залози для поліпшення ліпідного й вуглеводного обміну, а також корекції метаболічного синдрому, який може поглиблювати ендотеліальну

дисфункцію та є частим коморбідним станом у хворих на ХОЗЛ [25].

Для немедикаментозної корекції ЕД застосовують також інтервальну гіпокситерапію – інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування (ІНГТ). Це немедикаментозний метод лікування, що передбачає періодичне вдихання гіпоксичної суміші при нормобаричному тиску [26,27]. Застосування ІНГТ ґрунтується на розвитку в організмі хворого комплексу адаптивних реакцій на гіпоксію [27]. Так, у відповідь на гіпоксичний стимул включаються механізми адаптації та регуляції системи дихання, газообміну та кровообігу. Посилюється ефективність усіх ланок транспорту кисню: активується дихання, легеневий газообмін, системний кровообіг, покращується мікроциркуляція, підвищується активність дихальних ферментів та антиоксидантних систем, збільшується життєва ємність легень, пригнічуються процеси перекисного окиснення ліпідів [13].

Інший немедикаментозний метод, що показаний хворим на ХОЗЛ із супутньою ЕД, – загальна аерокріотерапія (ЗАКТ). Це короточасний вплив на шкірні покриви холодною сухою повітряно-газовою сумішшю. Мета цієї процедури – охолодження шкірних покривів пацієнта без поширення переохолодження вглиб тіла. Спостерігають короточасний реактивний спазм поверхневих судин із наступною постреактивною гіперемією та компенсаторним підвищенням температури шкірних покривів протягом 1,5 години. Реактивні зміни судинного тону сприяють посиленню скоротливої здатності міокарда, зниженню АТ, нормалізації функціонування вегетативної нервової системи, підвищенню кровонаповнення органів і тканин, посиленню метаболізму [26].

У контексті комплексного впливу на перебіг ХОЗЛ із можливою корекцією ЕД перспективна галоаерозольотерапія (ГАТ), що передбачає використання аерозольних середовищ кам'яної солі з певними параметрами концентрації та дисперсності у формі групових інгаляцій. Доведено протизапальний ефект цих процедур у хворих на ХОЗЛ [28,29]. Унаслідок гіперосмолярного впливу поліпшуються реологічні властивості мокротиння, відбувається стимуляція в'язкого епітелію, що викликає посилення дренажної функції бронхів. Галоаерозоль забезпечує також бактерицидний вплив, який спричиняє санацію бронхіального дерева, що разом із поліпшенням дренажної функції бронхів знижує активність місцевого запального процесу та сприяє зменшенню бронхообструкції. Комплекс названих факторів зумовлює покращення вентиляції та газообміну в легенях, зменшення вираженості тканинної гіпоксії та сприяє гальмуванню інтенсивності оксидативного стресу, а також корекції всіх пов'язаних із ним метаболічних порушень [28–30]. Санація бронхіального дерева, зменшення інтенсивності оксидативного стресу та вираженості тканинної гіпоксії викликають зниження активності системного запалення, що, беззаперечно, має значення для вираженості ЕД та опосередковано сприяє поліпшенню імунологічної реактивності, передусім фагоцитозу та лімфоцитарної ланки [28,30,31].

Розвиток ЕД у хворих на ХОЗЛ істотно впливає на функціонування імунітету, особливо його клітинної ланки, що проявляється посиленою презентацією антигенів Т-лімфоцитам, зв'язуванням їх із рецепторами

ендотеліоцитів за допомогою молекул адгезії (ICAM – intracellular adhesion molecules), діapedезом через ушкоджений ендотелій у вогнище запалення та підтримкою хронічного запального процесу [32,33]. Тому доцільно визначати співвідношення між відсотком активованих Т-лімфоцитів, котрі експресували молекули адгезії, щоб покинути русло крові через ушкоджений ендотелій (CD54<sup>+</sup>), та загальною кількістю найбільш зрілих і функціонально спроможних Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів). Це дає змогу уточнити вираженість ЕД, котра пов'язана з залученням імунних механізмів.

Під час власного дослідження у хворих на ХОЗЛ II та III ступенів (n = 73) навіть у фазі ремісії порівняно з групою практично здорових осіб (n = 24) спостерігали вірогідне зниження рівня загальних Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) (58,41 ± 0,43 % і 66,18 ± 0,60 % відповідно; p < 0,001) на тлі істотного збільшення відносної кількості активованих Т-лімфоцитів, які експресують маркер клітинної адгезії (CD54<sup>+</sup>) (29,32 ± 0,46 % проти 18,54 ± 0,72 % у нормі відповідно; p < 0,001). Це підтверджується вірогідним підвищенням індексу адгезії CD54<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup> до 0,53 ± 0,02 проти 0,28 ± 0,01 у контролі (p < 0,001) та загалом є безпосереднім свідченням вираженості активації Т-лімфоцитів, пов'язаної з дисфункцією ендотелію. Після застосування ГАТ (курс лікування – 18–21 сеанс) виявили вірогідне зниження індексу адгезії (CD54<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>) з 0,53 ± 0,02 до 0,38 ± 0,01 відповідно (p < 0,001), яке поєднувалося з гальмуванням активності системного запального процесу, що пов'язано зі зменшенням інтенсивності антигенного навантаження на організм внаслідок згасання запального процесу з одночасним корегуванням дисфункції ендотелію.

Визначали також рівень прямого маркера ЕД – ендотеліну-1. У хворих на ХОЗЛ до курсу лікування рівень ендотеліну-1 вірогідно вищий щодо контролю (практично здорових осіб) і становив 9,71 ± 0,59 пг/мл проти 6,29 ± 0,54 пг/мл (p < 0,001). Після курсу ГАТ рівень ендотеліну вірогідно знижувався до 7,39 ± 0,46 пг/мл (p < 0,01), хоча залишався дещо вищим за контрольні показники.

Отже, відновлювальне лікування на основі ГАТ унаслідок зниження активності запального процесу, а також через опосередковану корекцію імунних порушень сприяє зменшенню проявів ЕД, а при повторних періодичних курсах такого лікування в комплексі з коректною базовою медикаментозною терапією може гальмувати пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією розвиток коморбідної патології серцево-судинної системи, а отже сприяти стабілізації патологічного процесу загалом.

Ще один напрям у немедикаментозній корекції ЕД – використання фітопрепаратів. Так, рекомендують використовувати екстракти гінґко білоба, які характеризуються всебічним лікувальним спектром, зокрема сприяють нормальному функціонуванню ендотелію [34]. Особливістю є повноцінна корекція ЕД як на етапі функціональних (доклінічних), так і структурних змін судинної стінки [34]. Спостерігають зниження рівня прозапальних цитокінів, пригнічення активності еластази лейкоцитів [35] і нормалізацію показників згортання крові [36].

## Висновки

1. Аналіз джерел фахової літератури підтверджує актуальність порушеної проблеми та свідчить, що включення засобів немедикаментозного впливу на ендотелій може суттєво підвищити ефективність комплексного лікування хворих на ХОЗЛ, не збільшуючи медикаментозне навантаження на організм, а отже можна уникнути небажаних побічних ефектів. Це зумовлює також зменшення економічних витрат на лікування пацієнта.

2. Використання ГАТ у відновлювальному лікуванні хворих на ХОЗЛ не тільки сприяє гальмуванню активності місцевого та системного запального процесу, але й супроводжується певною корекцією ЕД, що підтверджується зниженням рівня ендотеліну-1, експресії маркера молекулярної адгезії CD54<sup>+</sup> та індексу адгезії CD54<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>.

3. Кількість досліджень із використанням немедикаментозних методів корекції ЕД у хворих із хронічною бронхообструкцією є недостатньою, тому залишаються актуальними питання щодо розроблення тривалих програм ведення пацієнтів із ХОЗЛ, особливо поза загошенням, що включало б комплексний вплив на бронхообструктивний синдром, ендотеліальну дисфункцію та системні позалегеневі прояви, як-от метаболічний синдром.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні конкретних рекомендацій щодо застосування певних немедикаментозних впливів у тривалих програмах ведення пацієнтів, враховуючи особливості перебігу ХОЗЛ (важкість, інтенсивність клінічних проявів, швидкість прогресування) та наявність ендотеліальної дисфункції, серцево-судинної патології.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України»: «Деякі закономірності розвитку коморбідних станів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості їх немедикаментозної корекції», № держреєстрації 0120U101711.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 15.02.2021

Прийнято до друку / Accepted: 22.02.2021

## Відомості про авторів:

Вантюх Н. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України», м. Ужгород. ORCID ID: [0000-0002-1609-3657](https://orcid.org/0000-0002-1609-3657)

Лемко О. І., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» Міністерства охорони здоров'я України», м. Ужгород. ORCID ID: [0000-0001-7668-9498](https://orcid.org/0000-0001-7668-9498)

## Information about authors:

Vantiukh N. V., MD, PhD, Researcher, GI "Scientific and Practical Medical Centre "Rehabilitation" of the Ministry of Healthcare of Ukraine", Uzhhorod.

Lemko O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Researcher, GI "Scientific and Practical Medical Centre "Rehabilitation" of the Ministry of Healthcare of Ukraine", Uzhhorod.

## Сведения об авторах:

Вантюх Н. В., канд. мед. наук, научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» Министерства здравоохранения Украины», г. Ужгород. Лемко О. И., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» Министерства здравоохранения Украины», г. Ужгород.

## Список літератури

- Wouters E., Franssen F. M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Shifting the Paradigm to the Vasculature. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 199. Issue 3. P. 258-259. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1542ED>
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 REPORT. *GOLD COPD*, 2020. URL : <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- Кароли Н. А., Ребров А. П. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 3. С. 22-26. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000061>
- Ni L., Dong C. Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431>
- Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article / B. Szucs, C. Szucs, M. Petrekanits, J. T. Varga. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 18. P. 44329. <https://doi.org/10.3390/ijms20184329>
- Лемко О. І., Вантюх Н. В. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина I). *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 2. С. 91-97.
- Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation / A. W. Vaes et al. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 11. Issue 12. P. 1021-1031. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1389277>
- Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis / P. Ambrosino et al. *Internal and Emergency Medicine*. 2017. Vol. 12. Issue 6. P. 877-885. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1690-0>
- Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом / А. В. Будневский, А. В. Чернов, Я. В. Исаева, Е. Ю. Малыш. *Пульмонология*. 2015. Т. 25. № 4. С. 447-455. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455>
- Polverino F., Celli B. R., Owen C. A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*. 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 204589018758528. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
- Ватутин Н. Т., Смирнова А. С. Коморбидность ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 3. С. 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>
- Acute tetrahydrobiopterin improves endothelial function in patients with COPD / P. Rodriguez-Miguel et al. *Chest*. 2018. Vol. 154. Issue 3. P. 597-606. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.028>
- Вентиляція легких и легочный газообмен у больных пожилого возраста с ХОЗЛ: влияние гипоксических тренировок / Э. О. Асанов, И. А. Дыба, Е. Д. Осьмак, Л. Г. Полягушко. *Український пульмонологічний журнал*. 2016. № 3. С. 35-38. URL : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upi/16/pdf16-3/35.pdf>
- Physiotherapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Dimitrova et al. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2017. Vol. 5. Issue 6. P. 720-723. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.176>
- Сычева М. Г. Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах. *Пульмонология*. 2018. Т. 28. № 1. С. 110-117. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-110-117>
- Supervised exercise training improves endothelial function in COPD patients: a method to reduce cardiovascular risk? / C. Merlo et al. *ERJ Open Research*. 2020. Vol. 6. Issue 2. P. 00304-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00304-2019>

[17] Pulmonary rehabilitation, physical activity and aortic stiffness in COPD / Y. S. Aldabayan et al. *Respiratory Research*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 166. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1135-6>

[18] Аляви А. Л., Рахимова Д. А., Сабиржанова З. Т. Ранняя диагностика и адекватное лечение больных с легочным сердцем. *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 27-32.

[19] Chukhraiev N. et al. Singlet-oxygen therapy / eds. N. Chukhraiev, A. Vladimirov, W. Zukow. Kyiv : Radom, 2018. 124 p. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1161333>

[20] Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease / O. F. Barak et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 16929. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17249-6>

[21] Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. П. Карпухина, А. В. Попов. *Пульмонология*. 2019. Т. 29. № 1. С. 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>

[22] Mehani S. Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Physical Therapy Science*. 2017. Vol. 29. Issue 9. P. 1527-1533. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1527>

[23] Low-level laser therapy in chronic obstructive lung disease / M. A. Sayed, R. M. El-Sherif, A. R. Mohamed, A. A. El-Sherif. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2018. Vol. 12. Issue 3. P. 317-322. <https://doi.org/10.4103/ejb.ejb.110.17>

[24] Федоров С. М. Сучасні погляди на магнітолазерну і фотоманітну терапію та їх застосування в неврологічній практиці. *Фотобіологія та фотомедицина*. 2016. Т. 12. № 1-2. С. 38-50.

[25] Low-intensity physical factors in the treatment of and medical rehabilitation of patients with type 2 diabetes and their effects on lipid metabolism / I. Samosiuk, E. Chukhraeva, N. Samosiuk, W. Zukow. *Journal of Health Science*. 2012. Vol. 2. P. 27-37. URL : <https://www.semanticscholar.org/paper/Low-intensity-physical-factors-in-the-treatment-of-Samosiuk-Chukhraeva/afdc65313cb3a4a4878c52e756b84034c436f47#paper-header>

[26] Победенная Л. П., Чумак Ю. Ю. Механизмы регуляции бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 2. С. 67-71.

[27] Физиобальнеотерапия в профилактике погодообусловленных обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А. И. Уянаева и др. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015. Т. 92. № 6. С. 17-22. <https://doi.org/10.17116/kurort2015617-22>

[28] Лемко О. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування принципів галоаерозольтерапії та імунореабілітації у відновлювальному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.27 / Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І. М. Сеченова. Ялта, 2011. 48 с.

[29] Габор М. Л., Лемко О. І. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокиновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Український медичний альманах*. 2010. Т. 13. № 3. С. 40-42.

[30] Галоаерозольтерапія при хронічному обструктивному захворюванні легень: особливості лікувального впливу / О. І. Лемко, Д. В. Решетар, Н. В. Вантюх, І. І. Копинець. *Астма та алергія*. 2018. № 2. С. 34-36.

[31] Лемко О. І., Вантюх Н. В. Вплив галоаерозольтерапії на клітинний імунітет та процеси апоптозу лімфоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2010. № 3. С. 7-10.

[32] Бичкова Н. Г., Бичкова С. А. Імунний статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із хронічною хворобою нирок та метаболічними розладами. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. № 1. С. 8-13.

[33] Лемко О. І., Вантюх Н. В. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. *Частина II. Український терапевтичний журнал*. 2017. № 3. С. 71-77.

[34] Малярська Н. В., Калініченко М. А. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2017. № 1. С. 38-41.

[35] Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in Ginkgo biloba for the treatment of pulmonary disease / Z. Tao et al. *Food & Function*. 2019. Vol. 10. Issue 4. P. 2209-2220. <https://doi.org/10.1039/c8fo02506a>

[36] Ginkgo leaf extract and dipyrdamole injection for chronic cor pulmonale: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials / J. Qiu et al. *Bioscience Reports*. 2020. Vol. 40. Issue 3. P. BSR20200099. <https://doi.org/10.1042/BSR20200099>

## References

[1] Wouters, E., & Franssen, F. M. (2019). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Shifting the Paradigm to the Vasculature. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(3), 258-259. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1542ED>

[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2020). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 REPORT. GOLD COPD*. <https://goldcopd.org/gold-reports/>

[3] Karoli, N. A., & Rebrov, A. P. (2019). Markery disfunktsii endotelija u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh i ishemiicheskoi boleznyu serdtsa [Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease]. *Terapevticheskii arkhiv*, 91(3), 22-26. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000061> [in Russian].

[4] Ni, L., & Dong, C. (2018). Roles of Myeloid and Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 1431. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431>

[5] Szucs, B., Szucs, C., Petrekani, M., & Varga, J. T. (2019). Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), Article 4329. <https://doi.org/10.3390/ijms20184329>

[6] Lemko, O. I., & Vantukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen (Chastyna I). [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (Chapter I)]. *Ukrainskyi terapevtichnyi zhurnal*, (2), 91-97. [in Ukrainian].

[7] Vaes, A. W., Spruijt, M. A., Theunis, J., Goswami, N., Vanfleteren, L. E., Franssen, F., Wouters, E., & De Boever, P. (2017). Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 11(12), 1021-1031. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1389277>

[8] Ambrosino, P., Lupoli, R., Iervolino, S., De Felice, A., Pappone, N., Storino, A., & Di Minno, M. (2017). Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 12(6), 877-885. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1690-0>

[9] Budnevskiy, A. V., Chernov, A. V., Isaeva, Ya. V., & Malyshe, E. Yu. (2015). Klinicheskaya effektivnost' primeneniya kompleksnoi programy legochnoi reabilitatsii u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh v sochetanii s metabolicheskim sindromom [Clinical efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome]. *Pul'monologiya*, 25(4), 447-455. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455> [in Russian].

[10] Polverino, F., Celli, B. R., & Owen, C. A. (2018). COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*, 8(1), Article 2045894018758528. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>

[11] Vatutin, N. T., & Smirnova, A. S. (2016). Komorbidnost' KhOBL i serdечно-sosudistoi patologii: osobennosti lecheniya [Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Pul'monologiya*, 26(3), 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371> [in Russian].

[12] Rodriguez-Miguel, P., Gregg, J., Seigler, N., Bass, L., Thomas, J., Pollock, J. S., Sullivan, J. C., Dillard, T. A., & Harris, R. A. (2018). Acute tetrahydrobiopterin improves endothelial function in patients with COPD. *Chest*, 154(3), 597-606. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.028>

[13] Asanov, E. O., Dyba, I. A., Osmak, E. D., & Polyagushko, L. G. (2016). Ventilatsiya legkikh i legochnyi gazoobmen u bol'nykh pozhilogo vuzrasta s KhOZL: vliyaniye gipoksicheskikh trenirovok [Ventilation and pulmonary gas exchange in elderly patients with COPD: influence of hypoxic training]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (3), 35-38. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-3/35.pdf> [in Russian].

[14] Dimitrova, A., Izov, N., Maznev, I., Vasileva, D., & Nikolova, M. (2017). Physiotherapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(6), 720-723. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.176>

[15] Sycheva, M. G. (2018). Fizicheskaya reabilitatsiya bol'nykh khronicheskimi respiratornymi zabolevaniyami: optimal'naya organizatsiya pri ogranichennykh resursakh [Physical rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases: the optimal organization under limited resources]. *Pul'monologiya*, 28(1), 110-117. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-110-117> [in Russian].

[16] Merlo, C., Bernardi, E., Bellotti, F., Pomidori, L., & Cogo, A. (2020). Supervised exercise training improves endothelial function in COPD patients: a method to reduce cardiovascular risk? *ERJ Open Research*, 6(2), Article 00304-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00304-2019>

[17] Aldabayan, Y. S., Ridsdale, H. A., Alrajeh, A. M., Aldahair, A. M., Lemson, A., Alqahtani, J. S., Brown, J. S., & Hurst, J. R. (2019). Pul-

- monary rehabilitation, physical activity and aortic stiffness in COPD. *Respiratory Research*, 20(1), Article 166. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1135-6>
- [18] Alyavi, A. L., Rahimova, D. A., & Sabirzhanova, Z. T. (2017). Rannaya diagnostika i adekvatnoe lechenie bol'nykh s legochnym serssem [Early diagnosis and adequate treatment of patients with cor pulmonale]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (1), 27-32. [in Russian].
- [19] Chukhraiev, N., Chukhraieva, E., Gun'ko, M., Kurik, L., Lomeiko, S., Marushko, Y., Samosyuk, N., Tkalina, A., Vladimirov, A., Unichenko, A., Zavorotnaya, R., & Zukow, W. (2018). *Singleoxygen therapy* (N. Chukhraiev, A. Vladimirov, W. Zukow, Eds.). Radom. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1161333>
- [20] Barak, O. F., Mladinov, S., Hoiland, R. L., Tremblay, J. C., Thom, S. R., Yang, M., Mijackica, T., & Dujic, Z. (2017). Disturbed blood flow worsens endothelial dysfunction in moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific Reports*, 7(1), Article 16929. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17249-6>
- [21] Nikitin, V. A., Vasil'eva, L. V., Karpukhina, E. P., & Popov, A. V. (2019). Otsenka effektivnosti lazerno-ul'trazvukovoi terapii v kompleksnom lechenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh s soputstvuyushchei arterial'noi gipertenziei [Efficacy of laser and ultrasonic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity]. *Pul'monologiya*, 29(1), 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51> [in Russian].
- [22] Mehani, S. (2017). Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Physical Therapy Science*, 29(9), 1527-1533. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1527>
- [23] Sayed, M. A., El-Sherif, R. M., Mohamed, A. R., & El-Sherif, A. A. (2018). Low-level laser therapy in chronic obstructive lung disease. *Egyptian Journal of Bronchology*, 12(3), 317-322. [https://doi.org/10.4103/ejb.ejb\\_110\\_17](https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_110_17)
- [24] Fiodorov, S. M. (2016). Suchasni pohliady na mahnitolazernu i fotomahnitnu terapiiu ta yikh zastosuvannia v nevrolohichnii praktitsii [The modern concept of magnetic-laser and photomagnetic therapy and its use in neurological practice]. *Fotobiologia ta fotomedycyna*, 12(1-2), 38-50. [in Ukrainian].
- [25] Samosiuk, I., Chukhraeva, E., Samosiuk, N., & Zukow, W. (2012). Low-intensity physical factors in the treatment of and medical rehabilitation of patients with type 2 diabetes and their effects on lipid metabolism. *Journal of Health Science*, 2, 27-37. <https://www.semanticscholar.org/paper/Low-intensity-physical-factors-in-the-treatment-of-Samosiuk-Chukhraeva/afd6cd5313cb3a4a4878c52e756b84034c436f47#paper-header>
- [26] Pobedennaya, L. P., & Chumak, Yu. Yu. (2012). Mekhanizmy regulyatsii bronkhial'noi prokhodimosti u bol'nykh bronkhial'noi astmoi [Mechanisms of bronchial patency regulation in patients with bronchial asthma]. *Ukrainskyi pulmonohichnyi zhurnal*, (2), 67-71. [in Russian].
- [27] Uyanaeva, A. I., Airapetova, N. S., Badalov, N. G., Tupitsina, Yu. Yu., L'vova, N. V., Nitchenko, O. V., Uyanaeva, M. A., & Ksenofontova, I. V. (2015). Fiziobal'neoterapiya v profilaktike pogodoobuslovlennykh obostrenii u bol'nykh s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkikh [The role of physiotherapy in the prevention of weather-dependent exacerbations in the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*, 92(6), 17-22. <https://doi.org/10.17116/kurort2015617-22> [in Russian].
- [28] Lemko, O. I. (2011). *Kliniko-patohenychno obruntuvannia pryntsyvip haloaerolterapii ta imunoreabilitatsii u vidhovliuvalnomu likuvanni khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen*. (Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk). [Clinical-pathogenic substantiation of haloaeroltherapy and immunorehabilitation principles in the rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease patients]. (Extended abstract of doctoral thesis). Yalta. [in Ukrainian].
- [29] Gabor, M. L., & Lemko, O. I. (2010). Stan antyoksydantnoho zakhystu, protsesy perekysnoho oksylennia lipidiv ta tsytokinovy status u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen [Antioxidant defense, lipids' peroxidation and cytokin status at patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 13(3), 40-42. [in Ukrainian].
- [30] Lemko, O. I., Reshetar, D. V., Vantiukh, N. V., & Kopynets, I. I. (2018). Haloaerolterapiya pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen: osoblyvosti likuvalnoho vplyvu [Haloaeroltherapy in chronic obstructive pulmonary disease: the features of therapeutic effect]. *Astma ta alerhiia*, (2), 34-36. [in Ukrainian].
- [31] Lemko, O. I., & Vantiukh, N. V. (2010). Vplyv haloaerolterapii na klitynni imunitet ta protsesy apoptozu limfotsytiv u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen [The influence of haloaeroltherapy on cellular immunity and lymphocyte apoptosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medychna reabilitatsiia, kurortolohiia, fizioterapiia*, (3), 7-10. [in Ukrainian].
- [32] Bychkova, N. G., & Bychkova, S. A. (2015). Imunnyi status khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen, poiednane iz khronich-
- noiu khvoroboiu nyrok ta metabolichnymy rozladamy [Immune status of patients with chronic obstructive pulmonary disease, accompanied with chronic kidney disease and metabolic disturbances]. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu*, (1), 8-13. [in Ukrainian].
- [33] Lemko, O. I., & Vantiukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen. Chastyna II [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Chapter II]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (3), 71-77. [in Ukrainian].
- [34] Malyarska, N. V., & Kainichenko, M. A. (2017). Endotelialna dysfunktsiia yak universalnyi predyktor rozvytku sertsevo-sudynnoi patolohii ta mozhyvosti yii korektsii v praktitsii simeinoho likaria [Endothelial dysfunction as a universal predictor of cardiovascular disease and the possibility of its correction in the family doctor's practice]. *Liky Ukrainy*, (1), 38-41. [in Ukrainian].
- [35] Tao, Z., Jin, W., Ao, M., Zhai, S., Xu, H., & Yu, L. (2019). Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in Ginkgo biloba for the treatment of pulmonary diseases. *Food & Function*, 10(4), 2209-2220. <https://doi.org/10.1039/c8fo02506a>
- [36] Qiu, J., Guo, Y., Xu, X., Yue, H., & Yang, Y. (2020). Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection for chronic cor pulmonale: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Bioscience Reports*, 40(3), Article BSR20200099. <https://doi.org/10.1042/BSR20200099>

## Пантотенат кіназа-асоційована нейродегенерація (хвороба Галлервордена–Шпатца): клінічні аспекти, діагностика, лікування (огляд літератури та власні дані)

Ю. Г. Антипкін<sup>1</sup>, Л. Г. Кирилова<sup>1</sup>, О. О. Мірошников<sup>1</sup>, О. О. Юзва<sup>1</sup>,  
Л. Ю. Сілаєва<sup>1</sup>, О. В. Берегела<sup>1</sup>, Л. А. Мироняк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ,

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»

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 відомості сучасної фахової літератури щодо етіології, патогенезу, підходів до діагностики та лікування рідкісного орфанного захворювання – пантотенат кіназа-асоційованої нейродегенерації та описати клінічний випадок цього захворювання.

Пантотенат кіназа-асоційована нейродегенерація (PKAN) – рідкісний спадковий аутосомно-рецесивний розлад, що викликаний мутаціями в гені PANK2, розташованому в хромосомному локусі 20p13-p12.3.

Наведено огляд наукової літератури та власний випадок встановлення діагнозу та лікування 8-річної дівчинки із пантотенат кіназа-асоційованою нейродегенерацією, котра мала ураження рухових функцій, що прогресувало.

Серед домінуючих клінічних проявів визначають екстрапірамідний руховий розлад, що наростає, або так звана «дистонічна буря», яка може варіювати від тяжкого сенсомоторного рухового дефіциту в немовлят і дітей раннього віку до легкого паркінсонізму в дорослих. Особливої уваги заслуговують МРТ-ознаки, а саме специфічні зміни в T2-зваженому режимі, що виявляє типові ділянки гіперінтенсивного сигналу в білих кулях, що оточені каймою гіпоінтенсивного сигналу («око тигра»). Саме дані нейровізуалізації з високою імовірністю дають підстави припустити правильний діагноз, скоротивши час і витрати на додаткові обстеження.

Патогенетичне лікування цього захворювання відсутнє. Описані основні напрями доступної симптоматичної медикаментозної терапії. Нині здійснюють клінічні випробування препаратів із групи детоксикаційних засобів, що знижують рівень заліза в організмі (хелатування), та хірургічних методів лікування.

**Висновки.** Наведене клінічне спостереження підтверджує складність діагностичного пошуку при орфанних захворюваннях нервової системи. У діагностиці пантотенат кіназа-асоційованої нейродегенерації ключове місце належить даним нейровізуалізації та молекулярно-генетичного обстеження.

### Ключові слова:

пантотенат кіназа-асоційована нейродегенерація, головний мозок, хвороба Галлервордена–Шпатца, нейродегенерація з накопиченням заліза в мозку.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 715-722

\*E-mail: ipag@amnu.gov.ua

## Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallerworden–Spatze disease): clinical aspects, diagnosis, treatment (literature review and own data)

Yu. H. Antypkin, L. H. Kyrylova, O. O. Miroshnykov, O. O. Yuzva,  
L.Yu. Silaieva, O. V. Berehela, L. A. Myroniak

**Aim.** To analyze current data of scientific literature on the etiology, pathogenesis, approaches to the diagnosis and treatment of rare orphan disease – pantothenate kinase-associated neurodegeneration and to describe the clinical case of this disease.

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) is a rare inherited autosomal recessive disorder caused by mutations in the PANK2 gene, which is located at the chromosomal locus: 20p13-p12.3.

The article presents a literature review and a case report of the diagnosis and treatment of 8-year-old girl with pantothenate kinase-associated neurodegeneration who suffered from progressive motor impairment.

Among the dominant clinical manifestations is a growing extrapyramidal motor disorder, the so-called “dystonic storm”, which can range from severe sensorimotor motor deficits in infants and young children to mild parkinsonism in adults. MRI signs in the form of specific changes in the T2-weighted mode, which detects typical areas of hyperintensive signal in globus pallidus, surrounded by a border of hypointensive signal (“tiger’s eye”) are particular important. Neuroimaging data most likely make possible to suspect a correct diagnosis, reducing the time and cost of additional examinations.

There is no pathogenetic treatment of this disease now. The main directions of currently available symptomatic drug therapy are described. Clinical trials of detoxifying drugs that reduce iron levels in the body (chelation) and surgical treatments are currently underway.

**Conclusions.** The presented clinical observation once again confirms the complexity of the diagnostic search for orphan diseases of the nervous system. A key place in the diagnosis of pantothenate kinase-associated neurodegeneration belongs to the neuroimaging methods and molecular genetic testing data.

### Key words:

pantothenate kinase-associated neurodegeneration, brain, Hallervorden–Spatz disease, neurodegeneration with brain iron accumulation.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 715-722

**Ключевые слова:**

пантотенат киназа-ассоциированная нейродегенерация, болезнь Галлервордена–Шпатца, головной мозг, нейродегенерации с накоплением железа в мозге.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 715-722

## Пантотенат киназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена–Шпатца): клинические аспекты, диагностика, лечение (обзор литературы и собственные данные)

Ю. Г. Антипкин, Л. Г. Кириллова, А. А. Мирошников, А. А. Юзва, Л. Ю. Силаева, О. В. Берегела, Л. А. Мироняк

**Цель работы** – проанализировать данные современной научной литературы по этиологии, патогенезу, подходах к диагностике и лечению редкого орфанного заболевания – пантотенат киназа-ассоциированной нейродегенерации и описать клинический случай этого заболевания.

Пантотенат киназа-ассоциированная нейродегенерация (PKAN) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное расстройство, вызванное мутациями в гене PANK2, который расположен в хромосомном локусе 20p13-p12.3. Представлен обзор научной литературы и собственный случай постановки диагноза и лечения 8-летней девочки с пантотенат киназа-ассоциированной нейродегенерацией, страдавшей прогрессирующим поражением двигательных функций.

Среди доминантных клинических проявлений заболевания – нарастающее экстрапирамидное двигательное расстройство, или так называемая «дистоническая буря», которая может варьировать от тяжёлого сенсомоторного двигательного дефицита у новорожденных и детей раннего возраста до легкого паркинсонизма у взрослых. Особого внимания заслуживают МРТ-признаки, а именно специфические изменения в T2-взвешенном режиме, который показывает типичные участки гиперинтенсивного сигнала в бледных шарах, окружённые каймой гипоинтенсивного сигнала («глаз тигра»). Именно данные нейровизуализации с большой вероятностью позволяют предположить правильный диагноз, сократив время и затраты на проведение дополнительных обследований. Патогенетического лечения этого заболевания нет. Описаны основные направления доступной симптоматической медикаментозной терапии. Сегодня проводят клинические испытания препаратов из группы детоксицирующих средств, снижающих уровень железа в организме (хелатирование), и хирургических методов лечения.

**Выводы.** Представленное клиническое наблюдение подтверждает сложность диагностического поиска при орфанных заболеваниях нервной системы. В диагностике пантотенат киназа-ассоциированной нейродегенерации ключевое место принадлежит данным нейровизуализации и молекулярно-генетического обследования.

Хвороби накопичення вже давно зайняли свою нішу у структурі спадкової патології нервової системи в дітей. Завдяки розвитку та збільшенню доступності методів нейровізуалізації та генетичної діагностики час до встановлення правильного діагнозу в багатьох випадках істотно скоротився. Але деякі спеціалісти надмірно покладаються на додаткові методи обстеження, забуваючи, що неврологічний огляд пацієнта та детальний збір анамнезу здебільшого дають змогу припустити правильний попередній діагноз. У випадку спадково-дегенеративних захворювань точна та швидка діагностика особливо важлива, оскільки дає змогу призначити терапію та уповільнити прогресування хвороби. Для деяких хвороб цієї групи доступна замісна чи патогенетична терапія, але здебільшого лікарі мають змогу застосувати тільки симптоматичну або паліативну допомогу [1].

Чимала група спадково-дегенеративних захворювань – нейродегенерації з накопиченням заліза в мозку (neurodegeneration with brain iron accumulation – NBIA). Це гетерогенна група спадкових розладів, що характеризуються екстрапірамідними розладами рухів та аномальним накопиченням заліза у глибоких базальних ядрах мозку (частіше у блідій кулі та чорній субстанції). Клінічні прояви розладів цієї групи включають прогресування дистонії та дизартрії, спастичність, паркінсонізм, нейропсихічні розлади, зниження когнітивних функцій, атрофію зорових нервів або дегенерацію сітківки. Частим проявом є також загальна атрофія мозку та мозочка. Чітких даних про поширення цієї рідкісної патології немає. Приблизні цифри варіюють у різних джерелах і становлять менше ніж 1/1000000 [2,3].

Нині відомі понад 12 підтипів NBIA, але найпоширенішою та найважливішою у практичному аспекті є пантотенат киназа-асоційована нейродегенерація (PKAN) [3,5]. Кожна нозологічна форма NBIA пов'язана з окремою

мутацією, має власні особливості клінічної картини, але екстрапірамідні рухові розлади залишаються провідною ознакою захворювань цієї групи.

Раніше ця група захворювань мала назву «хвороба Галлервордена–Шпатца» на честь двох німецьких патологів, які вперше описали екстрапірамідний розлад, що прогресує та пов'язаний із патологічним накопиченням заліза у блідій кулі та чорній субстанції. У 2003 р. запропонований термін NBIA, щоб відокремитися від пам'яті про злочини, вчинені нацистськими вченими під час Другої світової війни [4,5]. Відомо, що Юліус Галлерворден брав участь у нацистській програмі «евтаназії» T-4, яка здійснювалася в Науково-дослідному інституті психіатрії в Мюнхені. Програма умертвіння «T-4» («Акція Тіргартенштрассе 4») – офіційна назва еugenічної програми німецьких нацистів зі стерилізації, а надалі й фізичного знищення осіб із психічними розладами, інтелектуальним дефіцитом і спадковими захворюваннями. В інституті в Мюнхені Юліус Галлерворден, використовуючи препарати головного мозку жертв програми T-4, вивчав причини атрофії мозочка, розсіяного склерозу, хореї Гантінгтона. Також Галлерворден особисто був присутній при знищенні деяких жертв і самостійно вилучав головний мозок після «евтаназії».

Нейродегенерацію з відкладенням заліза в мозку Юліус Галлерворден і Уго Шпатц уперше описали у 1922 р. На відкриття нового нейродегенеративного захворювання їх наштовхнув випадок родини, в якій відразу в п'ятьох сестер виявилися ознаки деменції та дизартрії. Після смерті сестер під час розтинів патологи виявили коричневі плями в блідій кулі та чорній субстанції. Цими загадковими плямами виявилися відкладення заліза.

У 2001 р. відкрито перший ген NBIA. Цей ген викликає найпоширенішу форму NBIA – пантотенат киназа-



асоційовану нейродегенерацію (PKAN). У 2006 р. описано мутації гена фосфоліпази А2 (PLA2G6), що викликають PLA2G6-асоційовану нейродегенерацію, або PLAN. До PLA2G6-асоційованих розладів належить також дитяча нейроаксональна дистрофія (INAD) й атипова нейроаксональна дистрофія (NAD). У 2011 р. відкрито ген C19orf12, мутації в якому відповідальні за нейродегенерацію, пов'язану з білком мембран мітохондрій (MPAN). У 2012 р. описано нейродегенерацію, пов'язану з білком-пропелером (BPAN), що спричиняється мутациями гена WDR45, розташованого у Х-хромосомі [3].

У цій публікації увага сфокусована на одній із найпоширеніших форм NBIA – пантотенат кіназа-асоційованій нейродегенерації (PKAN).

## Мета роботи

Проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо етіології, патогенезу, підходів до діагностики та лікування рідкісного орфанного захворювання – пантотенат кіназа-асоційованій нейродегенерації та описати клінічний випадок цього захворювання.

**Етіологія та патогенез.** Пантотенат кіназа-асоційована нейродегенерація – спадковий аутосомно-рецесивний розлад, що викликаний мутациями в гені PANK2. Ген розташований у хромосомному локусі 20p13-p12.3. Мутації можуть виявлятися в усіх 7 екзонах гена. Нині описали майже 130 видів мутацій, переважають міссенс- та нонсенс-мутації. Виявили також маленькі та великі делеції, дуплікації, мутації сайтів сплайсингу. Зазвичай вони успадковуються аутосомно-рецесивним шляхом, але у фаховій літературі наведені також випадки набутих мутацій [4,6].

Мутації гена PANK2 призводять до дефіциту ферменту пантотенат-кінази, що викликає порушення фосфорилування вітаміну В5 (пантотенату), необхідного для виробництва кофферменту А у клітинах. Продукт фосфорилування пантотенату з'єднується з цистеїном. Як наслідок дефіциту пантотенат-кінази відбувається накопичення цистеїну та цистеїн-умісних сполук у базальних гангліях. Це спричиняє хелатування заліза у блідих кулях та інших базальних гангліях, у здорових осіб його вміст у цих структурах у нормі підвищений. Відбувається швидке самоокиснення цистеїну за наявності заліза з наступним продукуванням вільних радикалів і розвитком дисфункції мітохондрій, погіршенням вироблення енергії, порушенням біосинтезу та заміщенням фосфоліпідів у клітинних мембранах, виявляють підвищений окислювальний стрес. Унаслідок цих процесів відбувається зменшення розмірів цих ядер і генералізована атрофія паренхіми мозку на пізніх стадіях захворювання [4,5].

Під час мікроскопічного дослідження мозку пацієнтів, які померли від PKAN, виявляють виражену нейроаксональну та мелінову дегенерацію. Убіквітинновані сфероїди (набряклі аксони з вакуолізованою цитоплазмою, інактивованою прикріпленням убиквітину) найчастіше визначають у паллідонігральній системі та корі головного мозку. Гістологічне дослідження показує накопичення залізовмісних пігментів, передусім нейромеланіну та цероїдного ліпофусцину в білій кулі та чорній субстанції [7].

**Клінічна картина.** Для всієї групи нейродегенерацій із накопиченням заліза в мозку характерна домінуюча

клінічна ознака – екстрапірамідний руховий розлад, що наростає, або так звана «дистонічна буря», яка може варіювати від важкого сенсомоторного рухового дефіциту в немовлят і дітей раннього віку до легкого паркінсонізму в дорослих.

Розрізняють ранню пантотенат кіназа-асоційовану нейродегенерацію, «класичну», яка швидко прогресує, та «атипову», що прогресує повільніше та має пізній початок [9].

Початок у перші два десятиліття життя характерний для класичної форми PKAN. Зазвичай перші прояви в дітей спостерігають до 6 років як зміни ходи з частими падіннями, що іноді супроводжуються легкою затримкою розвитку до початку захворювання. Надалі відбувається швидке прогресування симптомів: паркінсонізм, дистонія, когнітивний дефіцит або деменція, дизартрія, спастичність, атрофія зорових нервів і пігментна ретинопатія.

У разі атипової форми початок захворювання пізніший, ніж при класичній, його можуть вчасно не розпізнавати в дорослих. Прогресування захворювання повільніше. Провідні симптоми в дебюті – порушення мовлення (заїкання, дисфонія) або нейропсихіатричні порушення (обсесивно-компульсивний або тикозний розлад, депресія та шизофреноподібні психози).

Прогресування клінічних ознак при класичній формі призводить до втрати самостійного пересування протягом 5–10 років від дебюту; при атиповій формі – через 20–40 років від початку захворювання. Клінічна картина пантотенат кіназа-асоційованої нейродегенерації має низку особливостей [4,5,8]:

1. Прояви екстрапірамідної дисфункції, що включають одне або кілька неврологічних порушень: дистонія, ригідність, хореоатетоз, паркінсонізм. Дистонічного ураження здебільшого зазнають нижні кінцівки, часто ураження несиметричне, незважаючи на одночасне двобічне ураження мозкових структур;

2. При спробі підняти пацієнта з'являється виражений опістотонус, що є важливою діагностичною ознакою;

3. Ураження кортикоспінальних трактів, що проявляється спастичністю, гіперрефлексією, наявністю патологічних рефлексів і клонусів кінцівок;

4. Пігментна ретинопатія та/або атрофія зорового нерва. Пігментну дегенерацію сітківки визначають у 2/3 пацієнтів із класичним PKAN. Ретинопатія виникає на початку захворювання, хоча її часто не розпізнають до електроретинограми (ЕРГ) і тестування полів зору. Дегенерація сітківки має перебіг із появою нікталоїї (нічної сліпоти), що супроводжується прогресивною втратою периферичних полів зору, а іноді й кінцевою сліпотою. В осіб із нормальними результатами офтальмологічного обстеження на час встановлення діагнозу ретинопатія зазвичай надалі не розвивається. Офтальмологічні прояви можуть включати порушення конвергенції, сакадичні рухи очей, зокрема вертикальні гіперметричні сакади та квадратні осциляції (square wave jerks);

5. Когнітивні порушення – частина симптомокомплексу PKAN, але тестуванню когнітивних функцій заважають тяжкі рухові та мовленнєві порушення. Тому для визначення когнітивного дефіциту в осіб із цією мутацією необхідне використання спеціальних шкал, а також консультація та тестування у спеціаліста – дитячого психолога;

6. Епілептичні напади не є типовим явищем при РКАН і трапляються рідко.

**Діагностика.** Діагноз РКАН можна припустити в дітей з ураженням екстрапірамідної системи, що прогресує, в поєднанні з когнітивними порушеннями та розладами зору.

Підтвердження діагнозу можливе за допомогою магнітно-резонансної томографії в T2-зваженому режимі, яка виявляє типові ділянки гіперінтенсивного сигналу в блідих кулях, що оточені каймою гіпоінтенсивного сигналу («око тигра»). Режим T2W показує гіпоінтенсивність сигналу в ділянках відкладення заліза – передусім у блідій кулі, *parafascicular* чорної субстанції та червоних ядрах [10].

Здійснення МР-спектроскопії може бути корисним у комплексному обстеженні, виявляє зниження піка NAA внаслідок втрати нейронів із можливим підвищенням піка міоїнозитулу [4].

Остаточне підтвердження діагнозу відбувається з допомогою молекулярно-генетичного дослідження. Підходи до молекулярно-генетичного тестування можуть включати обстеження одного гена PANK2, використання мультигенної панелі та більш комплексні екзомне або геномне тестування. Таке тестування може встановити діагноз, який раніше не розглядали (наприклад, мутація іншого гена або генів, що призводить до подібної клінічної картини). Ідентифікація патогенного варіанта гена PANK2 у гомозиготному стані остаточно підтверджує діагноз РКАН [4,5,8].

Перспективним є метод дослідження шкірних фіброblastів, що отримані від пацієнтів із РКАН. Метод може виявляти основні патологічні зміни, як-от внутрішньоклітинне накопичення заліза, що супроводжується появою великої кількості гранул ліпофусцину, дисфункцією мітохондрій і вираженим збільшенням маркерів оксидантного стресу [4].

Антенатальну діагностику здійснюють на 10–13 тижні шляхом проб ворсин хоріона чи на 15–20 тижні шляхом амніоцентезу. На матеріалі, що одержали, виконують ДНК-тестування [4].

**Диференційну діагностику** здійснюють з іншими захворюваннями з групи нейродегенерацій із накопиченням заліза. Відмінність від інших захворювань цієї групи полягає у даних МРТ головного мозку. При інших дегенераціях із накопиченням заліза бліді кулі мають рівномірно гіпоінтенсивний сигнал на T2-зважених зображеннях, що свідчить про високий уміст заліза. Ця ознака відрізняється від «ока тигра» та не характерна для РКАН. Накопичення заліза в червоному ядрі та зубчатому ядрі спостерігають при нейроферитинопатії та ацерулоплазмінемії. Атрофія мозочка характерна здебільшого для нейродегенерації PLAN. Двобічна кальцифікація блідих куль, виявлена на КТ, властива РКАН і ВРАН [1–3].

Епілептичні напади, що рідко визначають при РКАН, трапляються при інших формах нейродегенерацій із накопиченням заліза.

Диференційну діагностику здійснюють і з іншими нейродегенеративними захворюваннями, що супроводжуються ураженням пірамідно-екстрапірамідного комплексу.

Хвороба Вільсона проявляється тремором, ригідністю та псевдобульбарними симптомами. Захворю-

вання має аутосомно-рецесивний тип наслідування. Огляд щільовою лампою дає змогу виявити кілька Кайзера–Флейшера в рогівці. МРТ показує характерні зміни – гіперінтенсивні вогнища уражень у базальних гангліях, таламусах і середньому мозку на T2-зважених зображеннях. Нормальний гіпоінтенсивний сигнал від червоних ядер і чорної субстанції оточений аномальним гіперінтенсивним сигналом від покритки середнього мозку, що формує типовий симптом «обличчя гігантської панди». Результати дослідження церулоплазміну та міді сироватки крові дають підстави підтвердити діагноз. Неврологічні розлади при хворобі Вільсона на ранніх етапах можна лікувати завдяки хелатуванню міді, тому важлива рання діагностика.

Ювенільну форму хвороби Гантінгтона також можна сплутати з РКАН. Пацієнти з цією формою нейродегенерації мають здебільшого акінетико-ригідний синдром (варіант Вестфала). Для захворювання характерний аутосомно-домінантний тип успадкування та наявність атрофії хвостатого ядра на МРТ.

Ювенільний нейрональний цероїдний ліпофусциноз – спадкове захворювання, що характеризується накопиченням цероїду й ліпофусцину в нейрональних та інших тканинах. Симптоми починаються в ранньому віці з утратою зору, пігментного ретиніту, деменції, ригідності та дистонії. На відміну від інфантильної та пізньої інфантильної форми захворювання, генералізовані тоніко-клонічні та міоклонічні напади трапляються рідко. Діагноз може бути встановлений на основі клінічної картини, електрофізіологічних змін і результатів біопсії шкіри. На електроретинограмі визначають зменшення амплітуди, а зорові та соматосенсорні викликані потенціали посилюються. Типові тільця-включення («відбитки пальців») легко ідентифікують в екринних потових залозах і лімфоцитах периферичної крові.

Хвороба Мачадо–Джозефа має аутосомно-домінантний тип успадкування та дебютує після 20 років. У клінічній картині переважає атаксія та інші прояви спіноцереблярної дисфункції. У деяких пацієнтів можуть бути прояви екстрапірамідних порушень, але виражена атаксія – основний диференційний симптом, що відрізняє хворобу Мачадо–Джозефа від РКАН.

Нейроакантоцитоз характеризується початком на 3–4 десятиріччя життя, вираженою дискінезією ротової порожнини, хореєю, дистонією та когнітивними порушеннями. Інші особливості включають самоушкодження (мимовільні прикушування язика, губ), периферичну невротію та епілептичні напади. Виявлення акантоцитів (еритроцитів із нерівним шипом на поверхні клітин) у мазку периферичної крові допомагає підтвердити діагноз.

**Лікування.** Специфічного лікування РКАН-захворювання немає, тому всі медичні втручання, що здійснюють пацієнтам, мають симптоматичний характер і спрямовані на запобігання прогресуванню уражень.

Тривалий час на базах різних лікувально-дослідницьких центрів здійснювали клінічні випробування препаратів із групи детоксикаційних засобів, що знижують рівень заліза в організмі (хелатування). У 2019 р. закінчилося клінічне випробування препарату деферипрон. У результаті зробили висновок про помірне уповільнення прогресування захворювання, хоча статистичний аналіз

даних не зміг довести його як значуще [11, 12]. Як побічний ефект у дітей часто виявляли анемію.

Медикаментозна терапія РКАН має кілька основних напрямів [11–13]:

1. Для зменшення проявів дистонії, ригідності м'язів і гіперкінезів призначають бромкриптин або леводопу і карбідопу, препарати бензодіазепінового ряду, інтратекальний або пероральний баклофен у помірних дозах;

2. Для полегшення гіпертонусу – внутрішньом'язове введення ботулінічного токсину;

3. Для лікування симптомів деменції – мемантин, риваксигмін, ронепезил;

4. Препарати, що можуть поліпшувати роботу мітохондрій і мають антиоксидантні властивості для зниження окисного стресу – вітамінні добавки (А, Е, групи В), коензим Q10, L-карнітин, холін, PQQ;

5. Протисудомну терапію обирають, зважаючи на тип і тривалість нападів, вона неспецифічна; найчастіше призначають вальпроати і бензодіазепіни;

6. Для усунення гіперсаливації – метскополаміну бромід.

Досі тривають дослідження та випробування щодо введення коферменту А та високих доз пантотенату (В5). Але переконливих даних, які давали б змогу застосовувати препарати у клінічній практиці, немає.

Ефективність цих методів може прямо залежати від рівня активності пантотенат-кінази чи повної її відсутності. Наявність низької, але значущої експресії PANK2, яку можна збільшити, дає змогу отримати істотну позитивну динаміку під час застосування замісної терапії. Але ця гіпотеза має бути підтверджена порівнянням ефекту пантотенату в культурах клітин і дослідженням пацієнтів у контрольованих клінічних випробуваннях.

Також були спроби корекції дистонічних розладів хірургічним шляхом, а саме виконанням палідотомії та таламотомії шляхом руйнування (абляції) блідих півкуль і таламусів. У частини пацієнтів виявили позитивну динаміку та зменшення симптомів. Однак протягом року більшість пацієнтів повертались до передопераційного рівня дистонії [14].

Міжнародне товариство з вивчення хвороби Паркінсона та рухових розладів у 2019 р. здійснило метааналіз, котрий забезпечує докази 4 рівня, що глибока стимуляція внутрішньої блідої кулі (GPi-DBS) при асоційованій із пантотенатом кіназою нейродегенерацією може покращити показники руху при дистонії за класичним та атипичним типом, показники інвалідності для атипичного типу протягом 1 року після операції [15, 16].

Ботулінічний токсин можна використовувати в пацієнтів, які мають локальне обмеження активних рухів. Наприклад, ін'єкції в м'язи обличчя можуть суттєво поліпшити мовлення та здатність до харчування [17].

**Прогноз.** Тяжкість перебігу та вираженість симптомів РКАН залежить від її стадії та форми. Чим раніше захворювання почало активно прогресувати, тим більша ймовірність розвитку симптомів, що призводять до повної інвалідності, та тим швидше вони розвиваються. Цей час становить у середньому 10–15 років при класичній та 20–40 при атипичній формах. Але у фаховій літературі описані випадки блискавичного перебігу з повною втратою рухів за 2–4 роки.

## Клінічний випадок

Наводимо приклад власного досвіду встановлення діагнозу та ведення дитини з пантотенат кіназа-асоційованою нейродегенерацією (РКАН).

У серпні 2020 р. у відділення вперше надійшла 8-річна дівчинка Д. зі скаргами матері на наявність рухових порушень, що прогресують (поступова втрата самостійної ходи, підвищення тонусу в кінцівках з їхньою деформацією, дистонічні випинання тулуба та кінцівок), регрес психомовленнєвого розвитку, наявність когнітивних і мовленнєвих розладів.

З анамнезу відомо: дитина народилася від другої вагітності, що мала перебіг на тлі загрози переривання у зв'язку з низьким розташуванням плаценти, перебуванням матері на збереженні на 4 і 6 міс. Пологи відбулися шляхом екстреного кесаревого розтину внаслідок лицьового передлежання. Закричала після фізичної стимуляції. Прикладена до грудей відразу. Маса тіла при народженні – 3200 г, зріст 52 см. За шкалою Апгар отримала 7/8 балів.

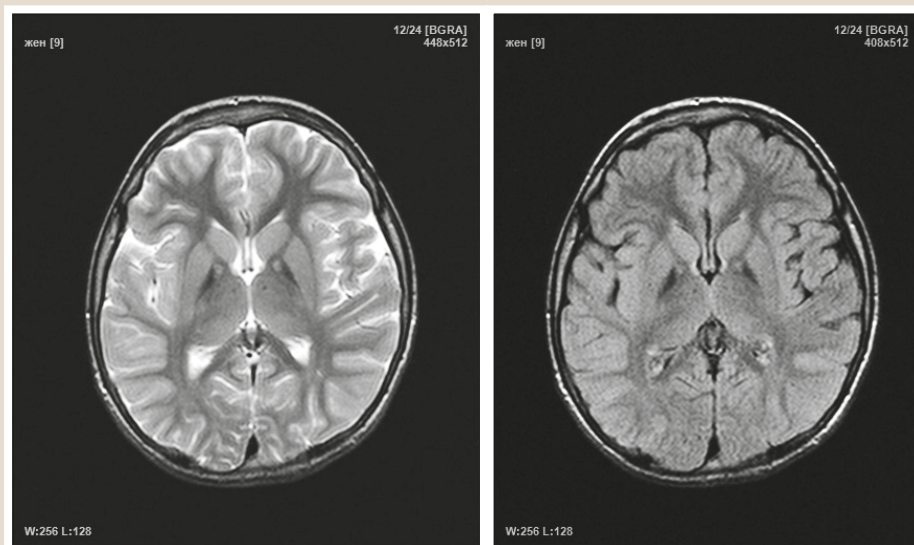
Ранній розвиток відбувався з затримкою. Самостійна хода з 1 року 6 місяців, супроводжувалась частими падіннями, тремором верхніх і нижніх кінцівок, поступово прогресували порушення ходи. У 2 роки зробили електронейроміографію. В підсумку виявили ознаки первинно демієлінізувальної сенсомоторної поліневропатії. З того часу дитина перебувала під спостереженням неврологів із приводу спадкової мотосенсорної невропатії Шарко–Марі. У віці 6 років утратила здатність до самостійної ходи. Паралельно відбувався поступовий регрес психомовленнєвого розвитку.

З 7 років почав активно наростати тонус за дистонічним типом, прогресували деформації кінцівок з утворенням численних контрактур. Дитині зробили МРТ головного мозку (2020 р.), що показало МР-ознаки зниження сигналу від блідих куль обох гемісфер як прояв метаболічної енцефалопатії, кісту шишкоподібної залози. Під час повторного обстеження за місцем проживання виключили хворобу Вільсона (рівень церулоплазміну у крові відповідав нормі).

Під час госпіталізації у відділення психоневрології ДУ «ПАГ НАМН» у неврологічному статусі загальний стан порушений унаслідок неврологічної симптоматики. Контакт доступна, реагує на звертання, говорить окремі слова, мовлення скандоване, дизартричне. Когнітивні функції знижені. Черепні нерви без відхилень. Поза дистонічна з екстензією тулуба та кінцівок, спостерігали виражені дистонічні атаки. Хода відсутня, не сідає та не сидить самостійно, не перевертається, не бере предмети в руки. Під час огляду зафіксували постійний атетоз і тремор пальців, кистей, дистонічні атаки, а також виражені контрактири ліктьових, кульшових, колінних, гомілковостопних суглобів. Виявили деформації кистей і стоп. Сухожилкові рефлексії з кінцівок не викликаються, симптом Бабінського двобічний. Розладів сечовипускання, мінінгеальних симптомів немає. У соматичному статусі дитини діагностований функціональний закріп і хронічний калостаз.

У клініці здійснили 30-хвилинну ЕЕГ, що не показала ознаки епілептичної активності, визначили дифузне уповільнення фонового ритму.

Дитину оглянув офтальмолог, патологічні зміни на очному дні не виявлені. Припустили захворювання з



**Рис. 1.** МРТ головного мозку дитини з пантотенат кіназа-асоційованою нейродегенерацією (РКАН). Помітні білатеральні ділянки гіперінтенсивного МР-сигналу на тлі зниження МР-сигналу від блідих куль (симптом «ока тигра»).

групи накопичення заліза. Для диференціальної діагностики результати МРТ головного мозку надані нейрорадіологу (доц. Л. А. Мироняк). На МР-зображеннях на тлі зниження МР-сигналу від блідих куль на T2WI, Flair білатерально, симетрично наявні округлі ділянки гіперінтенсивного МР-сигналу умовними діаметрами до 0,5 см, що нагадують «очі тигра» (рис. 1). На T1 WI в ділянці блідих куль виявили незначне підвищення МР-сигналу. Ділянки обмеження дифузії в головному мозку на час обстеження не визначили. Висновок: виявлені зміни у блідих кулях обабіч, імовірно, зумовлені нейродегенерацією (РКАН) у рамках хвороби Галлервордена–Шпатца.

Для підтвердження діагнозу дівчинці виконали молекулярно-генетичне дослідження методом NGS (панель «Метаболічні захворювання» (302 гени) в лабораторії «Invitae» (м. Сан-Франциско, США). У результаті обстеження виявлена мутація с.1561 G>A (p.G:y521Arg) у гомозиготному стані в гені PANK2. Дитина консультована генетиком у Центрі орфанних захворювань «Охматдит». Висновок: спадкове дегенеративне захворювання ЦНС, хвороба Галлервордена–Шпатца, аутосомно-рецесивний тип успадкування.

У клініці призначили лікування: наком (леводопа і карбідоба) 250 мг ½ табл. вранці до 3 місяців, баклофен, симбітер, дуфалак, масаж.

На повторному візиті (1 місяць після виписки) визначена позитивна динаміка: зникнення атетозу пальців кисті та незначне загального зменшення дистонічного тону, що, зі слів матері, особливо виражене після приймання баклофену. Враховуючи стан пацієнтки, зробили висновок про низьку ефективність терапії накомом зі скасуванням препарату та підвищенням дози баклофену до 20 мг на добу.

## Висновки

1. У попередніх публікаціях, що присвячені орфанним захворюванням, неодноразово наголошували, що лікар може діагностувати тільки ті з них, про які знає. У типових випадках із генералізованою дистонією,

спастичністю, порушеннями зору, регресом психомовленнєвого розвитку не так складно припустити пантотенат-кіназа асоційовану дегенерацію, якщо лікар обізнаний про це захворювання.

2. Ключовими під час обстеження є дані МРТ головного мозку, що дає змогу виявити симптом «ока тигра» на T2-зв'язаних зрізах як прояв білатерального ураження блідих куль. Остаточне підтвердження діагнозу відбувається за допомогою молекулярно-генетичних методів і полягає у виявленні мутацій у гені PANK2.

3. Загальні методи лікування хвороби РКАН передбачають антихолінергічні засоби, ботулінічний токсин, пероральний та інтратекальний баклофен, хірургічні процедури (глибока стимуляція мозку).

4. Є багато суперечностей щодо патогенезу та лікування цієї хвороби, і в останні роки здійснили дослідження щодо хвороби РКАН та інших подібних захворювань.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 13.01.2021

Прийнято до друку / Accepted: 27.01.2021

## Відомості про авторів:

Антипкін Ю. Г., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8018-4393](https://orcid.org/0000-0002-8018-4393)

Кирилова Л. Г., д-р мед. наук, науковий керівник відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9879-1132](https://orcid.org/0000-0002-9879-1132)

Мірошников О. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-7614-6335](https://orcid.org/0000-0002-7614-6335)

Юзва О. О., молодший науковий співробітник відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанными захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0918-4788](https://orcid.org/0000-0002-0918-4788)

Сілаєва Л. Ю., зав. відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанными захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Берегела О. В., лікар дитячий невролог відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанными захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Мироняк Л. А., канд. мед. наук, зав. МРТ-Референс центру, ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ.

#### Information about authors:

Antypkin Yu. H., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kurylova L. H., MD, PhD, DSc, Scientific Director of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Miroshnykov O. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Yuzva O. O., MD, Junior Researcher of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Silaieva L. Yu., MD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Berehela O. V., MD, Pediatric Neurologist of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Myroniak L. A., MD, PhD, Head of MRI Reference-centrum, SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

#### Сведения об авторах:

Антипкин Ю. Г., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Кириллова Л. Г., д-р мед. наук, научный руководитель отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Мирошников А. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Юзва А. А., младший научный сотрудник отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Сілаєва Л. Ю., зав. відділення психоневрології для дітей с перинатальною патологією та орфанными захворюваннями, ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академика Е. М. Лук'янової НАМН України», г. Київ.

Берегела О. В., врач детский невролог отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Мироняк Л. А., канд. мед. наук, зав. МРТ-Референс центром ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев.

#### Список літератури

- [1] Mastrangelo M. Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview. *Acta Neurologica Belgica*. 2019. Vol. 119. Issue 4. P. 511-521. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01160-0>
- [2] Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *Journal of Movement Disorders*. 2015. Vol. 8. Issue 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.14802/jmd.14034>
- [3] MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation / S. Lehericy, E. Roze, C. Goizet, F. Mochel. *Current Opinion in Neurology*. 2020. Vol. 33. Issue 4. P. 462-473. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000844>
- [4] Bokhari M., Zulfiqar H., Bokhari S. R. Hallervorden Spatz Disease. *StatPearls*. 2021. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/22494>
- [5] Clinical Heterogeneity of Atypical Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration in Koreans / J. H. Lee et al. *Journal of Movement Disorders*. 2016. Vol. 9. Issue 1. P. 20-27. <https://doi.org/10.14802/jmd.15058>
- [6] Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) / P. Hogarth et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017. Vol. 120. Issue 3. P. 278-287. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.004>
- [7] Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Clinical aspects, diagnosis and treatments / S. Razmeh et al. *Neurology International*. 2018. Vol. 10. Issue 1. P. 7516. <https://doi.org/10.4081/ni.2018.7516>
- [8] Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration / X. Chang et al. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2020. Vol. 26. Issue 7. P. 754-761. <https://doi.org/10.1111/cns.13294>
- [9] Clinical and genetic features of PKAN patients in a tertiary centre in Turkey / N. H. Akcakaya et al. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020. Vol. 154. P. 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.01.011>
- [10] Magnetic resonance imaging, susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping findings of pantothenate kinase-associated neurodegeneration / J. Zeng, W. Xing, W. Liao, X. Wang. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 59. P. 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.090>
- [11] Precision medicine in pantothenate kinase-associated neurodegeneration / M. Alvarez-Cordoba et al. *Neural Regeneration Research*. 2019. Vol. 14. Issue 7. P. 1177-1185. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251203>
- [12] Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study / T. Klopstock et al. *The Lancet. Neurology*. 2019. Vol. 18. Issue 7. P. 631-642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30142-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30142-5)
- [13] A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration / L. K. Sharma et al. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 4399. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06703-2>
- [14] Kumar R., Taneja N., Gandhi R. Anesthetic management of a case of neurodegeneration brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz disease). *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2018. Vol. 34. Issue 2. P. 278-279. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_103\\_16](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_103_16)
- [15] Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A meta-analysis / P. De Vloot et al. *Movement Disorders*. 2019. Vol. 34. Issue 2. P. 264-273. <https://doi.org/10.1002/mds.27563>
- [16] Deep brain stimulation as treatment for dystonic storm in pantothenate kinase-associated neurodegeneration syndrome: case report of a patient with homozygous C.628 2 T>G mutation of the PANK2 gene / B. Tanrikulu et al. *Acta Neurochirurgica*. 2015. Vol. 157. Issue 9. P. 1513-1517. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2514-5>
- [17] Стеценко Т. І., Коноплянко Т. В. Хвороба Галлєвортена-Шпатца. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і клініку у дітей та дорослих. *Современная педиатрия*. 2013. № 3. С. 147-150.

## References

- [1] Mastrangelo, M. (2019). Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview. *Acta Neurologica Belgica*, 119(4), 511-521. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01160-0>
- [2] Hogarth, P. (2015). Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *Journal of Movement Disorders*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.14802/jmd.14034>
- [3] Lehericy, S., Roze, E., Goizet, C., & Mochel, F. (2020). MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Current Opinion in Neurology*, 33(4), 462-473. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000844>
- [4] Bokhari, M., Zulfiqar, H., & Bokhari, S. R. (2021). *Hallervorden-Spatz Disease*. StatPearls. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/22494>
- [5] Lee, J. H., Park, J., Ryu, H. S., Park, H., Kim, Y. E., Hong, J. Y., Nam, S. O., Sung, Y. H., Lee, S. H., Lee, J. Y., Lee, M. J., Kim, T. H., Lyoo, C. H., Chung, S. J., Koh, S. B., Lee, P. H., Cho, J. W., Park, M. Y., Kim, Y. J., Sohn, Y. H., ... Lee, M. S. (2016). Clinical Heterogeneity of Atypical Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration in Koreans. *Journal of Movement Disorders*, 9(1), 20-27. <https://doi.org/10.14802/jmd.15058>
- [6] Hogarth, P., Kurian, M. A., Gregory, A., Csányi, B., Zagustin, T., Kmiec, T., Wood, P., Klucken, A., Scalise, N., Sofia, F., Klopstock, T., Zorzi, G., Nardocci, N., & Hayflick, S. J. (2017). Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). *Molecular Genetics and Metabolism*, 120(3), 278-287. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.004>
- [7] Razmeh, S., Habibi, A. H., Orooji, M., Alizadeh, E., Moradiankogh-dan, K., & Razmeh, B. (2018). Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Clinical aspects, diagnosis and treatments. *Neurology International*, 10(1), Article 7516. <https://doi.org/10.4081/ni.2018.7516>
- [8] Chang, X., Zhang, J., Jiang, Y., Wang, J., & Wu, Y. (2020). Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 26(7), 754-761. <https://doi.org/10.1111/cns.13294>
- [9] Akcakaya, N. H., Iseri, S. U., Bilir, B., Battaloglu, E., Tekturk, P., Gultekin, M., Akar, G., Yigiter, R., Hanagasi, H., Alp, R., Cagirci, S., Eraksoy, M., Ozbek, U., & Yapici, Z. (2017). Clinical and genetic features of PKAN patients in a tertiary centre in Turkey. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 154, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.01.011>
- [10] Zeng, J., Xing, W., Liao, W., & Wang, X. (2019). Magnetic resonance imaging, susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping findings of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Journal of Clinical Neuroscience*, 59, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.090>
- [11] Alvarez-Cordoba, M., Villanueva-Paz, M., Villalón-García, I., Povea-Cabello, S., Suárez-Rivero, J. M., Talaverón-Rey, M., Abril-Jaramillo, J., Vintimilla-Tosi, A. B., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2019). Precision medicine in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neural Regeneration Research*, 14(7), 1177-1185. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251203>
- [12] Klopstock, T., Tricta, F., Neumayr, L., Karin, I., Zorzi, G., Fradette, C., Kmiec, T., Büchner, B., Steele, H. E., Horvath, R., Chinnery, P. F., Basu, A., Küpper, C., Neuhofer, C., Kálmán, B., Dušek, P., Yapici, Z., Wilson, I., Zhao, F., Zibordi, F., ... Vichinsky, E. (2019). Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *The Lancet. Neurology*, 18(7), 631-642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30142-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30142-5)
- [13] Sharma, L. K., Subramanian, C., Yun, M. K., Frank, M. W., White, S. W., Rock, C. O., Lee, R. E., & Jackowski, S. (2018). A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Nature Communications*, 9(1), Article 4399. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06703-2>
- [14] Kumar, R., Taneja, N., & Gandhi, R. (2018). Anesthetic management of a case of neurodegeneration brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz disease). *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 34(2), 278-279. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_103\\_16](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_103_16)
- [15] De Vloo, P., Lee, D. J., Dallapiazza, R. F., Rohani, M., Fasano, A., Munhoz, R. P., Ibrahim, G. M., Hodaie, M., Lozano, A. M., & Kalia, S. K. (2019). Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A meta-analysis. *Movement Disorders*, 34(2), 264-273. <https://doi.org/10.1002/mds.27563>
- [16] Tanrikulu, B., Özen, A., Günal, D. I., Türkdoğan, D., Bayraklı, F., Bayrı, Y., Dağçınar, A., & Şeker, A. (2015). Deep brain stimulation as treatment for dystonic storm in pantothenate kinase-associated neurodegeneration syndrome: case report of a patient with homozygous C.628 2 T>G mutation of the PANK2 gene. *Acta Neurochirurgica*, 157(9), 1513-1517. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2514-5>
- [17] Stetsenko, T. I., & Konoplyanko, T. V. (2013). Khvoroba Hallervorden-na-Shpattsya. Suchasnyi pohliad na etiologiiu, patohenez i kliniku u ditei ta doroslykh [Hallervorden-Spatz disease. Modern view on etiology, pathogenesis and clinic in children and adults]. *Sovremennaya pedi-atrya*, (3), 147-150. [in Ukrainian].

## Синдром тазового венозного повнокров'я: історичні аспекти та сучасний погляд на проблему (огляд літератури)

А. О. Никоненко<sup>A,E,F</sup>, Б. С. Гавриленко<sup>\*A-E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Синдром тазового венозного повнокров'я в англійській фаховій літературі більш відомий як «pelvic congestion syndrome». Це доволі молода, але актуальна та самостійна нозологічна форма. Варикозне розширення вен малого таза – одна з форм варикозної хвороби, котру все частіше визначають як головну причину хронічного тазового болю в жінок, має різноманітні клінічні прояви. Жінка з хронічним тазовим болем – складний і конфліктний пацієнт, із яким контактують лікарі різних спеціальностей. Причин розвитку хронічного тазового болю багато, але провідне місце належить тазовому венозному повнокров'ю. В останні роки, через широке впровадження променевих методів діагностики, актуальність цієї патології не викликає сумнівів.

**Мета роботи** – узагальнити та навести відомості фахової літератури щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування синдрому тазового венозного повнокров'я.

**Матеріали та методи.** Здійснили несистематичний огляд наукової літератури з використанням пошукових баз PubMed, Web of Science, Google та Google Scholar. В огляд включені повнотекстові безплатні статті, опубліковані в 1974–2021 рр. Пошук здійснювали за ключовими словами: синдром тазового венозного повнокров'я, варикозне розширення вен таза, хронічний тазовий біль, гонадні вени, оваріальні вени, синдром Лускунчика, синдром Мея–Тернера.

**Висновки.** Синдром тазового венозного повнокров'я – патологія, яку досі рідко діагностують у пацієнтів із хронічним тазовим болем. Ретельний збір анамнезу та фізикальний огляд, дотримання діагностичного алгоритму дадуть змогу правильно та вчасно діагностувати захворювання. Вибір методу хірургічного втручання є ключовим у лікуванні пацієнтів із синдромом тазового венозного повнокров'я, але нині немає чітких критеріїв для визначення методу, тому ця проблема потребує дальшого вивчення.

### Ключові слова:

синдром тазового венозного повнокров'я, варикозне розширення вен таза, хронічний тазовий біль, гонадні вени, оваріальні вени, синдром Лускунчика, синдром Мея–Тернера.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 723-729

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

## Pelvic congestion syndrome: historical aspects and a modern view on the problem (a literature review)

A. O. Nykonenko, B. S. Havrylenko

Pelvic congestion syndrome is a relatively recent, but actual and separate nosological form. Pelvic varicocele is a form of varicose disease, which is increasingly regarded as the main cause of chronic pelvic pain in women with various clinical manifestations. A woman with chronic pelvic pain is a difficult patient with combative behavior, who contacts with physicians in various specialties. There are many causes of chronic pelvic pain, but pelvic congestion syndrome has a special place. In recent years, in addition to widespread use of diagnostic radiology, the relevance of this pathology is beyond any doubt.

**The aim** of the study was to summarize and present literature data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome by analyzing the literature data.

**Materials and methods.** A non-systematic review was conducted using PubMed, Web of Science, Google and Google Scholar databases. The review included free full-text articles published between 1974 and 2021 using key words: pelvic congestion syndrome, pelvic varices, pelvic venous disorders, pelvic varicocele, pelvic venous stasis, chronic pelvic pain, gonadal veins, ovarian veins, vena ovarica, Nutcracker syndrome, May–Thurner syndrome.

**Conclusions.** Pelvic congestion syndrome is still a rarely diagnosed pathology in patients with chronic pelvic pain. Detailed medical history, physical examination as well as maintaining diagnostic algorithm would allow the disease to be diagnosed correctly and timely. The choice of method for surgical intervention is a key point in the treatment of patients with pelvic congestion syndrome, but today there are no criteria for the choice of one, so the problem is far from being resolved and requires further study and research.

### Key words:

pelvic congestion syndrome, varicose veins, pelvic venous disorders, pelvic varicocele, pelvic venous stasis, pelvic pain, gonadal veins, ovarian veins, Nutcracker syndrome, May–Thurner syndrome.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 723-729

## Синдром тазового венозного повнокров'я: історичні аспекти та сучасний погляд на проблему (огляд літератури)

А. А. Никоненко, Б. С. Гавриленко

Синдром тазового венозного повнокров'я в англійській науковій літературі більш відомий як «pelvic congestion syndrome». Це достатньо молода, але актуальна та самостійна нозологічна форма. Варикозне розширення вен малого таза – одна з форм варикозної хвороби, котру все частіше розглядають як основну причину хронічної тазової болю у жінок, має різноманітні клінічні прояви. Жінка з хронічною тазовою болем – складний і конфліктний пацієнт, із яким контактують лікарі різних спеціальностей. Причин розвитку хронічного тазового болю багато, але провідне місце належить тазовому венозному повнокров'ю. В останні роки, через широке впровадження променевих методів діагностики, актуальність цієї патології не викликає сумнівів.

**Ключевые слова:**

синдром тазового венозного полнокровия, варикозное расширение вен таза, хроническая тазовая боль, гонадные вены, овариальные вены, синдром Щелкунчика, синдром Мея–Тёрнера.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 723-729

тяжёлый и конфликтный пациент, с которым контактируют врачи разных специальностей. Причин развития хронической тазовой боли много, но основное место занимает тазовое венозное полнокровие. В последние годы, в связи с широким внедрением лучевых методов диагностики, актуальность этой патологии не вызывает сомнений.

**Цель работы** – обобщить и представить данные научной литературы об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении синдрома тазового венозного полнокровия.

**Материалы и методы.** Проведен несистематический обзор научной литературы с использованием поисковых баз PubMed, Web of Science, Google и Google Scholar. В обзор включены полнотекстовые бесплатные статьи, опубликованные в 1974–2021 гг. Использовали такие ключевые слова: синдром тазового венозного полнокровия, варикозное расширение вен таза, хроническая тазовая боль, гонадные вены, овариальные вены, синдром Щелкунчика, синдром Мея–Тёрнера.

**Выводы.** Синдром тазового венозного полнокровия все ещё остается редко диагностированной патологией у пациентов с хронической тазовой болью. Тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, соблюдение диагностического алгоритма позволяют правильно и своевременно диагностировать это заболевание. Выбор метода хирургического вмешательства – ключевой момент в лечении пациентов с синдромом тазового венозного полнокровия, но до сих пор нет чётких критериев для определения метода, поэтому анализируемая проблема требует дальнейшего изучения.

Синдром тазового венозного полнокров'я – захворювання, що характеризується клапанною неспроможністю внутрішніх здухвинних і гонадних вен. Майже 10 % жінок мають цю патологію, з-поміж них до 60 % мають прояви тазового венозного застою [1]. Варикозне розширення вен малого таза – одна з форм варикозної хвороби, котру все частіше визначають як основну причину хронічного тазового болю в жінок, що проявляється болями в ділянці таза, нижче за пупок, у попереку, не має циклічності чи зв'язку з менструальним циклом, триває понад 6 місяців. Жінка з хронічним тазовим болем – складний і конфліктний пацієнт, із яким контактують лікарі різних спеціальностей. Причин розвитку хронічного тазового болю багато, але провідне місце належить тазовому венозному повнокров'ю. Захворювання діагностують у хворих усіх вікових груп, має проградієнтний перебіг [2].

Синдром тазового венозного повнокров'я – патологія, що викликає в жінок і фізичний, і психологічний дискомфорт, призводить до втрати працездатності, порушення репродуктивної функції, тромбозу вен і, як наслідок, можливої тромбоемболії. Неспецифічність проявів і нечіткі діагностичні критерії – причини невідповідності лікування, що призначають лікарі різних спеціальностей: неврологи, психіатри, урологи, гінекологи.

Майже 20 % гінекологічних консультацій пов'язані з хронічним тазовим болем, але тільки 40 % із цих пацієнток отримують направлення до спеціаліста [3].

Синдром тазового венозного повнокров'я – невидима для клініцистів патологія через відсутність патогномічних симптомів і мануальних критеріїв захворювання, але має суттєві наслідки.

Диференціальний діагноз здійснюють із гінекологічною, урологічною, гастроентерологічною та неврологічною патологією, передбачає такі нозологічні форми, як запальні захворювання органів малого таза, ендометріоз, цистит, синдром подразненого кишківника, міалгію тазового дна, міофасціальний біль таза. У 55–61 % жінок із хронічним тазовим болем навіть після застосування рентгенологічних методів діагностики чи лапароскопії причина залишається нез'ясованою [4].

## Мета роботи

Узагальнити та навести відомості фахової літератури щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування синдрому тазового венозного повнокров'я.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили несистематичний огляд наукової літератури з використанням пошукових баз PubMed, Web of Science, Google та Google Scholar. В огляд включені повнотекстові безоплатні статті, опубліковані в 1974–2021 рр. Пошук здійснювали за ключовими словами: синдром тазового венозного повнокров'я, варикозне розширення вен таза, хронічний тазовий біль, гонадні вени, овариальні вени, синдром Лускунчика, синдром Мея–Тернера (May–Thurner syndrome).

Наявність судинної причини тазових болів обговорювали наприкінці XIX століття, але тільки в першій половині XX століття встановили зв'язок між тазовим варикозом і хронічними тазовими болями [5].

Варикозна хвороба вен малого таза вперше описана Н. Taylor у 1949 р., котрий встановив зв'язок між порушенням венозної гемодинаміки матки та хронічним тазовим болем. У 1954 р. Guilhem і Vaux описали звивисті та розширені гонадні вени під час розроблення методу рентгеноконтрастної флебографії [6]. Варикозну хворобу органів малого таза вперше описали в 1975 р. О. Craig і J. Hobbs, які дали цьому захворюванню загально визнану назву в англійській мові фаховій літературі – pelvic congestion syndrome, тобто синдром тазового венозного повнокров'я. Автори запропонували також діагностичний алгоритм, зокрема флебографію та лапароскопію [7]. Нині для позначення варикозної хвороби вен малого таза закордонні дослідники використовують такі терміни, як pelvic congestion syndrome (тазове венозне повнокров'я), pelvic varicities (тазовий варикоз), pelvic venous disorders (тазова венозна патологія), pelvic venous incompetence (тазова венозна недостатність), pelvic varicocele (тазове варикоцеле), pelvic venous stasis (тазовий венозний застій). У російськомовній спеціалізованій літературі прояви тазового венозного повнокров'я позначають термінами: тазовий варикоз, варикозна хвороба малого таза, варикозне розширення вен малого таза, варикозне розширення овариальних вен, синдром правої гонадної вени [5]. Цю патологію досі вивчають, а проблема вчасного діагностування та лікування не вирішена.

Недостатність тазових вен характеризується аномальним розширенням венозних сплетінь між внутрішніми здухвинними та гонадними венами, котрі дрениують тазові сплетіння з обох боків. Внутрішні здухвинні вени отримують кров від матково-яєчникових, міхурових,



гемороїдальних і крижових сплетінь, після чого широко анастомозують із гонадними венами (ліва гонадна вена впадає в ліву ниркову вену, а права – в нижню порожнисту вену нижче за місце впадіння правої ниркової вени).

Відомо, що до виникнення тазового венозного повнокров'я призводять такі чинники: венозна обструкція, вагітність і гормональні порушення. Варикозне розширення вен таза може розвиватися через уроджену відсутність або недостатність венозних клапанів; це показано анатомами ще в милому сторіччі [8].

Синдром тазового венозного повнокров'я найчастіше виявляють у жінок репродуктивного віку (20–45 років), в яких захворювання може прямо залежати від вагітності, коли об'єм оваріальних венозних сплетінь збільшується до 60 % [9]. Можливо, гонадні вени не повертаються до нормального розміру після вагітності, що зумовлено вродженою клапанною недостатністю [10]. Патологічний ретроградний кровотік цими судинами до матково-оваріальних венозних сплетінь призводить до хронічної венозної гіпертензії та варикозної деформації вен малого таза, що прогресує.

У фаховій літературі розрізняють і вторинні причини розвитку тазового венозного повнокров'я: синдром Лускунчика (аорто-мезентеріальна компресія лівої ниркової вени), синдром Мея–Тернера (компресія лівої загальної здухвинної вени правою загальною здухвинною артерією), екставазальна компресія пухлинного ґенезу доброякісного чи злоякісного характеру [11,12].

Нині немає чіткого пояснення патофізіології болю, що пов'язаний із тазовим венозним повнокров'ям. Остання з теорій передбачає: венозне набухання яєчників призводить до розтягнення інтими, деформації ендотелію та м'язових клітин судинної стінки, що викликає активацію таких вазоактивних речовин, як нейропептиди та нейрокині (А, В), що викликають розвиток запального процесу та болю. Вважають, що може бути потенційований ефект подразнення сусідніх нервових сплетінь від перерозтягнутих судин [13].

Основний прояв тазового венозного повнокров'я – пелвалгічний синдром, тобто синдром хронічного тазового болю. Пацієнтки описують біль як такий, що тягне та ниє, тупий, пекучий із локалізацією в пілогастральній ділянці (у здухвинній ділянці та над лоном) з ірадіацією в нижні кінцівки, пахову ділянку та пряму кишку, біль стає максимальним у період менструації [14]. Характерним є посилення болю у тривалому ортостатичному положенні, під час важких фізичних навантажень. Больовий синдром зменшується в горизонтальному положенні з піднятими вгору нижніми кінцівками. Переповнення кров'ю пресакрального венозного сплетіння проявляється болями в ділянці крижі та куприка під час тривалого сидіння. Комбінація посткоїтального та яєчникового болю протягом бімануального дослідження має специфічність до 77 % при синдромі тазового венозного повнокров'я [15].

Тазове венозне повнокров'я також може проявлятися такими симптомами, як дизурія, часті позиви до сечовипускання, варикозне розширення вен промежини та нижніх кінцівок, вульварні виділення та нейропатія [11,12,16]. Один із симптомів цієї патології – диспареунія (біль під час статевого акту), який, як правило, зберігається до декількох днів.

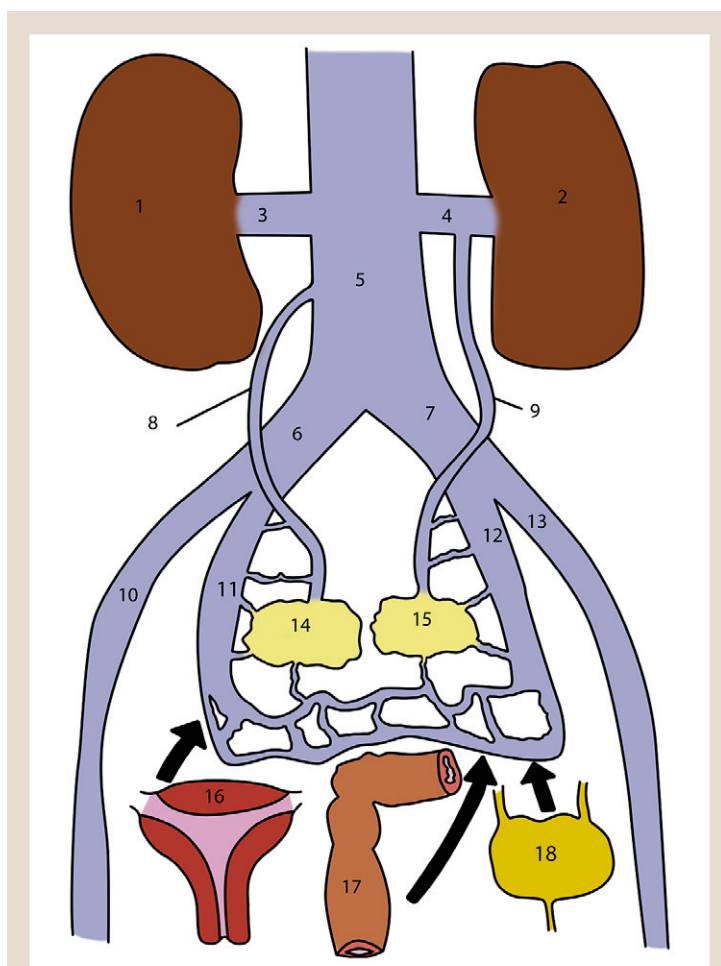


Рис. 1. Венозна анатомія черевної порожнини та малого таза.

1: права нирка; 2: ліва нирка; 3: права ниркова вена; 4: ліва ниркова вена; 5: нижня порожниста вена; 6: права загальна здухвинна вена; 7: ліва загальна здухвинна вена; 8: права гонадна вена; 9: ліва гонадна вена; 10: права зовнішня здухвинна вена; 11: права внутрішня здухвинна вена; 12: ліва внутрішня здухвинна вена; 13: ліва зовнішня здухвинна вена; 14: правий яєчник; 15: лівий яєчник; 16: маткове венозне сплетіння; 17: гемороїдальне венозне сплетіння; 18: міхурове венозне сплетіння.

Один із найчастіших і характерних проявів тазового венозного повнокров'я – атипичний варикоз із локалізацією у промежині, над лоном, у ділянці зовнішніх статевих органів, у пахових ділянках, на задній поверхні стегна, сідницях. Цю ознаку можна вважати патогномічною, вона дає змогу припустити наявність тазового венозного повнокров'я [17].

У хворих спостерігають стійке порушення психічного статусу через неповноцінне статеве життя та постійний біль, що проявляється дратівливістю, порушенням працездатності та тривожністю [18].

Досі немає загальноновизнаних чітких проявів і патогномічних симптомів, що притаманні тазовому венозному повнокров'ю, тому ця патологія залишається складною для діагностики, особливо враховуючи, що синдром тазового болю має багато різних причин, схожих за клінічною картиною.

Ретельний збір анамнезу та фізикальний огляд необхідно виконувати всім пацієнткам, в яких припускають тазове венозне повнокров'я. Треба здійснювати бімануальне обстеження для оцінювання болю під час маніпуляцій з органами малого таза (при рухах шийки

матки виникає чутливість у проєкції яєчників), ретельний огляд для виявлення варикозу промежини, статевих органів, сідниць і нижніх кінцівок [19].

Візуалізація – необхідний крок для верифікації діагнозу та вибору методу лікування, але розширені гонадні вени є частою та неспецифічною ознакою, тому цього недостатньо для встановлення остаточного діагнозу. Крім того, порогові значення діаметра гонадної вени різняться залежно від методу візуалізації [20].

Практичні рекомендації American Venous Forum щодо лікування хронічних варикозних захворювань для обстеження пацієнтів із припущенням про наявність тазового венозного рефлюксу з симптомним перебігом рекомендують використання неінвазивного УЗД, КТ чи МРТ із додатковою (за необхідності) ретроградною оваріальною та здувниною венографією [21].

УЗД органів малого таза – дослідження першої лінії. Передусім воно виключає новоутворення матки як джерело хронічного тазового болю. Після цього можна оцінити маткові та яєчкові венозні сплетіння, розширені гонадні вени у звичайному В-режимі та із застосуванням режиму color-Doppler [22].

УЗД-критерії під час трансабдомінального чи трансвагінального дослідження: розширення гонадної вени більше ніж 4 мм у діаметрі, ретроградний кровотік, зниження швидкості кровотоку (<3 см/с), наявність розширених тазових венозних сплетінь, розширені дугоподібні вени, що сполучаються з варикозно зміненими венами таза з обох боків, змінна дуплексна хвиля при маневрі Вальсальви [23].

КТ і МРТ дають змогу отримати зображення з докладним описом судинної анатомії та візуалізацією сусідніх органів і навколишніх тканин [24]. КТ-дослідження зазвичай виконують у разі неспецифічних болів у животі, візуалізують розширені венозні сплетіння таза та розширені гонадні вени. Ці методи дають можливість здійснювати ретельніше оцінювання для виявлення екстравазальної компресії (пухлини, кісти, аневризми, синдром Лускунчика, синдром Мея–Тернера) [25]. Візуалізація за допомогою КТ і МРТ перевершує УЗД-метод щодо виявлення звивистих, розширених тазових і гонадних вен, варикозного розширення вен яєчників та круглої зв'язки матки [26].

Тазова рентгенконтрастна венографія – метод променевої інвазивної діагностики, який вважають діагностичним «золотим стандартом» для оцінювання ступеня дилатації та клапанної недостатності у венах малого таза. Однак перед цим обов'язковим є виконання неінвазивних методів (УЗД, КТ, МРТ) візуалізації та діагностики [26,27]. Для покращення візуалізації пацієнта розміщують у напіввертикальному положенні, дослідження виконують під час проби Вальсальви для виявлення венозного рефлюксу.

Beard et al. запропонували критерії для оцінювання результатів венографії, що залишаються загальноприйнятими для тазового венозного повнокров'я [28]:

1. Венозний рефлюкс у гонадній вені;
2. Недостатність вен таза визначається в разі розширення понад 5–10 мм у діаметрі;
3. Венозний застій у яєчкових сплетіннях;
4. Контрастування варикозно змінених вен вульви чи стегна, затримка контрастної речовини у венах таза [25,26].

Лапароскопічне дослідження – цінний метод діагностики тазового венозного повнокров'я. При варикозному розширенні вен малого таза в ділянці яєчників, уздовж круглої та широкої зв'язки матки можна візуалізувати синюшні розширені вени з потоншеною та напруженою стінкою [29,30]. Недостатність вен таза часто втрачається під час лапароскопії, оскільки інсуфляція CO<sub>2</sub> і положення Тренделенбурга викликають здуття вен. Отже, лапароскопія не може бути методом діагностики першої лінії [31]. Незважаючи на переваги, результати лапароскопічного дослідження залишаються негативними у 80–90 % осіб, які мають тазове венозне повнокров'я [19].

Консервативне лікування доцільне в пацієнок із латентним перебігом захворювання, за наявності варикозної трансформації гонадних вен і тазових венозних сплетінь, коли немає симптомів тазового венозного повнокров'я, а також для підготовки в передопераційному періоді. Медикаментозна терапія синдрому тазового венозного повнокров'я передбачає гормональні препарати (прогестин, даназол, комбіновані оральні контрацептиви, GnRH), флеботоніки та нестероїдні протизапальні препарати [32,33]. Нині немає стандартизованого підходу до медикаментозної терапії тазового венозного повнокров'я. Лікування має бути індивідуальним для кожного пацієнта та залежати від симптоматики захворювання, незважаючи на те, що розроблено схеми терапії [34].

Хірургічне лікування показане пацієнткам із симптомним перебігом тазового венозного повнокров'я, істотним розширенням гонадних вен і тазових венозних сплетінь із патологічним рефлюксом у них, що підтверджений інструментально [35].

Вибір методу оперативного втручання – ключовий момент у лікуванні пацієнтів із синдромом тазового венозного повнокров'я [35]. Хірургічні (відкриті та лапароскопічні) методики поряд з ендovasкулярними техніками втручання на гонадних венах впроваджені наприкінці ХХ століття як основні методи лікування тазового венозного повнокров'я, їх використовують дотепер [36].

Уперше резекцію оваріальних вен з обох боків виконали А. Lechter у 1985 р. і J. T. Hoops у 1990 р. Однобічну резекцію оваріальної вени виконав G. D. Richardson у 1991 р., спираючись на результати УЗ-діагностики [6].

Резекцію лівої оваріальної вени виконують із заочеревинного простору завдовжки 7–10 см, лігують усі можливі її притоки [27].

Лігування неспроможних оваріальних вен має позитивні результати, у 75 % пацієнтів призводить до повного зникнення симптоматики. Гінекологи використовують білатеральну сальпінгоофоректомію та гістеректомію як основні методи лікування тазового венозного повнокров'я, але результати несприятливі та неясні [27].

За даними фахової літератури, до 40 % звернень до гінеколога з приводу тазового болю пов'язані з синдромом тазового повнокров'я, але тільки у 5 % визначають правильний діагноз через відсутність загальноновизнаних стандартів діагностики, що призводить до 40 % невірних гістеректомій [12].

У разі виявлення стенозу лівої ниркової вени на тлі синдрому Лускунчика методом вибору є реконструктивна шунтувальна операція для усунення венозної

гіпертензії в системі лівої ниркової вени. Як правило, виконують шунтування оваріальної вени в нижню порожнисту вену або загальну здухвинну вену [27].

Поряд із широким упровадженням високотехнологічного обладнання, на етапі діагностики можливе здійснення окремих лікувальних заходів із застосуванням малоінвазивних технологій, як-от ендovasкулярні інтервенції з використанням склеротерапії та емболізації гонадних вен. Перше повідомлення про успішну емболізацію гонадних вен опублікували R. D. Edwards et al. у 1999 р. Різні агенти: спіралі, клей, піну, рідкі склерозанти – можна використовувати для пошкодження ендотелію в неспроможних гонадних венах [37]. Проте ендovasкулярні методики мають негативні аспекти: ризик міграції або протрузії стента, променево навантаження на пацієнта, алергічні реакції на контрастну речовину або матеріал, із якого виготовлено стент. Також є повідомлення про посилення больового синдрому в місці ендovasкулярного втручання в післяопераційному періоді [38].

Avgerinos E. et al. отримали позитивні результати (72.2 %) після стентування лівої ниркової вени у пацієнтів із тазовим венозним повнокров'ям у поєднанні з синдромом Лускунчика, в яких спостерігали повне зникнення симптомів [39]. Khan T. et al. описали клінічний випадок тазового венозного повнокров'я, що викликане синдромом Мея–Тернера, після стентування загальної здухвинної вени. У пацієнта відбулась повна регресія симптоматики протягом 12-місячного спостереження [40]. Wu Z. et al. опублікували результати виконання 75 стентувань лівої ниркової вени: у 5 (6,6 %) випадках спостерігали міграцію стентів у післяопераційному періоді (2 – до нижньої порожнистої вени, по одному – у правий шлуночок, праве передсердя та у верхню порожнисту вену) [41].

## Висновки

1. Синдром тазового венозного повнокров'я – патологія, яку досі рідко діагностують у пацієнтів із хронічним тазовим болем, незважаючи на чималий інтерес фахівців різних галузей до вивчення цього питання.

2. Ретельний збір анамнезу та фізикальний огляд, дотримання діагностичного алгоритму дадуть змогу правильно та вчасно діагностувати це захворювання.

3. Вибір методу хірургічного втручання – ключовий у лікуванні пацієнтів із синдромом тазового венозного повнокров'я, але нині немає чітких критеріїв для визначення методу, тому ця проблема надалі потребує вивчення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 15.02.2021

Прийнято до друку / Accepted: 23.02.2021

## Відомості про авторів:

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гавриленко Б. С., аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Havrylenko B. S., MD, PhD student of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гавриленко Б. С., аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation for Alleviating Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial / J. Daniels et al. *JAMA*. 2009. Vol. 302. Issue 9. P. 955-961. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1268>
- [2] Варикозное расширение вен малого таза у женщин / Г. А. Ушакова и др. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2001. № 5-6. С. 28-33.
- [3] Koo S., Fan C. M. Pelvic Congestion Syndrome and Pelvic Varicosities. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2014. Vol. 17. Issue 2. P. 90-95. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.02.005>
- [4] Daniels J. P., Khan K. S. Chronic Pelvic Pain in Women. *BMJ*. 2010. Vol. 341. Issue 7776. P. c4834. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4834>
- [5] Liddle A. D., Davies A. H. Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian and internal iliac varices. *Phlebology*. 2007. Vol. 22. Issue 3. P. 100-104. <https://doi.org/10.1258/026835507780807248>
- [6] Hobbs J. T. The pelvic congestion syndrome. *British Journal of Hospital Medicine*. 1990. Vol. 43. Issue 3. P. 200-206.
- [7] Craig O., Hobbs J. T. Vulval phlebography in the pelvic congestion syndrome. *Clinical Radiology*. 1975. Vol. 26. P. 517-525. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(75\)80112-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(75)80112-7)
- [8] Сушков С. А. Варикозная болезнь таза. *Медицинские новости*. 2016. № 12. С. 4-12.
- [9] Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document / P. L. Antignani et al. *International Angiology*. 2019. Vol. 38. Issue 4. P. 265-283. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04237-8>
- [10] Perry C. P. Current Concepts of Pelvic Congestion and Chronic Pelvic Pain. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2001. Vol. 5. Issue 2. P. 105-110.
- [11] Síndrome da congestão pélvica e embolização de varizes pélvicas / M. P. Correa et al. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2019. Vol. 18. P. e20190061. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190061>
- [12] The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness / R. Champaneria et al. *Health Technology Assessment*. 2016. Vol. 20. Issue 5. P. 1-108. <https://doi.org/10.3310/hta20050>
- [13] Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: single-centre experiences / T. A. Dorobisz et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 26. Issue 2. P. 269-276. <https://doi.org/10.17219/acem/68158>
- [14] Соколов А. А. Варикозная болезнь вен малого таза. *Ultrasound.net.ua*. URL : <http://ultrasound.net.ua/materiali/organi-ta-sistemi/ginekologija/varikoznaja-bolezn-ven-malogo-taza/>
- [15] A forgotten disease: Pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain / A. Jurga-Karwacka et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 4. P. e0213834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213834>
- [16] Pelvic Congestion Syndrome: Systematic Review of Treatment Success / C. L. Brown et al. *Seminars in Interventional Radiology*. 2018. Vol. 35. Issue 1. P. 35-40. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636519>
- [17] Майоров М. В. Варикозная болезнь вен малого таза у женщин. *Провизор*. 2006. № 16. С. 36-38.
- [18] Beard R. W., Reginald P., Pearce S. Pelvic pain in women. *British Medical Journal*. 1987. Vol. 294. Issue 6564. P. 124. <https://doi.org/10.1136/bmj.294.6564.124-a>
- [19] Kies D. D., Kim H. S. Pelvic Congestion Syndrome: A Review of Current Diagnostic and Minimally Invasive Treatment Modalities. *Phlebology*. 2012. Vol. 27. Suppl. 1. P. 52-57. <https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s27>
- [20] Tu F. F., Hahn D., Steege J. F. Pelvic Congestion Syndrome-Associated Pelvic Pain: A Systematic Review of Diagnosis and Management. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2010. Vol. 65. Issue 5. P. 332-340. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181e0976f>

- [21] The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / P. Gloviczki et al. *Journal of Vascular Surgery*. 2011. Vol. 53. Suppl. 5. P. 2S-48S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>
- [22] Role of Trans Vaginal Ultrasound and Doppler in Diagnosis of Pelvic Congestion Syndrome / K. Sharma et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014. Vol. 8. Issue 7. P. OD05-OD7. [https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8106\\_4570](https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8106_4570)
- [23] Diagnosis of Pelvic Congestion Syndrome Using Transabdominal and Transvaginal Sonography / S. J. Park et al. *American Journal of Roentgenology*. 2004. Vol. 182. Issue 3 P. 683-688. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820683>
- [24] Arnoldussen C. W., de Wolf M. A., Wittens C. H. Diagnostic imaging of pelvic congestive syndrome. *Phlebology*. 2015. Vol. 30. Suppl. 1. P. 67-72. <https://doi.org/10.1177/0268355514568063>
- [25] Imaging Appearance and Nonsurgical Management of Pelvic Venous Congestion Syndrome / C. A. Bookwalter, W. M. VanBuren, M. J. Neisen, H. Bjarnason. *RadioGraphics*. 2019. Vol. 39. Issue 2. P. 596-608. <https://doi.org/10.1148/rq.2019180159>
- [26] Borghi C., Dell'Atti L. Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016. Vol. 293. Issue 2. P. 291-301. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3895-7>
- [27] Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document / P. L. Antignani et al. *International Angiology*. 2019. Vol. 38. Issue 4. P. 265-283. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04237-8>
- [28] Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain / R. W. Beard, J. H. Highman, S. Pearce, P. W. Reginald. *The Lancet*. 1984. Vol. 324. Issue 8409. P. 946-949. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91165-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91165-6)
- [29] Wozniak S. Chronic pelvic pain. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2016. Vol. 23. Issue. 2. P. 223-226. <https://doi.org/10.5604/12321966.1203880>
- [30] Smith P. C. The Outcome of Treatment for Pelvic Congestion Syndrome. *Phlebology*. 2012. Vol. 27. Suppl. 1. P. 74-77. <https://doi.org/10.1258/pleb.2011.012s01>
- [31] Pelvic Congestion Syndrome (Pelvic Venous Incompetence): Impact of Ovarian and Internal Iliac Vein Embolotherapy on Menstrual Cycle and Chronic Pelvic Pain / A. C. Venbrux et al. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2002. Vol. 13. Issue 2. Pt. 1. P. 171-178. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61935-6](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61935-6)
- [32] Simsek M., Burak F., Taskin O. Effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic Congestion syndrome: a randomized crossover trial. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2007. Vol. 34. Issue 2. P. 96-98.
- [33] Cheong Y. C., Smotra G., Williams A. C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 3. P. CD008797. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008797.pub2>
- [34] Nicholson T., Basile A. Pelvic Congestion Syndrome, Who Should We Treat and How? *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2006. Vol. 9. Issue 1. P. 19-23. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2006.08.005>
- [35] Оценка эффективности хирургических способов лечения тазового венозного полнокровия / А. И. Кириенко, С. Г. Гаврилов, А. М. Янина, О. О. Турищева. *Флебология*. 2016. Т. 10. № 1. С. 44-49. <https://doi.org/10.17116/feb201610144-49>
- [36] Comparative analysis of the efficacy and safety of endovascular and endoscopic interventions on the gonadal veins in the treatment of pelvic congestion syndrome / S. G. Gavrilov et al. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021. Vol. 9. Issue 1. P. 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.013>
- [37] Bittles M. A., Hoffer E. K. Gonadal Vein Embolization: Treatment of Varicocele and Pelvic Congestion Syndrome. *Seminars in Interventional Radiology*. 2008. Vol. 25. Issue 3. P. 261-270. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085927>
- [38] Postembolization syndrome in endovascular interventions on the gonadal veins / S. G. Gavrilov, G. V. Krasavin, N. Y. Mishakina, K. V. Kirsanov. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020. Vol. 9. Issue 3. P. 697-702. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.09.003>
- [39] Outcomes of left renal vein stenting in patients with nutcracker syndrome / E. D. Avgerinos et al. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2019. Vol. 7. Issue 6. P. 853-859. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.016>
- [40] May-Thurner syndrome presenting as pelvic congestion syndrome and vulvar varicosities in a nonpregnant adolescent / T. A. Khan, K. P. Rudolph, T. S. Huber, J. Fatima. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*. 2019. Vol. 5. Issue 3. P. 252-254. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.008>
- [41] Stent migration after endovascular stenting in patients with nutcracker syndrome / Z. Wu et al. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2016. Vol. 4. Issue 2. P. 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.005>

## References

- [1] Daniels, J., Gray, R., Hills, R. K., Latthe, P., Buckley, L., Gupta, J., Selman, T., Adey, E., Xiong, T., Champaneria, R., Lilford, R., Khan, K. S., & LUNA Trial Collaboration. (2009). Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation for Alleviating Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 302(9), 955-961. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1268>
- [2] Ushakova, G. A., Mozes, V. G., Rozenberg, B. A., Mironov, S. B., & Timonin, O. Yu. (2001). Varikoznoe rasshirenie ven malogo taza u zhenshchin [Varicose veins of the small pelvis in women]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*, (5-6), 28-33. [in Russian].
- [3] Koo, S., & Fan, C. M. (2014). Pelvic Congestion Syndrome and Pelvic Varicosities. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 17(2), 90-95. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.02.005>
- [4] Daniels, J. P., & Khan, K. S. (2010). Chronic Pelvic Pain in Women. *BMJ*, 341(7776), Article c4834. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4834>
- [5] Liddle, A. D., & Davies, A. H. (2007). Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian and internal iliac varices. *Phlebology*, 22(3), 100-104. <https://doi.org/10.1258/026835507780807248>
- [6] Hobbs, J. T. (1990). The pelvic congestion syndrome. *British Journal of Hospital Medicine*, 43(3), 200-206.
- [7] Craig, O., & Hobbs, J. T. (1975). Vulval phlebography in the pelvic congestion syndrome. *Clinical Radiology*, 26, 517-525. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(75\)80112-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(75)80112-7)
- [8] Sushkov, S. A. (2016). Varikoznaya bolezn' taza [Varicose pelvis vein disease]. *Meditsinskie novosti*, (12), 4-12. [in Russian].
- [9] Antignani, P. L., Lazarashvili, Z., Monedero, J. L., Ezpeleta, S. Z., Whiteley, M. S., Khilnani, N. M., Meissner, M. H., Wittens, C. H., Kurstjens, R. L., Belova, L., Bokuchava, M., Elkashishi, W. T., Jeanerret-Gris, C., Geroulakos, G., Gianesini, S., de Graaf, R., Krzanowski, M., Al Tarazi, L., Tessari, L., & Wikkeling, M. (2019). Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *International Angiology*, 38(4), 265-283. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04237-8>
- [10] Perry, C. P. (2001). Current Concepts of Pelvic Congestion and Chronic Pelvic Pain. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 5(2), 105-110.
- [11] Corrêa, M. P., Bianchini, L., Saleh, J. N., Noel, R. S., & Bajerski, J. C. (2019). Síndrome da congestão pélvica e embolização de varizes pélvicas. *Journal Vascular Brasileiro*, 18, Article e20190061. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190061>
- [12] Champaneria, R., Shah, L., Moss, J., Gupta, J. K., Birch, J., Middleton, L. J., & Daniels, J. P. (2016). The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness. *Health Technology Assessment*, 20(5), 1-108. <https://doi.org/10.3310/hta20050>
- [13] Dorobisz, T. A., Garcarek, J. S., Kurcz, J., Korta, K., Dorobisz, A. T., Podgórski, P., Skóra, J., & Szyber, P. (2017). Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: single-centre experiences. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(2), 269-276. <https://doi.org/10.17219/acem/68158>
- [14] Sokolov, A. A. (n.d.). Varikoznaya bolezn' ven malogo taza [Varicose disease of small pelvic veins]. <http://ultrasound.net.ua/materiali/organi-ta-sistemi/ginekologija/varikoznaya-bolezn-ven-malogo-taza/> [in Russian].
- [15] Jurga-Karwacka, A., Karwacki, G. M., Schoetza, A., Zech, C. J., Heinzlmann-Schwarz, V., & Schwab, F. D. (2019). A forgotten disease: Pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PLOS ONE*, 14(4), Article e0213834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213834>
- [16] Brown, C. L., Rizer, M., Alexander, R., Sharpe, E. E., 3rd, & Rochon, P. J. (2018). Pelvic Congestion Syndrome: Systematic Review of Treatment Success. *Seminars in Interventional Radiology*, 35(1), 35-40. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636519>
- [17] Maiorov, M. V. (2006). Varikoznaya bolezn' ven malogo taza u zhenshchin [Varicose disease of small pelvic veins in women]. *Provisor*, (16), 36-38. [in Russian].
- [18] Beard, R. W., Reginald, P., & Pearce, S. (1987). Pelvic pain in women. *British Medical Journal*, 294(6564), 124. <https://doi.org/10.1136/bmj.294.6564.124-a>
- [19] Kies, D. D., & Kim, H. S. (2012). Pelvic Congestion Syndrome: A Review of Current Diagnostic and Minimally Invasive Treatment Modalities. *Phlebology*, 27(Suppl. 1), 52-57. <https://doi.org/10.1258/pleb.2012.012s27>
- [20] Tu, F. F., Hahn, D., & Steege, J. F. (2010). Pelvic Congestion Syndrome-Associated Pelvic Pain: A Systematic Review of Diagnosis and Management. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 65(5), 332-340. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181e0976f>

- [21] Gloviczki, P., Comerota, A. J., Dalsing, M. C., Eklof, B. G., Gillespie, D. L., Gloviczki, M. L., Lohr, J. M., McLafferty, R. B., Meissner, M. H., Murad, M. H., Padberg, F. T., Pappas, P. J., Passman, M. A., Raffetto, J. D., Vasquez, M. A., Wakefield, T. W., Society for Vascular Surgery, & American Venous Forum. (2011). The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*, 53(Suppl. 5), 2S-48S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>
- [22] Sharma, K., Bora, M. K., Varghese, J., Malik, G., & Kuruvilla, R. (2014). Role of Trans Vaginal Ultrasound and Doppler in Diagnosis of Pelvic Congestion Syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(7), OD05-OD7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8106.4570>
- [23] Park, S. J., Lim, J. W., Ko, Y. T., Lee, D. H., Yoon, Y., Oh, J. H., Lee, H. K., & Huh, C. Y. (2004). Diagnosis of Pelvic Congestion Syndrome Using Transabdominal and Transvaginal Sonography. *American Journal of Roentgenology*, 182(3), 683-688. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820683>
- [24] Arnoldussen, C. W., de Wolf, M. A., & Wittens, C. H. (2015). Diagnostic imaging of pelvic congestive syndrome. *Phlebology*, 30(Suppl. 1), 67-72. <https://doi.org/10.1177/0268355514568063>
- [25] Bookwalter, C. A., VanBuren, W. M., Neisen, M. J., & Bjarnason, H. (2019). Imaging Appearance and Nonsurgical Management of Pelvic Venous Congestion Syndrome. *RadioGraphics*, 39(2), 596-608. <https://doi.org/10.1148/rq.2019180159>
- [26] Borghi, C., & Dell'Atti, L. (2016). Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(2), 291-301. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3895-7>
- [27] Antignani, P. L., Lazarashvili, Z., Monedero, J. L., Ezpeleta, S. Z., Whiteley, M. S., Khilnani, N. M., Meissner, M. H., Wittens, C. H., Kurstjens, R. L., Belova, L., Bokuchava, M., Elkashishi, W. T., Jeanerret-Gris, C., Geroulakos, G., Gianesini, S., de Graaf, R., Krzanowski, M., Al Tarazi, L., Tessari, L., & Wikkeling, M. (2019). Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *International Angiology*, 38(4), 265-283. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04237-8>
- [28] Beard, R. W., Highman, J. H., Pearce, S., & Reginald, P. W. (1984). Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *The Lancet*, 324(8409), 946-949. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91165-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91165-6)
- [29] Wozniak, S. (2016). Chronic pelvic pain. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 23(2), 223-226. <https://doi.org/10.5604/12321966.1203880>
- [30] Smith, P. C. (2012). The Outcome of Treatment for Pelvic Congestion Syndrome. *Phlebology*, 27(Suppl. 1), 74-77. <https://doi.org/10.1258/pleb.2011.012s01>
- [31] Venbrux, A. C., Chang, A. H., Kim, H. S., Montague, B. J., Hebert, J. B., Arepally, A., Rowe, P. C., Barron, D. F., Lambert, D., & Robinson, J. C. (2002). Pelvic Congestion Syndrome (Pelvic Venous Incompetence): Impact of Ovarian and Internal Iliac Vein Embolotherapy on Menstrual Cycle and Chronic Pelvic Pain. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 13(2, Pt. 1), 171-178. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61935-6](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61935-6)
- [32] Simsek, M., Burak, F., & Taskin, O. (2007). Effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic congestion syndrome: a randomized crossover trial. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 34(2), 96-98.
- [33] Cheong, Y. C., Smotra, G., & Williams, A. C. (2014). Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), Article CD008797. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008797.pub2>
- [34] Nicholson, T., & Basile, A. (2006). Pelvic Congestion Syndrome, Who Should We Treat and How? *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 9(1), 19-23. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2006.08.005>
- [35] Kirienko, A. I., Gavrilov, S. G., Yanina, A. M., & Turishcheva, O. O. (2016). Otsenka effektivnosti khirurgicheskikh sposobov lecheniya tazovogo venoznogo polnokroviya [Results of Different Types of Operations in Patients with Pelvic Congestion Syndrome]. *Flebologiya*, 10(1), 44-49. <https://doi.org/10.17116/lebo201610144-49> [in Russian].
- [36] Gavrilov, S. G., Sazhin, A., Krasavin, G., Moskalenko, E., & Mishakina, N. (2021). Comparative analysis of the efficacy and safety of endovascular and endoscopic interventions on the gonadal veins in the treatment of pelvic congestion syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 9(1), 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.013>
- [37] Bittles, M. A., & Hoffer, E. K. (2008). Gonadal Vein Embolization: Treatment of Varicocele and Pelvic Congestion Syndrome. *Seminars in Interventional Radiology*, 25(3), 261-270. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085927>
- [38] Gavrilov, S. G., Krasavin, G. V., Mishakina, N. Y., & Kirsanov, K. V. (2020). Postembolization syndrome in endovascular interventions on the gonadal veins. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 9(3), 697-702. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.09.003>
- [39] Avgerinos, E. D., Saadeddin, Z., Humar, R., Salem, K., Singh, M., Hager, E., Makaroun, M., & Chaer, R. A. (2019). Outcomes of left renal vein stenting in patients with nutcracker syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 7(6), 853-859. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.06.016>
- [40] Khan, T. A., Rudolph, K. P., Huber, T. S., & Fatima, J. (2019). May-Thurner syndrome presenting as pelvic congestion syndrome and vulvar varicosities in a nonpregnant adolescent. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*, 5(3), 252-254. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2019.02.008>
- [41] Wu, Z., Zheng, X., He, Y., Fang, X., Li, D., Tian, L., & Zhang, H. (2016). Stent migration after endovascular stenting in patients with nutcracker syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 4(2), 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.005>

## Сучасне розуміння патогенезу захворювань пародонта та перспективи модуляційної терапії (огляд літератури)

В. М. Зубачик<sup>id</sup> A,C,E,F, О. А. Петришин<sup>id</sup> \*C,D, О. В. Зубачик<sup>id</sup> B,C

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

### Ключові слова:

пародонтит, патогенез, модуляційна терапія.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 730-738

\*E-mail:  
[olga\\_petryshyn@yahoo.com](mailto:olga_petryshyn@yahoo.com)

**Мета роботи** – опрацювати джерела наукової літератури, в яких висвітлено формування та перебіг основних хвороб навкол зубних тканин і методи можливої модуляції організму таких пацієнтів; проаналізувати відомості фахової літератури щодо патогенезу хвороб пародонта, визначити перспективні напрями терапевтичного впливу на організм хворого.

**Висновки.** У патогенезі гінгівіту та пародонтиту визначили чинники, з-поміж них провідними є місцеві, зокрема мікроорганізми, яким протидіє імунна система. Тканини пародонта тісно пов'язані з органами й системами організму, їхні патології суттєво впливають на перебіг, лікування та профілактику пародонтиту. Це потребує різнопланового підходу та вибору найефективніших лікарських засобів.

Первинно стратегічним напрямом профілактики запалення ясен є усунення прикріплення пародонтопатогенів до епітелію та поверхні зубів для запобігання проникненню мікроорганізмів та їхніх токсинів через природні захисні бар'єри. Для запобігання дисбіозу, тривалого лікування, підтримувальної терапії та профілактики важливими є біологічні підходи з застосуванням пробіотиків, а також інших природних агентів; розробляють концепцію вакцинації проти пародонтиту. Корекцію патологічного процесу в пародонті розглядають у контексті загальної біологічної відповіді організму. Тому оцінювання ролі його регуляторів розкриває не тільки особливості місцевих механізмів, шляхи модуляції, але й вибір ефективних лікарських засобів. Критично проаналізували перспективи нових підходів і впровадження високоєфективних препаратів.

### Key words:

periodontitis, pathology, modulation therapy.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (5), 730-738

## Modern understanding of pathogenesis of periodontal diseases and prospects of modulation therapy (literature review)

V. M. Zubachyk, O. A. Petryshyn, O. V. Zubachyk

**Aim.** To study scientific literature which covers the onset and course of major periodontal diseases and possible methods of body modulation for such patients. To analyze the information provided by the modern scientific researches of periodontal diseases pathogenesis and treatment results to outline prospective directions of therapeutic influence on the patient's organism.

**Conclusions.** The pathogenesis of gingivitis and periodontitis is determined by some factors, the main of which are local, microorganisms in particular, that are counteracted by the immune system. Periodontal tissue is in close contact with the organs and systems of the body. Their diseases significantly affect the course, treatment and prevention of periodontitis. This requires a multifaceted approach and the choice of the most effective drugs.

The primary strategy of preventing gingivitis is to eliminate the attachment of periodontal pathogens to the epithelium and surface of the teeth to prevent the penetration of microorganisms and their toxins through natural protective barriers. It is more important to resort to biological approaches using probiotics, as well as other natural media in order to prevent dysbiosis, long-term treatment, and maintenance therapy. The concept of vaccination against periodontitis is now being elaborated. Correction of the pathological process in the periodontium is considered in the context of the overall biological response of the organism. Therefore, the assessment of the role of its regulators reveals not only the features of local mechanisms, modulation pathways, but also the choice of effective drugs. Prospects of new approaches and introduction of highly effective drugs are critically analyzed.

### Ключевые слова:

пародонтит, патогенез, модуляционная терапия.

Запорожский медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 730-738

## Современное понимание патогенеза заболеваний пародонта и перспективы модуляционной терапии (обзор литературы)

В. М. Зубачик, О. А. Петришин, О. В. Зубачик

**Цель работы** – изучить источники научной литературы, в которых представлено формирование и течение основных болезней околозубных тканей и методы возможной модуляции организма таких пациентов; проанализировать специализированную литературу о патогенезе заболеваний пародонта и представить перспективные направления терапевтического влияния на организм больного.

**Выводы.** В патогенезе гингивита и пародонтита выделены факторы, среди которых основными считают местные, в том числе микроорганизмы, которым противодействует иммунная система. Ткани пародонта тесно взаимосвязаны с органами и системами организма, их патологии существенно влияют на течение, лечение и профилактику пародонтита. Это требует разнопланового подхода и выбора наиболее эффективных лекарственных средств.

Первично стратегическим направлением предупреждения воспаления десен является устранение прикрплення пародонтопатогенов к эпителию и поверхности зубов для воспрепятствования проникновению микроорганизмов и их токсинов

сквозь естественные защитные барьеры. Для предупреждения дисбиоза, длительного лечения, поддерживающей терапии и профилактики более важны биологические подходы с использованием пробиотиков, а также иных натуральных средств; существует концепция вакцинации против пародонтита. Коррекцию патологического процесса в пародонте рассматривают в контексте общего биологического ответа организма. Поэтому оценка роли его регуляторов раскрывает не только особенности местных механизмов, пути модуляции, но и выбор эффективных лекарственных средств. Критически проанализировали перспективы новых подходов и внедрения высокоэффективных препаратов.

Серед актуальних проблем сучасної стоматології одне з провідних місць належить захворюванням тканин пародонта. Вони доволі різні за природою та рівнем ураження тканин [1].

Гінгівіт – запалення ясен, що клінічно виявляється порушенням цілісності зубо-ясенного з'єднання та відсутністю деструкційних змін в інших частинах пародонта. Його слід вважати самостійним захворюванням, що може тривати необмежено довго без наростання глибоких структурних змін у навкол зубних тканинах [2,3]. Хронічний генералізований пародонтит – дистрофічно-запальний процес, який охоплює всі тканини пародонта; для нього характерна деструкція періодонта й кісткової тканини, що прогресує, з утворенням пародонтальних кишень, рухомістю зубів і травматичною оклюзією. Симптоматичний гінгівіт, що супроводжує пародонтит, клінічно має всі ознаки запального процесу, перебігає на тлі виражених патологоморфологічних змін у всіх тканинах пародонта [1,4,5].

Хвороби пародонта просто виявити, вони не викликають труднощів у діагностиці, оскільки ці тканини легкодоступні для візуально-інструментального обстеження, а для диференційної діагностики найчастіше достатньо рентгенологічного дослідження. Зважаючи на це, проблеми з усуненням такого патологічного процесу не мали б виникати. Але істотна поширеність захворювань тканин пародонта серед населення, характер перебігу, недостатня ефективність методів терапії, що призводить до передчасної втрати зубів і зниження працездатності, зумовлює загальнономедичне й соціальне значення проблеми [6,7]. Незважаючи на чималу кількість досліджень, що здійснюються в Україні, а також істотні досягнення в діагностиці та хірургічному лікуванні, деякі аспекти етіології, ґенезу, пускових механізмів і клінічного прогнозування та профілактики хвороб пародонта залишаються недостатньо вивченими. Відсутність пояснення цих механізмів спричиняє не завжди успішне консервативне лікування цих хворих [4,5].

## Мета роботи

Опрацювати джерела наукової літератури, в яких висвітлено формування та перебіг основних хвороб навкол зубних тканин і методи можливої модуляції організму таких пацієнтів; проаналізувати відомості фахової літератури щодо патогенезу хвороб пародонта, визначити перспективні напрями терапевтичного впливу на організм хворого.

За сучасними уявленнями, генералізований пародонтит виникає у разі поєданого впливу місцевих і загальних чинників на тлі зміненої реактивності організму. На думку більшості закордонних авторів, етіопатогенетичний чинник пародонтиту – зубна бляшка, зокрема мікроорганізми та продукти їхньої життєдіяльності [8–11]. Інші дослідники вважають, що провідними

в розвитку генералізованого пародонтиту є судинні та мікроциркуляційні порушення [12,13], наголошують на пародонтопатогенній дії ліпідних медіаторів [14,15], оксидантному стресі [16,17], травматичній оклюзії [18]. З посиленням запально-дистрофічних змін у пародонті важливу роль відіграють загальносоматичні захворювання центральної та периферичної нервових систем [19,20], порушення обміну [21] та розлади ендокринної системи [22–24], недостатність вітамінів і мікроелементів [25]. Безперечним є залучення імунологічних механізмів у розвиток і перебіг патологічного процесу в пародонті [26–29] та генетичного детермінізму [30,31].

Провідний етіологічний чинник у хворих на гінгівіт і пародонтит – мікроорганізми. Мікробіота порожнини рота численна (понад 500 видів), виявили основні мікроорганізми з вираженою патогенністю, досліджують нові, а їхню взаємодію вважають важливішою, ніж ізольований вплив мікроорганізму [8,10,11].

Пародонтит не вважають інфекцією у класичному розумінні терміну, його асоціюють із дисбіозом [9,11,32]. Тому розбалансування кооперації шкідливих для організму мікроорганізмів, усунення селективного місця прикріплення їх до епітелію та поверхні зубів, а також усунення факторів, що впливають на еволюцію співіснування спільноти мікроорганізмів дадуть змогу змінити локальне середовище можливого проникнення мікроорганізмів та їхніх токсичних продуктів через природні захисні бар'єри слизової оболонки [8,10]. Це один із первинних стратегічних напрямів запобігання формуванню запального процесу в пародонті. Безсумнівно, механічне видалення біоплівки [33] та місцеве застосування антисептиків, як-от хлоргексидину [34], зменшують кількість і послаблюють дію пародонтопатогенів, суттєво знижують тяжкість перебігу гінгівіту та пародонтиту, залишаються основою лікування та профілактики захворювань пародонта. Але для тривалого лікування й, особливо, для первинної профілактики, підтримувальної терапії стратегічно важливішими є біологічні підходи. Так, усунення дисбактеріозу в певних локаціях порожнини рота за допомогою пробіотиків [35], а також застосування інших природних агентів [36] дадуть змогу усунути дисбаланс між фізіологічною та патологічною мікрофлорою, нормалізують середовище функціонування клітин і тканин, сприятимуть адаптивним і компенсаційним механізмам захисту.

Для ефективного пробіотикотерапії живі бактерії мають колонізуватися на місці та розмножуватися в доволі великій кількості, щоб антагонізувати патогени. Механізми дії пробіотиків до кінця не вивчені, але вони модулюють мікробіоту та відповідь організму, відновлюють епітеліальний бар'єр, запобігають приєднанню збудників, нормалізують мікробний пейзаж, сприяють імунній реакції [37,38]. Про- та пребіотики активно застосовують для профілактики [35] та лікування [37,39] хвороб пародонта. Перспективним є впровадження

генетично модифікованих пробіотичних мікроорганізмів для забезпечення цілеспрямованого транспорту позаклітинних білків чи цитокінів. Рекombінантні пробіотики можна вважати векторами для пероральних вакцин [35].

Концепцію вакцинації проти пародонтиту почали розробляти після виявлення специфічних мікроорганізмів, які отримали назву пародонтопатогени [35]. Так, при активній імунізації досліджували грамнегативний анаероб *Fusobacterium nucleatum*, що відіграє вирішальну роль у формуванні патогенних біологічних плівок і забезпечує коагрегацію між ранніми та пізніми патогенними збудниками хвороб пародонта, зокрема *Porphyromonas gingivalis* [5]. З'ясували, що цільова вакцинація пригнічувала утворення під'ясенної біоплівки і колонізацію патогенів [40]. При пасивній імунізації шляхом стимуляції імунної відповіді організму проти певних антигенів мікроорганізмів застосовували моноклональні антитіла до факторів колонізації *P. gingivalis*, потенційні мішені – також рекombінантні білки зовнішньої мембрани та гемаглютиніни [41,42]. Це знижувало рівень пародонтопатогенів, їхню здатність до колонізації, але ефективність вакцинації – нетривала [43].

Проблема розроблення вакцин для хвороб пародонта полягає в тому, що захворювання насамперед є наслідком побічного пошкодження тканини організму імунною відповіддю, а не прямою дією бактерій [28,44]. Отже, вкрай важливим для успіху у створенні вакцин від пародонтиту є розуміння механізмів, що викликають пошкодження тканин під час запалення, коли вони не можуть повністю контролювати під'ясенні мікробні асоціації. Іншими словами, антимікробна реакція, спричинена вакциною, не повинна активувати руйнівну дію запального процесу [11,45]. Ще одна проблема в розробленні вакцин – те, що пародонтит ініціюється синергетичними та дисбіотичними мікробними асоціаціями, а не кількома виділеними пародонтопатогенами [9,32]. Імунізація визначеними субодичними імуногенами потребує використання належних ад'ювантів більше, ніж імунізація цілими бактерійними клітинами, оскільки останні містять власні ад'ювантні речовини (наприклад, ліпополісахарид) [40]. Потрібні додаткові дослідження для встановлення стратегій вакцинації та механізмів імунної відповіді, що мають оптимальну ефективність у боротьбі з хворобами пародонта [5,35].

Біологічні підходи до профілактики та корекції патологічного процесу в пародонті включають використання натуральних речовин, що мають неагресивну дію, характеризуються антисептичним і протизапальним ефектами [36,46]. Фітопрепарати нагідок, чистотілу, ромашки, евкаліпту, шавлії, зеленого чаю, алое вера пригнічують накопичення зубних відкладень, поліпшують стан ясен, посилюють опірність слизових оболонок, поліпшують тонус і кровообіг у судинах [17,39,47–50]. Знеболювальну, ранозагоювальну, антиоксидантну дію мають екстракти прополісу [51], сприяють цьому ефірні олії троянди, лаванди, ментолу, лимонника [48,52]. Препарати з натуральних компонентів застосовують для апікацій, полоскань, у складі зубних паст і гелів [48,52,53]. Методи лікування за допомогою натуральних речовин поширені в різних країнах, інколи на рівні з традиційною терапією [54]. Надалі доцільно продовжувати дослідження для

напрацювання біологічних напрямів щодо профілактики і лікування захворювань пародонта.

Тривала агресія інфекційних агентів спричиняє запальну реакцію передусім місцевих навколозубних тканин, інтенсивність якої дуже залежить від локального імунітету, особливостей тканин і середовища, в якому знаходяться антагоністично налаштовані чинники дії та захисту організму [26,29,32,55–57]. Незважаючи на місцевий характер захворювань, інфекція з ясенної борозни чи кишені може призвести до запальних реакцій далеко за його межами пародонта, спричиняючи біохімічні, морфологічні зміни тканин та органів [1,6,12,24,27]. Тому вчасне усунення інфекційного агента з локалізацією запальної реакції – профілактика патологій інших органів і систем організму.

Якщо раніше звертали увагу на вплив різних віддалених органів на тканини пародонта [4,6,19,22,23,25], то сьогодні дослідники акцентують на наявності зворотного зв'язку [13,20,24,27]. Підґрунтям до цього є інформація про здатність пародонтопатогенів потрапляти у кров'яне русло. За результатами досліджень, вони, як правило, усунюються ретикулоендотеліальною системою впродовж декількох хвилин без будь-яких клінічних симптомів. Але при тривалому проникненні вони діють як розчинні антигени. Бактерії та їхні антигени, що систематично диспергують, викликають суттєву системну відповідь [9,11]. Лейкоцити, ендотеліальні клітини та гепатоцити реагують на бактерії/фактор вірулентності секрецією прозапальних медіаторів імунної системи (цитокіни, хемокіни, С-реактивний білок). Розчинні антигени реагують зі специфічними антитілами, що циркулюють, утворюючи імунні комплекси, які надалі підсилюють запалення в місцях відкладення. Крім того, прозапальні медіатори, як-от IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  і PGE $_2$ , продуковані місцево запаленими тканинами ясен, можуть мати системний вплив, наприклад, спричиняти ендотеліальну дисфункцію. Прозапальні цитокіни можуть викликати лейкоцитоз, експресію білків гострої фази [2,13,14,30]. Крім гострої фази в сироватці крові виявляють такі реакенти, як амیلордний білок, фібриноген, інгібітор активатора плазміногену-1 тощо [1,2,13]. Усі системні захворювання організму залучені в цей процес і пов'язані з генералізованими дистрофічно-запальними процесами в пародонті.

Зважаючи на органотиповість запального процесу у тканинах пародонта, вчені звертають увагу на роль маркерів, активних речовин і молекул, які мають важливе значення у формуванні патологічного процесу, особливостях його перебігу, домінуванні запалення чи дистрофії [56]. Нині ще дискутують питання про первинність характеру змін у пародонті при генералізованому пародонтиті.

Запалення – важлива складова загальної біологічної відповіді, завдяки якій тканини пародонта намагаються впоратися з різними загрозами, як-от вплив патогенів і подразників, ремоделювання пошкоджених клітин. Через адаптаційні зміни місцевої судинної системи й вивільнення різних медіаторів, що взаємодіють із нейтрофілами та іншими типами клітин, основними функціями запалення є усунення первинної причини інфікування або травми клітин, очищення від апоптотичних і некротизованих клітин та їхніх залишків, ініціювання відновлення тканин [58].



У відповідь на інфікування тканин, травму чи запалення нейтрофіли – перші клітини, що вивільняються з кровообігу й направляються до пошкоджених ділянок [13,59]. Процес виходу нейтрофілів – складний каскад низько- та високоафінних адгезивних взаємодій нейтрофілів з ендотелієм. Крім хемокінів, інші важливі медіатори запалення, що взаємодіють та активують нейтрофіли, включають арахідонову кислоту, її похідні, як-от простагландини, лейкотрієни, та продукти активації комплексу, зокрема анафілатоксини C3a і C5a [14,15,60].

Система комплексу містить майже 50 рідинно-фазових, клітинно-поверхневих або внутрішньоклітинних білків, які запускають і регулюють сигнальні шляхи, опосередковуючи імунний нагляд і гомеостаз [61]. Активація комплексу запускається різними шляхами (класичний, лектиновий або альтернативний), усі вони сходяться до комплексу, що зумовлює ферментативне утворення ефекторних молекул, що полегшують дію антитіл і фагоцитів на очищення мікробних збудників (через опсонізацію), зумовлюють активацію запальних клітин, а також лізують можливі патогени [56]. Але коли комплекс нерегульований або надмірно активований, він може керувати або посилювати патогенез низки запальних захворювань, включаючи хвороби пародонта [62]. Тому оцінювання ролі регуляторів формування та перебігу патологічного процесу у тканинах пародонта розкриває не тільки особливості місцевих механізмів, шляхи модуляції запального чи дистрофічного процесу, але й вибір ефективних лікарських засобів [63]. Це важливий напрям у лікуванні та профілактиці хвороб пародонта, який виглядає нескінченним, але з чітким прикладним значенням. Для цього потрібні численні тривалі рандомізовані контрольовані дослідження клінічного й експериментального напрямів. Потрібно розробити нове покоління препаратів із повільним вивільненням із лікарської форми малодозованих компонентів із цільовим призначенням для місцевого доставлення, що включатимуть нові засоби, наприклад інгібітори чи неантибактерійні агенти (протизапальні медикаменти, інгредієнти для регенерації кісток) [64].

Модуляційна терапія забезпечує концепцію лікування, котра спрямована на зміну стану або функції пацієнта для лікування захворювання. Умовно розрізняють її вплив на організм загалом і на м'які тканини пародонта та його кісткову частину [65,66]. У разі хвороб пародонта вплив на організм переважно спрямований на регулювання імунної реакції способами, що запобігають або покращують стан пошкоджених тканин. Мета деяких із цих підходів – розірвати замкнутий цикл, який пов'язує мікробний дисбіоз і деструкційне запалення та лежить в основі хронічності генералізованого пародонтиту [5,67]. Імовірно, контролюючи запальну реакцію хворого, можна обмежити надходження поживних речовин до мікробіоти, що підтримує дисбіоз, створюючи середовище, яке може відновити мікробну флору, сумісну зі здоров'ям пародонта. В ідеалі ефективна терапевтична модуляція самого організму може відновити баланс між прозапальними та протизапальними медіаторами [68], блокувати розвиток хвороби та сприяти створенню середовища для усунення запалення та відновлення тканин пародонта. Нестероїдні протизапальні препарати інгібують циклооксигеназний шлях метаболізму

арахідонової кислоти, це один із напрямів лікування хворих на гінгівіт і пародонтит, хоча нині ці препарати мають суттєві побічні явища [69].

Чималий інтерес викликає новий підхід – модуляція організму для регулювання запалення. Це нові речовини – резольвіни, які не пригнічують гостре запалення, що важливе для боротьби з інфекцією та сприяє оптимальному загоєнню ран, але запобігають його подовженню [58,68,69]. Ці сполуки включають похідні омега-3 жирних кислот, докозагексаєнову та ейкозапентаєнову кислоти, а також ліпоксини, отримані з арахідонової кислоти [66,69–71].

Інша група нових антикоагенолітичних сполук ще не затверджена для клінічного застосування у людей, але показала безпеку й ефективність на різних моделях захворювань пародонта у тварин. Це нові хімічні модифікації куркуміну, ключового інгредієнта натуральної спеції куркуми [72].

Ще один напрям – лікування антицитокінами, який передбачає місцеве застосування нейтралізуючих моноклональних препаратів: антитіл або антагоністів рецепторів для блокування дії прозапальних цитокінів [73]. Розроблені групи цих препаратів, що потенційно негативно впливають на імунітет, а також блокують одиничні цитокіни, а це може бути малоефективним щодо власне запалення. Експериментально доведена ефективність препаратів, які можуть гальмувати активацію комплексу в яснах, що інгібує запалення та втрату альвеолярної кісткової тканини, запобігає деградації сполучної тканини, пришвидшує загоєння ран [32,74]. Вивчають можливість використання гомологічних білків ендотелію (ендотеліальний локус-1), який може блокувати розвиток пародонтиту шляхом пригнічення активності клітин, долучених у запалення, а також наступні процеси, що стосуються остеокластогенезу. Перспективною вважають терапію, що спрямована на адаптивні імунні клітини, зокрема на В-клітини та плазматичні клітини для лікування хвороб пародонта. Обмежені дані свідчать про потенціал такої терапії [75]. У нещодавньому дослідженні вивчали також клітини Т-хелпери 17.

Один із напрямів терапії – запобігання руйнівним процесам у тканинах пародонта, їхнє блокування [15,56]. Так, встановили: запальна реакція у тканинах пародонта може мати шкідливий вплив через кілька механізмів: індукцію матричних металопротеїназ, що спричиняють деградацію сполучної тканини, фактор некрозу пухлини, що стимулює диференціацію та активацію остеокластів, призводячи до розсмоктування кістки, інтерлейкін-1β із руйнівною здатністю [14,29]. Руйнування сполучної та кісткової тканин можна заблокувати безпосередньо шляхом націлювання на ефекторні механізми [5]. Для цього застосовують антибіотики групи тетрацикліну, які можуть блокувати активність матриксних металопротеїназ. Бісфосфонати – антирезорбтивні препарати, що зв'язують мінеральні компоненти кістки (кристали гідроксиапатиту) та впливають на дію остеокластів. Один із можливих механізмів дії бісфосфонатів – сприяння апоптозу остеобластів. Інший підхід до прямого пригнічення втрати кісткової маси – запобігання диференціації остеокластів шляхом блокування взаємодії TNF-α з його рецептором на поверхні попередників остеобластів [76]. Остеокласти також можуть регулю-

ватися секреторним білком Wnt 5a, який продукується здоровими тканинами ясен [77].

Інші потенційні стратегії лікування передбачають використання антагоністів фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , зокрема стероїдів. Ці методи лікування мають істотні побічні ефекти, їх не можна призначати для тривалого застосування. Статини, що характеризуються протизапальними властивостями, також зупиняють розвиток хвороб пародонта [78]. Як і інгібітори синтезу простагландинів, вони ефективні тільки під час лікування і не відвернуть наслідки захворювання. Зважаючи на побічні ефекти, жоден із них не вважають оптимальним препаратом для лікування пародонтозу [15]. У перспективі слід змінювати парадигму терапевтичного підходу до лікування хворих на генералізований пародонтит від блокування запального процесу до використання медіаторів патологічного процесу для його регулювання [15]. Фармакологічні пошуки в цьому напрямі тривають.

Важливе питання пародонтології – особливості структурної організації тканин пародонта, виникнення та перебіг хвороб у людей старшого та похилого віку [79–81]. Саме такі пацієнти мають підвищену сприйнятливості до інфекційних і запальних захворювань, включаючи захворювання пародонта. Вважають, що вік впливає на імунозапальний статус та/або регенеративний потенціал тканин пародонта так, що збільшується сприйнятливості до пародонтиту внаслідок порушення функціонування імунних і стовбурових клітин, які потенційно можуть дисбалансовувати регуляцію імунної відповіді та погіршувати відновлення тканин пародонта [82,83]. Старіння гемопоетичних стовбурових клітин – головна причина імунного старіння, що впливає на вроджений та адаптаційний імунітет [83]. Отже, фізіологічне старіння ендотеліальних клітин як найважливіший клітинний компонент ніші гемопоетичних стовбурових клітин зумовлює функціональне старіння [84]. Трансплантовані молоді стовбурові ендотеліальні клітини омолоджують функціональну активність гемопоетичних стовбурових клітин у старих тварин, а отже, принаймні частково, процес старіння можна вважати оборотним процесом [85]. Нині посилюється інтерес до стовбурових клітин мезенхімальної строми. Ці нові терапевтичні варіанти можуть протидіяти несприятливим ефектам старіння з приводу низки захворювань і, можливо, пародонтиту.

Незважаючи на потенціал раціональних цільових підходів для запобігання та лікування хвороб пародонта, більшою проблемою є клінічне оцінювання препаратів в аспекті їхніх ризиків і переваг.

## Висновки

1. Первинно стратегічним напрямом профілактики запалення ясен є усунення прикріплення пародонтопатогенів до епітелію та поверхні зубів для запобігання проникненню мікроорганізмів та їхніх токсинів через природні захисні бар'єри.

2. Для запобігання дисбіозу, тривалого лікування, підтримувальної терапії та профілактики важливіші біологічні підходи з застосуванням пробіотиків, а також інших природних агентів; розробляють концепцію вакцинації проти пародонтиту.

3. Корекцію патологічного процесу в пародонті розглядають у контексті загальної біологічної відповіді організму. Тому оцінювання ролі його регуляторів розкриває не тільки особливості місцевих механізмів, шляхи модуляції, але й вибір ефективних лікарських засобів.

**Перспективи подальших досліджень.** Процес модуляційної терапії у хворих на пародонтит передбачає не тільки блокування окремих ланок патогенезу, але і здатність регулювати їх молекулами чи активними сполуками з селективним доставленням і пролонгованою дією в організмі, що визначає біологічну стратегію лікування та профілактики цього захворювання. Це зумовлює необхідність глибокого вивчення процесів формування та перебігу патологічного процесу, розроблення нових підходів і впровадження високоєфективних препаратів не тільки місцевої дії, але і системного впливу на організм.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 22.01.2021

Прийнято до друку / Accepted: 03.02.2021

## Відомості про авторів:

Зубачик В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3813-5114](https://orcid.org/0000-0003-3813-5114)

Петришин О. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0203-6341](https://orcid.org/0000-0003-0203-6341)

Зубачик О. В., канд. мед. наук, асистент каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9272-2307](https://orcid.org/0000-0001-9272-2307)

## Information about authors:

Zubachyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Petryshyn O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Zubachyk O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Orthodontics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Зубачик В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Петришин О. А., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Зубачик О. В., канд. мед. наук, ассистент каф. ортодонтии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

## Список литературы

- [1] Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P. N.Papapanou et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. Vol. 45. Issue S20. P. S162-S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>

- [2] Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents / V. PITCHIKA et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue 4. P. 372-381. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12690>
- [3] Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease / M. Sanz et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue S18. P. S5-S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>
- [4] Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years / C. A. Ramsey et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue 12. P. 1182-1191. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12782>
- [5] Hajishengallis G., Chavakis T., Lambris J. D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 14-34. <https://doi.org/10.1111/prd.12331>
- [6] Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review / M. C. Ferreira et al. *Journal of Periodontal Research*. 2017. Vol. 52. Issue 4. P. 651-665. <https://doi.org/10.1111/jre.12436>
- [7] Graziani F., Tsakos G. Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 277-294. <https://doi.org/10.1111/prd.12305>
- [8] Curtis M. A., Diaz P. I., Van Dyke T. E. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- [9] Rosier B. T., Marsh P. D., Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *Journal of Dental Research*. 2018. Vol. 97. Issue 4. P. 371-380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>
- [10] Mira A., Simon-Soro A., Curtis M. A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44. Issue S18. P. S23-S38. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12671>
- [11] Lamont R. J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*. 2018. Vol. 16. Issue S12. P. 745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- [12] Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease / D. Herrera, A. Molina, K. Buhlin, B. Klinge. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 66-89. <https://doi.org/10.1111/prd.12302>
- [13] Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease / H. A. Schenkein, P. N. Papananou, R. Genco, M. Sanz. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 90-106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- [14] Marchesan J. T. Inflammation as contributors to periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2020. Vol. 91. Issue S1. P. S6-S11. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0157>
- [15] Van Dyke T. E. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2020. Vol. 91. Issue S1. P. S19-S25. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0088>
- [16] Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / F. Sczepanik et al. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 45-68. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>
- [17] Antioxidant therapy (lycopene and green tea extract) in periodontal disease: A promising paradigm / P. Tripathi et al. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2019. Vol. 23. Issue 1. P. 25-30. [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.277\\_18](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.277_18)
- [18] Passanezi E., Sant'Ana A. Role of occlusion in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2019. Vol. 79. Issue 1. P. 129-150. <https://doi.org/10.1111/prd.12251>
- [19] Sabbah W., Gomaa N., Gireesh A. Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 78. Issue 1. P. 154-161. <https://doi.org/10.1111/prd.12238>
- [20] Periodontal disease role in Alzheimer disease and other cognitive disorders / A. R. Kamer et al. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 242-271. <https://doi.org/10.1111/prd.12327>
- [21] Jepsen S., Suvan J., Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 125-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>
- [22] Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity / E. Xiao et al. *Cell Host & Microbe*. 2017. Vol. 22. Issue 1. P. 120-128.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014>
- [23] Genco R. J., Borgnakke W. S. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 40-45. <https://doi.org/10.1111/prd.12270>
- [24] Genco R. J., Graziani F., Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 59-65. <https://doi.org/10.1111/prd.12271>
- [25] Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy / H. Dommisch et al. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 78. Issue 1. P. 129-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12233>
- [26] The periodontal war: microbes and immunity / J. L. Ebersole et al. *Periodontology 2000*. 2017. Vol. 75. Issue 1. P. 52-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>
- [27] Systemic Immunologic Consequences of Chronic Periodontitis / D. K. Gaudilliere et al. *Journal of Dental Research*. Vol. 98. Issue 9. P. 985-993. <https://doi.org/10.1177/0022034519857714>
- [28] Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease / M. G. Netea et al. *Science*. 2016. Vol. 352. Issue 6284. P. aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
- [29] Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells / M. Tsukasaki et al. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 701. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03147-6>
- [30] Loos B., Van Dyke T. E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 83. Issue 1. P. 26-39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- [31] Schaefer A. S. Genetics of periodontitis: Discovery, biology, and clinical impact. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 78. Issue 1. P. 162-173. <https://doi.org/10.1111/prd.12232>
- [32] A dysbiotic microbiome triggers T<sub>H</sub>17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans / N. Dutzan et al. *Science Translational Medicine*. 2018. Vol. 10. Issue 463. P. eaat0797. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797>
- [33] Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease / S. Sälzer et al. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 35-44. <https://doi.org/10.1111/prd.12332>
- [34] Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health / P. James et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 3. Issue 3. P. CD008676. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>
- [35] Myneni S. R., Brocovich K., Wang H. H. Biological strategies for the prevention of periodontal disease: Probiotics and vaccines. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 161-175. <https://doi.org/10.1111/prd.12343>
- [36] Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review / M. G. Moro I et al. *Journal of Periodontal Research*. 2018. Vol. 53. Issue 3. P. 288-297. <https://doi.org/10.1111/jre.12525>
- [37] Probiotics and Periodontitis – A Literature Review / S. Gatej, N. Gully, R. Gibson, P. M. Bartold. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2017. Vol. 19. Issue 2. P. 42-50.
- [38] Allaker R. P., Stephen A. S. Use of Probiotics and Oral Health. *Current Oral Health Reports*. 2017. Vol. 4. Issue 4. P. 309-318. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0159-6>
- [39] Comparative Evaluation of the Efficacy of Probiotic, Herbal and Chlorhexidine Mouthwash on Gingival Health: A Randomized Clinical Trial / M. A. Deshmukh et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11. Issue 3. P. ZC13-ZC16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23891.9462>
- [40] A built-in adjuvant-engineered mucosal vaccine against dysbiotic periodontal diseases / S. Puth et al. *Mucosal Immunology*. 2019. Vol. 12. Issue 2. P. 565-579. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0104-6>
- [41] Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination / H. S. Goodridge et al. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16. Issue 6. P. 392-400. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.43>
- [42] Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity / I. Mitroulis et al. *Cell*. 2018. Vol. 172. Issue 1-2. P. 147-161.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.034>
- [43] BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity / R. Arts et al. *Cell Host & Microbe*. 2018. Vol. 23. Issue 1. P. 89-100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
- [44] Immunometabolic Crosstalk: An Ancestral Principle of Trained Immunity? / S. Penkov, I. Mitroulis, G. Hajishengallis, T. Chavakis. *Trends in Immunology*. 2019. Vol. 40. Issue 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.002>
- [45] *Porphyromonas gingivalis* Stimulates TLR2-PI3K Signaling to Escape Immune Clearance and Induce Bone Resorption Independently of MyD88 / H. Makkawi et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017. Vol. 7. P. 359. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00359>
- [46] Laleman I., Teughels W. Novel natural product-based oral topical rinses and toothpastes to prevent periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 102-113. <https://doi.org/10.1111/prd.12339>
- [47] Anti-inflammatory and antiresorptive effects of Calendula officinalis on inflammatory bone loss in rats / J. Alexandre et al. *Clinical Oral Investigations*. 2018. Vol. 22. Issue 6. P. 2175-2185. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2308-7>
- [48] *Eugenia uniflora* Dentifrice for Treating Gingivitis in Children: Antibacterial Assay and Randomized Clinical Trial / V. Jovito et al. *Brazilian Dental Journal*. 2016. Vol. 27. Issue 4. P. 387-392. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201600769>
- [49] Effects of green tea (*Camellia sinensis*) mouthwash containing 1% tannin on dental plaque and chronic gingivitis: a double-blinded, randomized, controlled trial / G. Radafshar et al. *Journal of Investigative*

- and *Clinical Dentistry*. 2017. Vol. 8. Issue 1. P. e12184. <https://doi.org/10.1111/jicd.12184>
- [50] Effect of aloe vera as a preprocedural rinse in reducing aerosol contamination during ultrasonic scaling / B. Paul et al. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2020. Vol. 24. Issue 1. P. 37-41. [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.188\\_19](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.188_19)
- [51] Propolis: A natural biomaterial for dental and oral health care / Z. Khurshid et al. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2017. Vol. 11. Issue 4. P. 265-274. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.046>
- [52] Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells / F. da Cunha et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 84. P. 614-621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.089>
- [53] Anti-plaque and anti-gingivitis effect of Papain, Bromelain, Miswak and Neem containing dentifrice: A randomized controlled trial / A. Tadikonda, K. C. Pentapati, A. S. Urala, S. Acharya. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017. Vol. 9. Issue 5. P. e649-e653. <https://doi.org/10.4317/jced.53593>
- [54] Welz A. N., Emberger-Klein A., Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 92. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2160-6>
- [55] Moutsopoulos N. M., Konkel J. E. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunology*. 2018. Vol. 39. Issue 4. P. 276-287. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005>
- [56] Preshaw P. M. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology 2000*. 2018. Vol. 76. Issue 1. P. 131-149. <https://doi.org/10.1111/prd.12148>
- [57] Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers / P. Monsarrat et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016. Vol. 43. Issue 5. P. 390-400. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12534>
- [58] From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins / I. Kourtzelis et al. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017. Vol. 102. Issue 3. P. 677-683. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0117-024R>
- [59] Hajishengallis G., Korostoff J. M. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000*. 2017. Vol. 75. Issue 1. P. 116-151. <https://doi.org/10.1111/prd.12181>
- [60] Complement therapeutics in inflammatory diseases: promising drug candidates for C3-targeted intervention / D. C. Mastellos et al. *Molecular Oral Microbiology*. 2016. Vol. 31. Issue 1. P. 3-17. <https://doi.org/10.1111/omi.12129>
- [61] Novel mechanisms and functions of complement / G. Hajishengallis et al. *Nature Immunology*. 2017. Vol. 18. Issue 12. P. 1288-1298. <https://doi.org/10.1038/ni.3858>
- [62] Ricklin D., Reis E. S., Lambris J. D. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. Vol. 12. Issue 7. P. 383-401. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70>
- [63] The renaissance of complement therapeutics / D. Ricklin et al. *Nature Reviews Nephrology*. 2018. Vol. 14. Issue 1. P. 26-47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.156>
- [64] Steinberg D., Friedman M. Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: Fantasy or already reality? *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 84. Issue 1. P. 176-187. <https://doi.org/10.1111/prd.12341>
- [65] A "Point-by-Point" Statement on Periodontal Host-Modulation Therapy: Safety First! / L. M. Golub et al. *Oral Health*. 3 July 2018. URL: <https://www.oralhealthgroup.com/features/point-point-statement-periodontal-host-modulation-therapy-safety-first/>
- [66] Van Dyke T. E. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017. Vol. 58. P. 21-36. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.04.006>
- [67] Golub L. M., Lee H. M. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*. 2020. Vol. 82. Issue 1. P. 186-204. <https://doi.org/10.1111/prd.12315>
- [68] DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation / I. Kourtzelis et al. *Nature Immunology*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 40-49. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0249-1>
- [69] Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy-a review / B. Chee et al. *Clinical Oral Investigations*. 2016. Vol. 20. Issue 5. P. 879-894. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1750-2>
- [70] Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases / L. M. Golub et al. *International Dental Journal*. 2016. Vol. 66. Issue 3. P. 127-135. <https://doi.org/10.1111/idj.12221>
- [71] Bartold M. P., Van Dyke T. E. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology 2000*. 2017. Vol. 75. Issue 1. P. 317-329. <https://doi.org/10.1111/prd.12169>
- [72] A Chemically Modified Curcumin (CMC 2.24) Inhibits Nuclear Factor  $\kappa$ B Activation and Inflammatory Bone Loss in Murine Models of LPS-Induced Experimental Periodontitis and Diabetes-Associated Natural Periodontitis / M. S. Elburki et al. *Inflammation*. 2017. Vol. 40. Issue 4. P. 1436-1449. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0587-4>
- [73] Rogler G., Biedermann L., Scharl M. Anti-Cytokine Strategies beyond Anti-Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy: Pathophysiology and Clinical Implications. *Digestive Diseases*. 2017. Vol. 35. Issue 1-2. P. 5-12. <https://doi.org/10.1159/00049076>
- [74] Safety and Efficacy of the Complement Inhibitor AMY-101 in a Natural Model of Periodontitis in Non-human Primates / T. Kajikawa et al. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Developmen*. 2017. Vol. 6. P. 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.08.001>
- [75] Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 / N. M. Moutsopoulos et al. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376. Issue 12. P. 1141-1146. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612197>
- [76] Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study / C. Eglhoff-Juras et al. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018. Vol. 47. Issue 1. P. 66-70. <https://doi.org/10.1111/jop.12646>
- [77] Differential Expression and Roles of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and the Wingless Homolog Wnt5a in Periodontitis / T. Maekawa et al. *Journal of Dental Research*. 2017. Vol. 96. Issue 5. P. 571-577. <https://doi.org/10.1177/0022034516687248>
- [78] Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review / C. Petit et al. *Mediators of Inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 6367402. <https://doi.org/10.1155/2019/6367402>
- [79] From restoration to regeneration: periodontal aging and opportunities for therapeutic intervention / L. Huang et al. *Periodontology 2000*. 2016. Vol. 72. Issue 1. P. 19-29. <https://doi.org/10.1111/prd.12127>
- [80] Neves J., Sousa-Victor P., Jasper H. Rejuvenating Strategies for Stem Cell-Based Therapies in Aging. *Cell Stem Cell*. 2017. Vol. 20. Issue 2. P. 161-175. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.01.008>
- [81] Aging, inflammation, immunity and periodontal disease / J. L. Ebersole et al. *Periodontology 2000*. 2016. Vol. 72. Issue 1. P. 54-75. <https://doi.org/10.1111/prd.12135>
- [82] R Rapamycin treatment attenuates age-associated periodontitis in mice / J. Y. An et al. *GeroScience*. 2017. Vol. 39. Issue 4. P. 457-463. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9994-6>
- [83] Microenvironmental Views on Mesenchymal Stem Cell Differentiation in Age / B. D. Sui et al. *Journal of Dental Research*. 2016. Vol. 95. Issue 12. P. 1333-1340. <https://doi.org/10.1177/0022034516653589>
- [84] Secreted protein Del-1 regulates myelopoiesis in the hematopoietic stem cell niche / I. Mitroulis et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127. Issue 10. P. 3624-3639. <https://doi.org/10.1172/JCI92571>
- [85] Endothelial transplantation rejuvenates aged hematopoietic stem cell function / M. G. Poulos et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127. Issue 11. P. 4163-4178. <https://doi.org/10.1172/JCI93940>

## References

- [1] Papananou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschbaum, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workshop 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), S162-S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- [2] Pitchika, V., Thiering, E., Metz, I., Rothmaier, K., Willenberg, A., Hickel, R., Standl, M., Kocher, T., Heinrich, J., & Kühnisch, J. (2017). Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(4), 372-381. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12690>
- [3] Sanz, M., Beighton, D., Curtis, M. A., Cury, J. A., Dige, I., Dommisch, H., Ellwood, R., Giacaman, R. A., Herrera, D., Herzberg, M. C., Kononen, E., Marsh, P. D., Meyle, J., Mira, A., Molina, A., Mombelli, A., Quirynen, M., Reynolds, E. C., Shapira, L., & Zaura, E. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S5-S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>
- [4] Ramseier, C. A., Anerud, A., Dulac, M., Lulic, M., Cullinan, M. P., Seymour, G. J., Faddy, M. J., Bürgin, W., Schätzle, M., & Lang, N. P. (2017). Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(12), 1182-1191. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12782>
- [5] Hajishengallis, G., Chavakis, T., & Lambris, J. D. (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*, 84(1), 14-34. <https://doi.org/10.1111/prd.12331>
- [6] Ferreira, M. C., Dias-Pereira, A. C., Branco-de-Almeida, L. S., Martins, C. C., & Paiva, S. M. (2017). Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 651-665. <https://doi.org/10.1111/jre.12436>
- [7] Graziani, F., & Tsakos, G. (2020). Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontology 2000*, 83(1), 277-294. <https://doi.org/10.1111/prd.12305>

- [8] Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- [9] Rosier, B. T., Marsh, P. D., & Mira, A. (2018). Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *Journal of Dental Research*, 97(4), 371-380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>
- [10] Mira, A., Simon-Soro, A., & Curtis, M. A. (2017). Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S23-S38. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12671>
- [11] Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- [12] Herrera, D., Molina, A., Buhlin, K., & Klinge, B. (2020). Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 66-89. <https://doi.org/10.1111/prd.12302>
- [13] Schenkein, H. A., Papananou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 90-106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- [14] Marchesan, J. T. (2020). Inflammasomes as contributors to periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 91(S1), S6-S11. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0157>
- [15] Van Dyke, T. E. (2020). Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 91(S1), S19-S25. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0088>
- [16] Sczepanik, F., Grossi, M. L., Casati, M., Goldberg, M., Glogauer, M., Fine, N., & Tenenbaum, H. C. (2020). Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology 2000*, 84(1), 45-68. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>
- [17] Tripathi, P., Baggana, V., Upadhyay, P., Jindal, M., Gupta, S., & Nishat, S. (2019). Antioxidant therapy (lycopene and green tea extract) in periodontal disease: A promising paradigm. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 23(1), 25-30. [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_277\\_18](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_277_18)
- [18] Passanezi, E., & Sant'Ana, A. (2019). Role of occlusion in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 79(1), 129-150. <https://doi.org/10.1111/prd.12251>
- [19] Sabbah, W., Gomaa, N., & Gireesh, A. (2018). Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 78(1), 154-161. <https://doi.org/10.1111/prd.12238>
- [20] Kamer, A. R., Craig, R. G., Niederman, R., Fortea, J., & de Leon, M. J. (2020). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 242-271. <https://doi.org/10.1111/prd.12327>
- [21] Jepsen, S., Suvan, J., & Deschner, J. (2020). The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*, 83(1), 125-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>
- [22] Xiao, E., Mattos, M., Vieira, G., Chen, S., Corrêa, J. D., Wu, Y., Albiro, M. L., Bittinger, K., & Graves, D. T. (2017). Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host & Microbe*, 22(1), 120-128.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014>
- [23] Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2020). Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontology 2000*, 83(1), 40-45. <https://doi.org/10.1111/prd.12270>
- [24] Genco, R. J., Graziani, F., & Hasturk, H. (2020). Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology 2000*, 83(1), 59-65. <https://doi.org/10.1111/prd.12271>
- [25] Domnich, H., Kuzmanova, D., Jönsson, D., Grant, M., & Chapple, I. (2018). Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 78(1), 129-153. <https://doi.org/10.1111/prd.12233>
- [26] Ebersole, J. L., Dawson, D., 3rd, Emecen-Huja, P., Nagarajan, R., Howard, K., Grady, M. E., Thompson, K., Peyyala, R., Al-Attar, A., Lethbridge, K., Kirakodu, S., & Gonzalez, O. A. (2017). The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology 2000*, 75(1), 52-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>
- [27] Gaudilliere, D. K., Culos, A., Djevali, K., Tsai, A. S., Ganio, E. A., Choi, W. M., Han, X., Maghairah, A., Choisy, B., Baca, Q., Einhaus, J. F., Hedou, J. J., Bertrand, B., Ando, K., Fallahzadeh, R., Ghaemi, M. S., Okada, R., Stanley, N., Tanada, A., Tingle, M., ... Gaudilliere, B. (2019). Systemic Immunologic Consequences of Chronic Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 98(9), 985-993. <https://doi.org/10.1177/0022034519857714>
- [28] Netea, M. G., Joosten, L. A., Latz, E., Mills, K. H., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., O'Neill, L. A., & Xavier, R. J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 352(6284), Article aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
- [29] Tsukasaki, M., Komatsu, N., Nagashima, K., Nitta, T., Pluemsakunthai, W., Shukunami, C., Iwakura, Y., Nakashima, T., Okamoto, K., & Takayanagi, H. (2018). Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nature Communications*, 9(1), Article 701. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03147-6>
- [30] Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26-39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- [31] Schaefer, A. S. (2018). Genetics of periodontitis: Discovery, biology, and clinical impact. *Periodontology 2000*, 78(1), 162-173. <https://doi.org/10.1111/prd.12232>
- [32] Dutzan, N., Kajikawa, T., Abusleme, L., Greenwell-Wild, T., Zuazo, C. E., Ikeuchi, T., Brechley, L., Abe, T., Hurabielle, C., Martin, D., Morell, R. J., Freeman, A. F., Lazarevic, V., Trinchieri, G., Diaz, P. I., Holland, S. M., Belkaid, Y., Hajishengallis, G., & Moutsopoulos, N. M. (2018). A dysbiotic microbiome triggers T<sub>H</sub>17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Science Translational Medicine*, 10(463), Article eaat0797. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797>
- [33] Sälzer, S., Graetz, C., Dörfer, C. E., Slot, D. E., & Van der Weijden, F. A. (2020). Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease. *Periodontology 2000*, 84(1), 35-44. <https://doi.org/10.1111/prd.12332>
- [34] James, P., Worthington, H. V., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T., Cheung, A., Whelton, H., & Riley, P. (2017). Chlorhexidine mouth-rinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), Article CD008676. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008676.pub2>
- [35] Myneni, S. R., Brocavich, K., & Wang, H. H. (2020). Biological strategies for the prevention of periodontal disease: Probiotics and vaccines. *Periodontology 2000*, 84(1), 161-175. <https://doi.org/10.1111/prd.12343>
- [36] Moro, M. G., Silveira Souto, M. L., Franco, G., Holzhausen, M., & Pannuti, C. M. (2018). Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 53(3), 288-297. <https://doi.org/10.1111/jire.12525>
- [37] Gatej, S., Gully, N., Gibson, R., & Bartold, P. M. (2017). Probiotics and Periodontitis – A Literature Review. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 19(2), 42-50.
- [38] Allaker, R. P., & Stephen, A. S. (2017). Use of Probiotics and Oral Health. *Current Oral Health Reports*, 4(4), 309-318. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0159-6>
- [39] Deshmukh, M. A., Dodamani, A. S., Karibasappa, G., Khairnar, M. R., Naik, R. G., & Jadhav, H. C. (2017). Comparative Evaluation of the Efficacy of Probiotic, Herbal and Chlorhexidine Mouthwash on Gingival Health: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(3), ZC13-ZC16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23891.9462>
- [40] Puth, S., Hong, S. H., Na, H. S., Lee, H. H., Lee, Y. S., Kim, S. Y., Tan, W., Hwang, H. S., Sivasamy, S., Jeong, K., Kook, J. K., Ahn, S. J., Kang, I. C., Ryu, J. H., Koh, J. T., Rhee, J. H., & Lee, S. E. (2019). A built-in adjuvant-engineered mucosal vaccine against dysbiotic periodontal diseases. *Mucosal Immunology*, 12(2), 565-579. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0104-6>
- [41] Goodridge, H. S., Ahmed, S. S., Curtis, N., Kollmann, T. R., Levy, O., Netea, M. G., Pollard, A. J., van Crevel, R., & Wilson, C. B. (2016). Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nature Reviews Immunology*, 16(6), 392-400. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.43>
- [42] Mitroulis, I., Ruppova, K., Wang, B., Chen, L. S., Grzybek, M., Grinenko, T., Eugster, A., Troullinaki, M., Palladini, A., Kourtzelis, I., Chatzigeorgiou, A., Schlitzer, A., Beyer, M., Joosten, L., Isermann, B., Lesche, M., Petzold, A., Simons, K., Henry, I., Dahl, A., ... Chavakis, T. (2018). Modulation of Myelopoiesis Progenitors Is an Integral Component of Trained Immunity. *Cell*, 172(1-2), 147-161.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.034>
- [43] Arts, R., Moorlag, S., Novakovic, B., Li, Y., Wang, S. Y., Oosting, M., Kumar, V., Xavier, R. J., Wijmenga, C., Joosten, L., Reusken, C., Benn, C. S., Aaby, P., Koopmans, M. P., Stunnenberg, H. G., van Crevel, R., & Netea, M. G. (2018). BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host & Microbe*, 23(1), 89-100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
- [44] Penkov, S., Mitroulis, I., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2019). Immunometabolic Crosstalk: An Ancestral Principle of Trained Immunity? *Trends in Immunology*, 40(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.002>
- [45] Makkawi, H., Hoch, S., Burns, E., Hosur, K., Hajishengallis, G., Kirschning, C. J., & Nussbaum, G. (2017). Porphyromonas gingivalis Stimulates TLR2-PI3K Signaling to Escape Immune Clearance and Induce Bone Resorption Independently of MyD88. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, Article 359. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00359>
- [46] Laleman, I., & Teughels, W. (2020). Novel natural product-based oral topical rinses and toothpastes to prevent periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 84(1), 102-123. <https://doi.org/10.1111/prd.12339>
- [47] Alexandre, J., Sousa, L., Lisboa, M., Furlaneto, F., do Val, D. R., Marques, M., Vasconcelos, H. C., de Melo, I. M., Leitão, R., Castro Brito, G. A., & Goes, P. (2018). Anti-inflammatory and anti-resorptive effects of Calendula officinalis on inflammatory bone loss in rats. *Clinical Oral Investigations*, 22(6), 2175-2185. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2308-7>

- [48] Jovito, V., Freires, I. A., Ferreira, D. A., Paulo, M., & Castro, R. D. (2016). Eugenia uniflora Dentifrice for Treating Gingivitis in Children: Antibacterial Assay and Randomized Clinical Trial. *Brazilian Dental Journal*, 27(4), 387-392. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201600769>
- [49] Radafshar, G., Ghotbizadeh, M., Saadat, F., & Mirfarhadi, N. (2017). Effects of green tea (*Camellia sinensis*) mouthwash containing 1% tannin on dental plaque and chronic gingivitis: a double-blinded, randomized, controlled trial. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 8(1), Article e12184. <https://doi.org/10.1111/jicd.12184>
- [50] Paul, B., Baiju, R., Raseena, N. B., Godfrey, P. S., & Shanimole, P. I. (2020). Effect of aloe vera as a preprocedural rinse in reducing aerosol contamination during ultrasonic scaling. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(1), 37-41. [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.188\\_19](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.188_19)
- [51] Khurshid, Z., Naseem, M., Zafar, M. S., Najeeb, S., & Zohaib, S. (2017). Propolis: A natural biomaterial for dental and oral health care. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 11(4), 265-274. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.046>
- [52] da Cunha, F., Waczuk, E. P., Duarte, A. E., Barros, L. M., Elekofehinti, O. O., Matias, E., da Costa, J., Sanmi, A. A., Boligon, A. A., da Rocha, J., Souza, D. O., Posser, T., Coutinho, H., Franco, J. L., & Kamdem, J. P. (2016). Cytotoxic and antioxidative potentials of ethanolic extract of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) leaves on human blood cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 614-621. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.089>
- [53] Tadiakonda, A., Pentapati, K. C., Urala, A. S., & Acharya, S. (2017). Anti-plaque and anti-gingivitis effect of Papain, Bromelain, Miswak and Neem containing dentifrice: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(5), e649-e653. <https://doi.org/10.4317/jced.53593>
- [54] Welz, A. N., Emberger-Klein, A., & Menrad, K. (2018). Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), Article 92. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2160-6>
- [55] Moutsopoulos, N. M., & Konkell, J. E. (2018). Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunology*, 39(4), 276-287. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005>
- [56] Preshaw, P. M. (2018). Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology 2000*, 76(1), 131-149. <https://doi.org/10.1111/prd.12148>
- [57] Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémond, P., Ravaud, P., Nabet, C., Sixou, M., & Vergnes, J. N. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(5), 390-400. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12534>
- [58] Kourtzelis, I., Mitroulis, I., von Renesse, J., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2017). From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins. *Journal of Leukocyte Biology*, 102(3), 677-683. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0117-024R>
- [59] Hajishengallis, G., & Korostoff, J. M. (2017). Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000*, 75(1), 116-151. <https://doi.org/10.1111/prd.12181>
- [60] Mastellos, D. C., Ricklin, D., Hajishengallis, E., Hajishengallis, G., & Lambris, J. D. (2016). Complement therapeutics in inflammatory diseases: promising drug candidates for C3-targeted intervention. *Molecular Oral Microbiology*, 31(1), 3-17. <https://doi.org/10.1111/omi.12129>
- [61] Hajishengallis, G., Reis, E. S., Mastellos, D. C., Ricklin, D., & Lambris, J. D. (2017). Novel mechanisms and functions of complement. *Nature Immunology*, 18(12), 1288-1298. <https://doi.org/10.1038/ni.3858>
- [62] Ricklin, D., Reis, E. S., & Lambris, J. D. (2016). Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nature Reviews Nephrology*, 12(7), 383-401. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.70>
- [63] Ricklin, D., Mastellos, D. C., Reis, E. S., & Lambris, J. D. (2018). The renaissance of complement therapeutics. *Nature Reviews Nephrology*, 14(1), 26-47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.156>
- [64] Steinberg, D., & Friedman, M. (2020). Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: Fantasy or already reality? *Periodontology 2000*, 84(1), 176-187. <https://doi.org/10.1111/prd.12341>
- [65] Golub, L. M., Gu, Y., Tenenbaum, H., Goldberg, M., & Sorsa, T. (2018, July 3). A "Point-by-Point" Statement on Periodontal Host-Modulation Therapy: Safety First! Oral Health. <https://www.oralhealthgroup.com/features/point-point-statement-periodontal-host-modulation-therapy-safety-first/>
- [66] Van Dyke, T. E. (2017). Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 58, 21-36. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.04.006>
- [67] Golub, L. M., & Lee, H. M. (2020). Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*, 82(1), 186-204. <https://doi.org/10.1111/prd.12315>
- [68] Kourtzelis, I., Li, X., Mitroulis, I., Grosser, D., Kajikawa, T., Wang, B., Grzybek, M., von Renesse, J., Czogalla, A., Troullinaki, M., Ferreira, A., Doreth, C., Ruppova, K., Chen, L. S., Hosur, K., Lim, J. H., Chung, K. J., Grossklaus, S., Tausche, A. K., Joosten, L., ... Chavakis, T. (2019). DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation. *Nature Immunology*, 20(1), 40-49. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0249-1>
- [69] Chee, B., Park, B., Fitzsimmons, T., Coates, A. M., & Bartold, P. M. (2016). Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy—a review. *Clinical Oral Investigations*, 20(5), 879-894. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1750-2>
- [70] Golub, L. M., Elburki, M. S., Walker, C., Ryan, M., Sorsa, T., Tenenbaum, H., Goldberg, M., Wolff, M., & Gu, Y. (2016). Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *International Dental Journal*, 66(3), 127-135. <https://doi.org/10.1111/idj.12221>
- [71] Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2017). Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology 2000*, 75(1), 317-329. <https://doi.org/10.1111/prd.12169>
- [72] Elburki, M. S., Rossa, C., Jr., Guimarães-Stabili, M. R., Lee, H. M., Curylofo-Zotti, F. A., Johnson, F., & Golub, L. M. (2017). A Chemically Modified Curcumin (CMC 2.24) Inhibits Nuclear Factor κB Activation and Inflammatory Bone Loss in Murine Models of LPS-Induced Experimental Periodontitis and Diabetes-Associated Natural Periodontitis. *Inflammation*, 40(4), 1436-1449. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0587-4>
- [73] Rogler, G., Biedermann, L., & Scharl, M. (2017). Anti-Cytokine Strategies beyond Anti-Tumour Necrosis Factor-α Therapy: Pathophysiology and Clinical Implications. *Digestive Diseases*, 35(1-2), 5-12. <https://doi.org/10.1159/000449076>
- [74] Kajikawa, T., Briones, R. A., Resuello, R., Tuplano, J. V., Reis, E. S., Hajishengallis, E., Garcia, C., Yancopoulos, D., Lambris, J. D., & Hajishengallis, G. (2017). Safety and Efficacy of the Complement Inhibitor AMY-101 in a Natural Model of Periodontitis in Non-human Primates. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Developmen*, 6, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.08.001>
- [75] Moutsopoulos, N. M., Zerbe, C. S., Wild, T., Dutzan, N., Brenchley, L., DiPasquale, G., Uzel, G., Axelrod, K. C., Lisco, A., Notarangelo, L. D., Hajishengallis, G., Notarangelo, L. D., & Holland, S. M. (2017). Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *The New England Journal of Medicine*, 376(12), 1141-1146. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612197>
- [76] Egloff-Juras, C., Gallois, A., Salleron, J., Massard, V., Olivet, G., Guillet, J., & Phulpin, B. (2018). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(1), 66-70. <https://doi.org/10.1111/jop.12646>
- [77] Maekawa, T., Kulwattanaporn, P., Hosur, K., Doman, H., Oda, M., Te-  
rao, Y., Maeda, T., & Hajishengallis, G. (2017). Differential Expression and Roles of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and the Wingless Homolog Wnt5a in Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 96(5), 571-577. <https://doi.org/10.1177/0022034516687248>
- [78] Petit, C., Batool, F., Bugueno, I. M., Schwinté, P., Benkirane-Jessel, N., & Huck, O. (2019). Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review. *Mediators of Inflammation*, 2019, Article 6367402. <https://doi.org/10.1155/2019/6367402>
- [79] Huang, L., Salmon, B., Yin, X., & Helms, J. A. (2016). From restoration to regeneration: periodontal aging and opportunities for therapeutic intervention. *Periodontology 2000*, 72(1), 19-29. <https://doi.org/10.1111/prd.12127>
- [80] Neves, J., Sousa-Victor, P., & Jasper, H. (2017). Rejuvenating Strategies for Stem Cell-Based Therapies in Aging. *Cell Stem Cell*, 20(2), 161-175. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.01.008>
- [81] Ebersole, J. L., Graves, C. L., Gonzalez, O. A., Dawson, D., 3rd, Morford, L. A., Huja, P. E., Hartsfield, J. K., Jr., Huja, S. S., Pandruvada, S., & Wallet, S. M. (2016). Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 72(1), 54-75. <https://doi.org/10.1111/prd.12135>
- [82] An, J. Y., Quarles, E. K., Mekvanich, S., Kang, A., Liu, A., Santos, D., Miller, R. A., Rabinovitch, P. S., Cox, T. C., & Kaerberlein, M. (2017). Rapamycin treatment attenuates age-associated periodontitis in mice. *GeroScience*, 39(4), 457-463. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9994-6>
- [83] Sui, B. D., Hu, C. H., Zheng, C. X., & Jin, Y. (2016). Microenvironmental Views on Mesenchymal Stem Cell Differentiation in Aging. *Journal of Dental Research*, 95(12), 1333-1340. <https://doi.org/10.1177/0022034516653589>
- [84] Mitroulis, I., Chen, L. S., Singh, R. P., Kourtzelis, I., Economopoulou, M., Kajikawa, T., Troullinaki, M., Ziogas, A., Ruppova, K., Hosur, K., Maekawa, T., Wang, B., Subramanian, P., Tonn, T., Verginis, P., von Bonin, M., Wobus, M., Bornhäuser, M., Grinenko, T., Di Scala, M., ... Chavakis, T. (2017). Secreted protein Del-1 regulates myelopoiesis in the hematopoietic stem cell niche. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(10), 3624-3639. <https://doi.org/10.1172/JCI92571>
- [85] Poulos, M. G., Ramalingam, P., Gutkin, M. C., Llanos, P., Gilleran, K., Rabbany, S. Y., & Butler, J. M. (2017). Endothelial transplantation rejuvenates aged hematopoietic stem cell function. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(11), 4163-4178. <https://doi.org/10.1172/JCI93940>

# Застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом (клінічний випадок)

В. А. Візір<sup>ID A,E,F</sup>, А. С. Садомов<sup>ID \*B,C,D,E</sup>, О. В. Деміденко<sup>ID B,C,D,E</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом.

**Матеріали та методи.** Наводимо клінічний випадок власного спостереження за клінічним перебігом COVID-19 у пацієнта з супутнім ревматоїдним артритом на тлі комплексного лікування з застосуванням рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу.

**Результати.** Пацієнт із тяжким перебігом COVID-19, результати обстеження та лікування котрого наведені у статті, коморбідний за ревматоїдним артритом. Розвиток цитокінового шторму на госпітальному етапі підтверджений підвищенням маркерів системного запалення: С-реактивного білка, Д-димера, фібриногену, – майже 50-разовим зростанням сироваткового рівня інтерлейкіна-6, а також розвитком абсолютної та відносної лімфоцитопенії. Незважаючи на протизапальну терапію з застосуванням системних кортикостероїдів, стан пацієнта прогресивно погіршувався.

Після оцінювання показань/протипоказань ухвалили рішення про застосування інгібітора рецепторів інтерлейкіна-6 тоцилізумабу, на тлі лікування яким спостерігали швидку позитивну клінічну, лабораторну та рентгенологічну динаміку. На підставі порівняльного аналізу даних власного клінічного випадку та результатів релевантних клінічних досліджень, світових рекомендацій і настанов сформовані уявлення щодо доцільності застосування тоцилізумабу у хворих на коронавірусну хворобу.

**Висновки.** Застосування рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора інтерлейкіна-6 тоцилізумабу в комплексному лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу, коморбідної з ревматоїдним артритом, є патогенетично обґрунтованим і призводить до регресу основних клінічних і лабораторних ознак цитокінового шторму, респіраторної недостатності, сприяє покращенню рентгенологічної картини, а отже скороченню термінів госпіталізації. Необхідні великі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, зокрема і в популяції хворих із різними коморбідними станами, для остаточного з'ясування місця та ролі антицитокінових препаратів у лікуванні хворих на COVID-19.

## Ключові слова:

коронавірусна хвороба, ревматоїдний артрит, цитокіновий шторм, тоцилізумаб.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 739-748

\*E-mail: a.sadomov@gmail.com

## Use of tocilizumab in the combination treatment of a COVID-19 patient with concomitant rheumatoid arthritis (a case report)

V. A. Vizir, A. S. Sadomov, O. V. Demidenko

**The aim** is to familiarize practitioners with the clinical case of tocilizumab use in the combination treatment of the coronavirus disease (COVID-19) patient with concomitant rheumatoid arthritis.

**Materials and methods.** The clinical case shows our own follow-up of COVID-19 clinical course in the patient with concomitant rheumatoid arthritis during combination treatment with the use of a recombinant humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab.

**Results.** The patient with a severe COVID-19 course, whose examination and treatment results are given in the article, was comorbid for rheumatoid arthritis. The cytokine storm development at the hospital stage was confirmed by an increase in markers of systemic inflammation: C-reactive protein, D-dimer, fibrinogen, an almost 50-fold increase in serum interleukin-6 level, as well as absolute and relative lymphocytopenia. Despite the anti-inflammatory therapy administered with systemic corticosteroids, the patient's condition progressively worsened.

After assessing the indications and contraindications, it was decided to use the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab, followed by rapid clinical, laboratory and X-ray positive response to the treatment. The understanding of tocilizumab use in patients with COVID-19 at the current stage was formed based on the comparative analysis of our own clinical case data and the results of relevant clinical trials, world recommendations and guidelines.

**Conclusions.** The use of recombinant humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in the combination treatment of severe COVID-19 with concomitant rheumatoid arthritis is pathogenetically based and decreases the main clinical and laboratory signs of cytokine storm, respiratory failure, improves chest x-ray findings and reduces the length of hospital stay.

Further large randomized placebo-controlled trials including the population of patients with various comorbid conditions are needed to clarify conclusively the place and role of anti-cytokine drugs in the treatment of COVID-19 patients.

## Key words:

COVID-19, rheumatoid arthritis, cytokine release syndrome, tocilizumab.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 739-748

## Ключевые слова:

коронавирусная  
болезнь,  
ревматоидный  
артрит,  
цитокиновый  
шторм,  
тоцилизумаб.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 739-748

## Применение тоцилизумаба в комплексном лечении больного коронавирусной болезнью (COVID-19) с сопутствующим ревматоидным артритом (клинический случай)

В. А. Визир, А. С. Садовом, А. В. Демиденко

**Цель работы** – ознакомить практикующих врачей с клиническим случаем применения тоцилизумаба в комплексном лечении больного коронавирусной болезнью (COVID-19) с сопутствующим ревматоидным артритом.

**Материалы и методы.** Приведен клинический случай собственного наблюдения за клиническим течением COVID-19 у пациента с сопутствующим ревматоидным артритом на фоне комплексного лечения с применением рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 тоцилизумаба.

**Результаты.** Пациент с тяжелым течением COVID-19, результаты обследования и лечения которого приведены в статье, коморбиден по ревматоидному артритом. Развитие цитокинового шторма на госпитальном этапе подтверждено повышением маркеров системного воспаления: С-реактивного белка, Д-димера, фибриногена, – почти 50-кратным ростом сыровоточного уровня интерлейкина-6, а также развитием абсолютной и относительной лимфоцитопении. Несмотря на противовоспалительную терапию с применением системных кортикостероидов, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. После оценки показаний/противопоказаний принято решение о применении ингибитора рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаба, на фоне лечения которым наблюдали быструю положительную клиническую, лабораторную и рентгенологическую динамику. На основе сравнительного анализа данных собственного клинического случая и результатов релевантных клинических исследований, мировых рекомендаций и руководств сформированы представления о применении тоцилизумаба у больных коронавирусной болезнью.

**Выводы.** Применение рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 тоцилизумаба в комплексном лечении коронавирусной болезни (COVID-19) тяжелого течения, коморбидной по ревматоидному артритом, патогенетически обоснованно и приводит к регрессу основных клинических и лабораторных признаков цитокинового шторма, респираторной недостаточности, способствует улучшению рентгенологической картины и, как следствие, сокращению сроков госпитализации. Необходимо проведение крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в том числе в популяции больных с различными коморбидными состояниями, для окончательного выяснения места и роли антицитокиновых препаратов в лечении пациентов с COVID-19.

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена SARS-CoV-2, залишається глобальним викликом для людства та передусім світових систем охорони здоров'я.

Коморбідні пацієнти – найбільш вразлива група, в якій ризик несприятливих наслідків COVID-19 особливо високий. Хворі на ревматичні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит (РА), часто більш сприйнятливі до різних інфекційних чинників (бактерії, віруси тощо) через порушення імунітету. Але остаточно не зрозуміло, чи є в них вищий ризик зараження та складніший перебіг інфекції SARS-CoV-2.

За результатами нещодавнього систематичного огляду та метааналізу [1], що налічував 26 обсерваційних досліджень за участю 101 124 хворих на ревматичні захворювання, 2000 з них – інфіковані SARS-CoV-2, встановлено: пацієнти з ревматичними захворюваннями мають більший ризик розвитку COVID-19 порівняно з загальною популяцією, а ризик госпіталізації через COVID-19 подібний до такого в контрольній групі. Наявність супутніх захворювань (насамперед артеріальної гіпертензії та захворювань легень) вірогідно асоціювалася з підвищеним ризиком госпіталізації, пов'язаної з COVID-19, а терапія інгібіторами фактора некрозу пухлини-альфа (ФНО-α) істотно нівелювала такі наслідки. Похилий вік також пов'язаний із гіршим клінічним прогнозом.

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в менеджменті коронавірусної хвороби, відсутня таргетна терапія, котра спрямована на пригнічення вірусу. У деяких клінічних дослідженнях отримали перспективні дані щодо ефективності препаратів ад'ювантної та патогенетичної терапії – лікування системними кортикостероїдами та препаратами прямої імуносупресивної дії [2–5].

Коронавірусна хвороба пов'язана з порушенням імунної регуляції та гіперзапаленням, включаючи

підвищений рівень інтерлейкіна (ІЛ)-6. Застосування тоцилізумабу, моноклонального антитіла проти рецептора інтерлейкіна-6, призводило до кращих результатів у пацієнтів із тяжкою пневмонією, що асоційована з COVID-19 у клінічних випадках і ретроспективних когортних дослідженнях [6].

Спільність патогенетичних механізмів РА та COVID-19, зокрема гіперпродукція широкого спектра прозапальних цитокінів: ІЛ-1, -6, -7, -8, -17, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, ФНО-α тощо, – а також хемокінів (ССЛ1, 3, 5 тощо), дає змогу припустити певну клінічну ефективність антицитокинових лікарських засобів у лікуванні хворих із такою коморбідністю.

Рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумаб схвалений до використання як біологічний хворобомодифікувальний препарат (ХМАРП) для лікування РА [7], але його призначення хворим на COVID-19 усе ще поза інструкцією до медичного застосування («off-label»). Утім із часом відбулася еволюція поглядів щодо його використання в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу: від рекомендацій щодо обмеженого застосування тільки в межах клінічних випробувань до включення цього лікарського засобу у клінічні настанови провідних світових інституцій [8–10]. Останнім часом з'являється все більше повідомлень, що саме глюкокортикоїди, а не синтетичні та біологічні ХМАРП асоціюються з вищим ризиком тяжких наслідків COVID-19 у пацієнтів із РА [11].

Отже, поки у світі є обмежена кількість досліджень, присвячених оцінюванню впливу конкретних ХМАРП у пацієнтів із РА на перебіг COVID-19, клінічний досвід застосування антицитокинової терапії, як-от блокаторів рецепторів ІЛ-6 для лікування хворих із поєднаною патологією, беззаперечно, корисний.



## Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом.

## Матеріали і методи дослідження

Наводимо клінічний випадок власного спостереження за клінічним перебігом COVID-19 у пацієнта з супутнім ревматоїдним артритом на тлі комплексного лікування з застосуванням рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу.

## Результати

Пацієнт, чоловік 64 років, європеїдної раси, мешканець м. Запоріжжя, працівник, госпіталізований на ліжка COVID-19 терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня № 7» Запорізької міської ради 17.01.2021 р. на 14 добу від початку захворювання зі скаргами на задишку змішаного характеру у стані спокою, що посилюється під час мінімального фізичного навантаження, загальну слабкість.

З анамнезу захворювання відомо, що симптоми дебютували гостро 04.01.2021 р., коли з'явилися загальна слабкість, сонливість, на 5 добу приєднався абдомінальний больовий синдром, підвищилася температура тіла до 38,6 °С. За медичною допомогою звернувся до сімейного лікаря 10.01.2021 р. Здійснили ПЛР на виявлення РНК SARS-CoV-2 (у режимі реального часу), результат позитивний. 12.01.2021 р. виконали комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної порожнини: в легеневій тканині з обох боків переважно в периферичних відділах і периваскулярно наявна «хмароподібної» форми інфільтрація за типом «матового скла» розмірами до 45 мм на тлі паренхіматозних тяжів, підсилення внутрішньодолькового інтерстицію з максимальним ураженням паренхіми справа – 25 %, зліва – 15–20 %. Судинний рисунок не змінений, його хід нормальний. Просвіт трахеї та видимих відділів бронхів не змінений. Лімфовузли коренів і середостіння не збільшені, в середостінні патологічні утворення не виявлені. Магістральні судини на рівні біфуркації легеневого стовбура не розширені. Ознак легеневої гіпертензії немає, у плевральних порожнинах випіт не визначили. Пахові лімфовузли не збільшені. У кістковому скелеті на досліджуваному рівні деструктивні зміни не виявлені. Висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної пневмонії (CO-RADS 6) – COVID-19-асоційованої типової пневмонії з максимальним ураженням легень справа – 25 %, зліва – 15–20 %, легкий ступінь тяжкості.

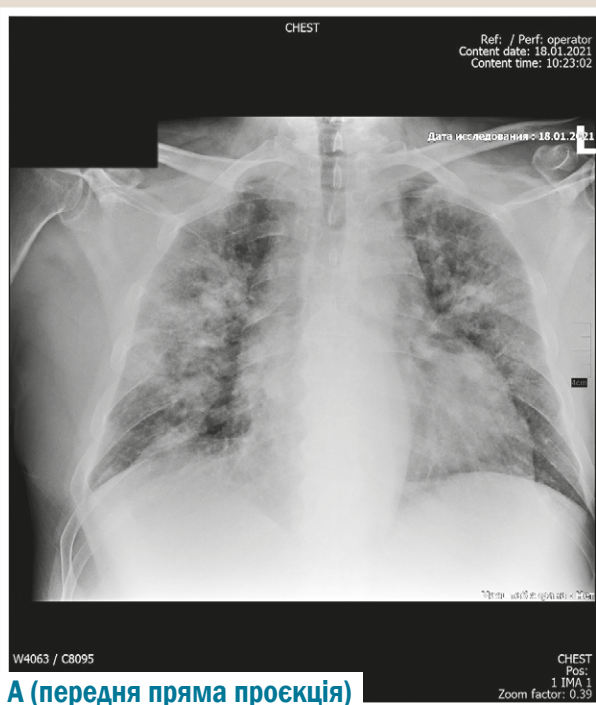
12.01.2021 р. з ініціативи пацієнта проведена телеконсультація з лікарем клініки «Медіком» (м. Київ). Встановлений діагноз: COVID-19 (ПЛР+ 10.01.2021); позагоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, II клінічна група (об'єм ураження 25 %); легенева недостатність 0–I ступеня. Надані такі рекомендації з лікування: аміксин ІС, леваксела, вітамін С, декрістол, фамотидин, цинк, нурофен, фервекс у разі підвищення

температури тіла, аквамакс, стоматидин, бромгексин, дексаметазон, ксарелто.

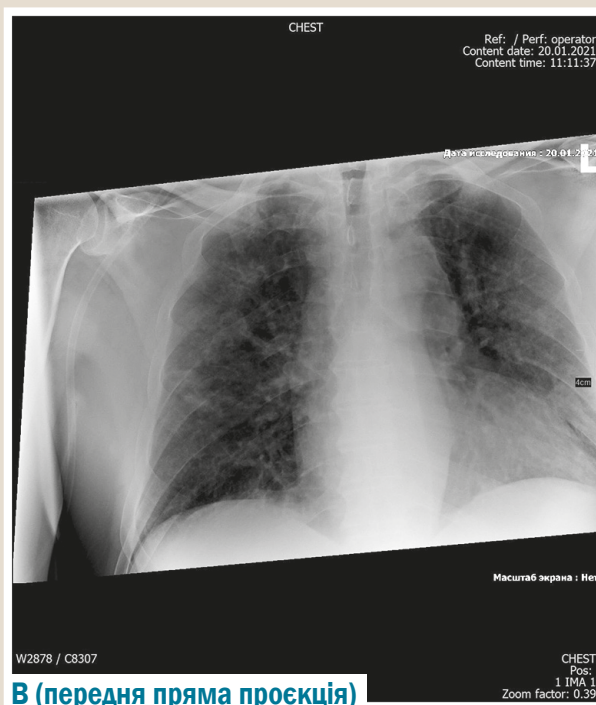
Лабораторно від 13.01.2021 р. у загальному аналізі крові виявлена лейкопенія (1,7 г/л), прискорена ШОЕ (12 мм/год), паличкоядерний нейтрофілоз (8 %), відносна моноцитопенія (2 %); встановили підвищення маркерів запалення та прокоагулянтної активації: С-реактивного білка (СРБ) – 113,4 мг/мл, Д-димера – 757 нг/мл, фібриногену – 7,8 г/л. У динаміці від 14.01.2021 р. у загальному аналізі крові лейкопенія змінилася лейкоцитозом (12,3 г/л) із суттєвим зсувом лейкоцитарної формули ліворуч (паличкоядерні нейтрофіли – 11 %), з'явилася відносна лімфоцитопенія (8 %). На тлі терапії стан хворого з негативною динамікою: з'явилися епізоди зниження насичення крові киснем ( $SpO_2$ ) до 93–94 %, тому в домашніх умовах самостійно здійснював респіраторну підтримку за допомогою кисневого концентратора (5 л/хв). Незважаючи на лікування, кисневу підтримку, в динаміці спостерігали поглиблення кисневої залежності зі зниженням сатурації ( $SpO_2 = 92–93$  %). 16.01.2021 р. у зв'язку з десатурацією ( $SpO_2 = 90$  %) ургентно госпіталізований.

Релевантний анамнез хвороби свідчив, що пацієнт тривалий час хворіє на гіпертонічну хворобу II стадії, постійно отримує вальсакор 160 мг/добу, кардіомагніл 150 мг/добу. У 2020 р. пацієнтові діагностували ревматоїдний артрит, тому він отримує синтетичний ХМАРП (метотрексат 15 мг/тиждень), фолієву кислоту (5 мг/тиждень), метипред (4 мг/добу). Шкідливих звичок, несприятливих професійних чинників не мав. Епідеміологічний анамнез: контакт з іншим лабораторно підтвердженим випадком COVID-19 за 14 днів до появи симптомів заперечував, не відвідував і не проживав у країні/регіоні з місцевою передачею вірусу у громаді відповідно до ситуаційних звітів ВООЗ. Медикаментозної непереносності не мав. Оперативних утручань не було. Спадковий анамнез не обтяжений.

На час госпіталізації (17.01.2021, 02:00) загальний стан хворого – тяжкий. Стан свідомості – А за шкалою AVPU. Температура тіла – 36,8 °С. Шкірні покриви бліді, чисті, звичайної вологості. Зріст – 172 см, маса тіла – 195 кг, ІМТ – 35,5 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння II ступеня за класифікацією ВООЗ). Частота дихальних рухів (ЧДР) – 32 за хвилину. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 94 за хвилину. Частота пульсу – 94 за хвилину, тахіритмічний, звичайного наповнення та напруження. Артеріальний тиск (АТ) – 160/100 мм рт. ст.  $SpO_2$  у спокої при диханні атмосферним повітрям – 78 %, на інгаляції киснем із помірним потоком (до 10 л/хв) через звичайну лицьову маску – 88 %. Аускультативно над легенями дихання везикулярне, ослаблене з обох боків, хрипи відсутні. Діяльність серця тахіритмічна, тони приглушені, акцент II тону на легеневій артерії. Периферичних набряків немає. Живіт збільшений в об'ємі внаслідок накопичення підшкірно-жирової клітковини, під час пальпації м'який, безболісний. Печінка – біля краю реберної дуги. Селізка пальпації не доступна. Симптом постукування негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне. Випорожнення регулярні, звичайного кольору та консистенції. Скарг із боку кістково-м'язової системи та об'єктивних ознак активності суглобового синдрому на час огляду не було.



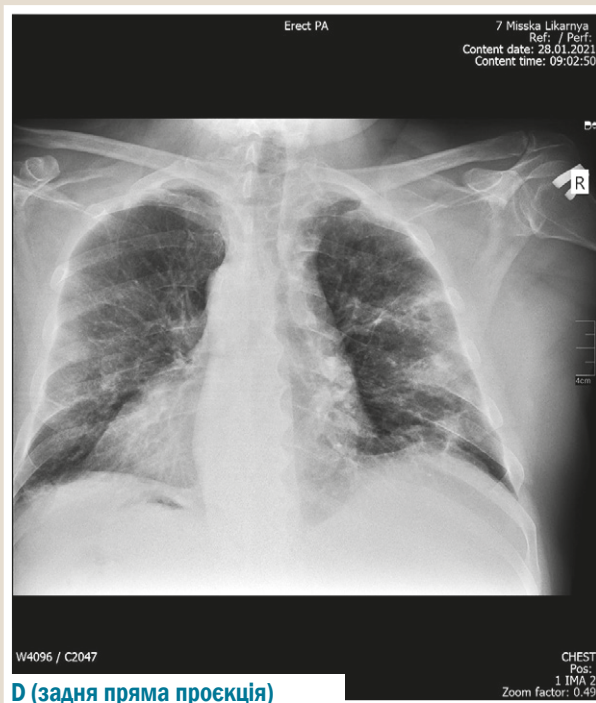
**A (передня пряма проєкція)**



**B (передня пряма проєкція)**



**C (передня пряма проєкція)**



**D (задня пряма проєкція)**

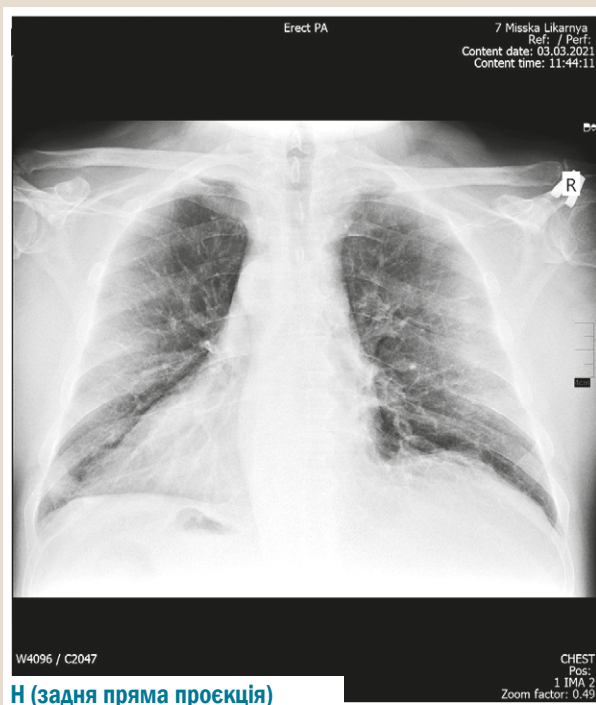
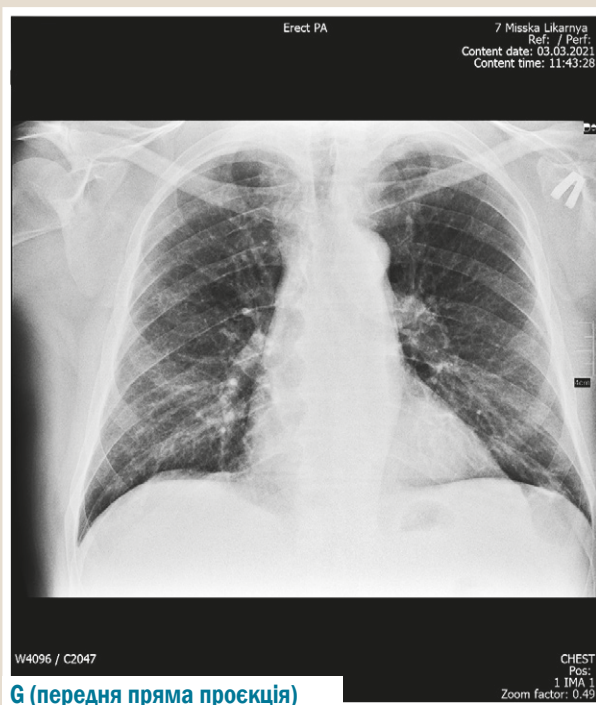
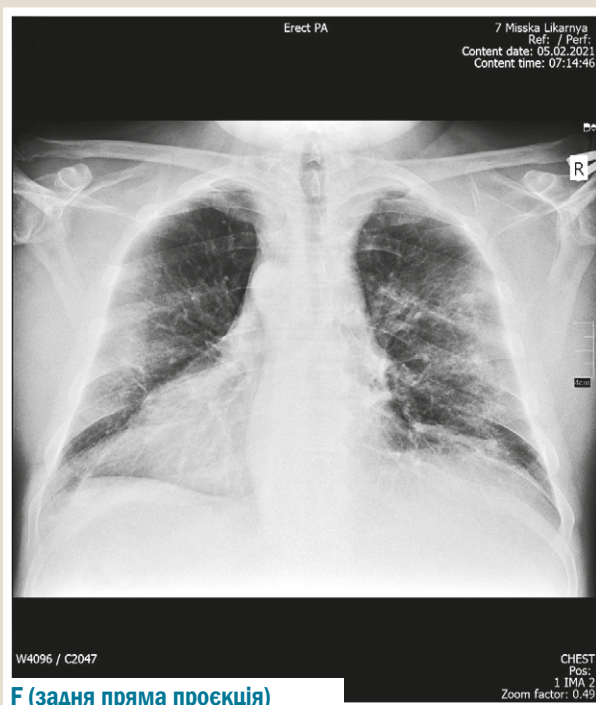
**Рис. 1A–D.** Рентгенограми органів грудної порожнини пацієнта:

**A** – під час надходження у стаціонар; **B** – наступного дня після введення тоцилізумабу; **C, D** – на 9 добу після введення тоцилізумабу.

Враховуючи скарги хворого, анамнез хвороби, результати фізикального обстеження, наявні на час огляду результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, встановили попередній діагноз: коронавірусна хвороба (COVID-19), тяжкий перебіг; підтверджений випадок (ПЛР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка від 10.01.2021 р. позитивний); негоспітальна пневмонія, IV група, COVID-19-асоційована двобічна полісегментарна пневмонія, тяжкого

перебігу; легенева недостатність III ступеня; гіпертонічна хвороба II стадії, дуже високий додатковий ризик; гіпертрофія лівого шлуночка; серцева недостатність I стадії (II функціональний клас за NYHA); ревматоїдний артрит; ожиріння II ступеня, аліментарно-конституціонального ґенезу. Результат оцінювання ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа – 6 балів.

З огляду на тяжкість стану, наявність тахіпное (32 за хвилину), недосягнення цільової сатурації, незважаючи



**Рис. 1Е–Н (продовження).** Рентенограми органів грудної порожнини пацієнта:  
**Е, F** – на час виписування зі стаціонара; **Г, Н** – через 1 місяць після виписки.

на респіраторну підтримку помірним потоком через лицьову маску (10 л/хв), пацієнта оглянув черговий лікар-анестезіолог. Для лікування пацієнт переведений у відділення інтенсивної терапії та анестезіології (ВІТА), де перебував протягом 5 діб.

Пацієнт надав письмову інформовану добровільну згоду на здійснення діагностики та лікування за протоколом надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

У ВІТА хворому відповідно до протоколу надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), що затверджений наказом МОЗ України від 02 квітня 2020 р. № 762 (в редакції наказу МОЗ України від 31 грудня 2020 р. № 3094, чинній на момент перебування пацієнта в закладі охорони здоров'я) [12], невідкладно призначили лікування: оптимальна підтримувальна терапія, респіраторна підтримка через лицьову маску з потоком кисню 15 л/хв; системні

кортикостероїди (дексаметазон 8 мг внутрішньовенно струменево 1 раз на добу), низькомолекулярні гепарини (енксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг) підшкірно двічі на добу), інгібітори протонної помпи (омепразол 40 мг внутрішньовенно струменево 1 раз на добу). З огляду на наявність у загальному аналізі крові від 14.01.2021 р. лейкоцитозу (12,3 г/л) та паличкоядерного нейтрофіліозу (11 %), що, ймовірно, свідчили про приєднання бактеріальної флори, пацієнту призначена емпірична антибактеріальна терапія, враховуючи попереднє використання левофлоксацину на амбулаторному етапі: цефтазидим 2000 мг внутрішньовенно струменево тричі на добу та моксифлоксацин 400 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу. Блокатори рецепторів ангіотензину (вальсартан 160 мг 1 таблетка на добу) та антитромбоцитарні засоби (кислота ацетилсаліцилова/магнію гідроксид 150 мг 1 таблетка на добу) залишені як терапія супутньої серцево-судинної патології. За рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги щодо ведення пацієнтів із ревматичними та м'язово-скелетними захворюваннями в контексті інфекції SARS-CoV-2 [13], лікування ревматоїдного артриту синтетичним ХМАРП (метотрексат) відкладене. Пероральне приймання метипреду скасували через розпочату терапію дексаметазоном у дозі, що в перерахунку суттєво перевищувала ту, яку отримував пацієнт на догоспітальному етапі.

Під час надходження пацієнта у ВІТА (17.01.2021 р.) у загальному аналізі крові виявили лейкоцитоз (14,3 г/л), паличкоядерний нейтрофіліоз (8 %), абсолютну (0,92 г/л) і відносну лімфоцитопенію (7 %), прискорену ШОЕ (46 мм/год); серед біохімічних показників спостерігали незначне підвищення рівнів АЛТ (1,43 мкмоль/(год × мл)), АСТ (0,57 мкмоль/(год × мл)); С-реактивний білок – 55,6 мг/л, Д-димер – 0,78 мкг/мл, прокальцитонін – 0,103 нг/мл; гіперкоагуляція за даними коагулограми: фібриноген – 7,9 г/л, фібриноген В ++. Інші показники клініко-біохімічних аналізів – у межах референтних значень.

За даними електрокардіографії: вольтаж збережений, ритм – синусова тахікардія. ЧСС – 96 за хвилину. Електрична вісь серця не відхилена. На цифровій рентгенограмі органів грудної порожнини в прямій передній проекції (в положенні лежачи на спині через тяжкість стану): інтенсивне неомогенне тотальне затінення легень, на тлі якого виражене дифузне посилення легеневого рисунка. Корені легень розширені, слабо диференціюються. Синуси вільні. Висновок: двобічна тотальна (вірусна) пневмонія (рис. 1 А).

Після додаткового обстеження встановлений клінічний діагноз: коронавірусна хвороба (COVID-19), тяжкий перебіг. Підтверджений випадок (ПЛР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка від 10.01.2021 – позитивний). Негоспітальна пневмонія, ІV група, COVID-19-асоційована двобічна (тотальна) пневмонія, тяжкого перебігу. Легенева недостатність ІІІ ступеня. Гостра дихальна недостатність. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, дуже високий додатковий ризик. Гіпертрофія лівого шлуночка. Серцева недостатність І стадії (ІІ функціональний клас за NYHA). Ревматоїдний артрит. Ожиріння ІІ ступеня, аліментарно-конституціонального ґенезу.

На тлі призначеного лікування стан хворого залишався тяжким унаслідок респіраторної недостатності

(SpO<sub>2</sub> на підтримці киснем 15 л/хв – 92 %). Варіанти додаткової терапії ремдесевіром та імуноглобуліном людини нормальним для внутрішньовенного введення не розглядали через відсутність ресурсного забезпечення цими препаратами на час перебування пацієнта у стаціонарі.

Для визначення наявності терапевтичної мішені для застосування рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора інтерлейкіна-6 визначали його рівень у сироватці крові хворого. Результат становив 294,6 пг/мл (референтний інтервал – <5,9 пг/мл). Враховуючи наявність двобічної тотальної інтерстиціальної пневмонії, що ускладнилася гострою дихальною недостатністю, яка зумовлює необхідність ескалації респіраторної підтримки, лабораторні ознаки цитокинового шторму, резистентність до імуносупресивної терапії системними кортикостероїдами, підвищення рівня С-реактивного білка в понад 10 разів та інтерлейкіна-6 майже в 50 разів, прогресивний перебіг хвороби, пацієнту за рішенням консиліуму оцінювали доцільність призначення додаткової терапії тоцилізумабом (Актепра®) у дозі 400 мг на добу одноразово. Визначили відсутність протипоказань для використання тоцилізумабу станом на 19.01.2021 р.: АЛТ (0,83 мкмоль/(год × мл)), АСТ (0,62 мкмоль/(год × мл)) не більше ніж 5 разів понад норму; рівень прокальцитоніну становив 0,103 нг/мл (референтне значення – <0,10 нг/мл) – підвищений не більше ніж удвічі; кількість нейтрофілів дорівнювала 7,4 г/л – не менше ніж 0,5 г/л; критеріїв сепсису немає; коморбідні стани (гіпертонічна хвороба, ревматоїдний артрит, ожиріння) потенційно не мають призвести до негативного прогнозу; немає відомостей про дивертикуліт, піодерміт, негативну відповідь на імуносупресивну терапію. Гіперчутливості до тоцилізумабу чи будь-якого іншого компонента препарату немає. Активних, тяжких інфекцій, крім SARS-CoV-2, на час оцінювання протипоказань немає.

Ухвалили рішення про введення тоцилізумабу (Актепра®) 400 мг внутрішньовенно краплинно в 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду впродовж 1 години. Під час та після інфузії лікарського засобу небажані явища не зареєстровані. Через добу після введення тоцилізумабу спостерігали покращення параметрів оксигенації: зменшення ЧДР до 26 за хвилину, що асоціювалося з підвищенням насичення крові киснем до цільових значень (SpO<sub>2</sub> = 95–96 %) на тлі протекції функції зовнішнього дихання потоком кисню 15 л/хв, зниження маркерів запалення (СРБ – 10,90 мг/л).

Рентгенологічно від 20.01.2021 р. порівняно з 18.01.2021 р. виявлена позитивна динаміка: істотне розрідження затінення за всіма легеневиими полями, зменшення загального об'єму ураження легень до 50 % (рис. 1 В). Надалі стан хворого мав чітку позитивну динаміку: на 4 добу перебування у ВІТА вдалося деескалувати респіраторну підтримку шляхом переведення хворого на потоковий кисень через лицьову маску (10 л/хв), ЧДР зменшилася до 23 за хвилину. Показники SpO<sub>2</sub> – у межах 97–98 %.

На 5 добу хворий для наступного лікування переведений на ліжка COVID-19 терапевтичного відділення, де тренди зниження маркерів прозапальної активації зберігалися. На тлі фізичної реабілітації, респіраторної

підтримки показники газообміну поступово покращувалися: на 15 добу госпіталізації  $SpO_2$  під час дихання атмосферним повітрям – 93–94 %, потреба в додатковому кисні через назальні канюлі зменшилась і становила 5 л/хв. Динаміка основних показників загального аналізу крові та системного запалення: СРБ, Д-димера, фібриногену – наведена на рис. 2, 3. Параметри безпеки (загальний білірубін, АЛТ, АСТ) також поступово знижувались, хоча й не досягли референтних значень до часу виписування хворого зі стаціонара (рис. 4). Позитивна клініко-лабораторна динаміка супроводжувалася стрімким поліпшенням рентгенологічної картини: зменшення площі ураження легеневої тканини, збільшення її повітряності (рис. 1 С, D, E, F).

На 19 добу госпіталізації пацієнт припинив бути кисневозалежним. Виписаний із поліпшенням у задовільному стані на 20 день стаціонарного лікування (на 34 добу від початку захворювання). Під час контрольної рентгенографії органів грудної порожнини у двох проєкціях (передній і задній прямих) через 1 місяць після виписки зі стаціонара визначили повне відновлення повітряності легеневої тканини, справа в середньо-нижніх відділах зберігалися локальні вогнища ущільненого інтерстицію (рис. 1 G, H).

## Обговорення

Лікування хворих на COVID-19 – доволі складний динамічний процес, що змінюється з накопиченням нових експериментальних і клінічних даних, потребує ефективних і дорогих медичних інтервенцій.

У статті наведений клінічний випадок тяжкого перебігу двобічної тотальної вірусної пневмонії, що спричинена інфекцією SARS-CoV-2, з розвитком гострої дихальної недостатності. Особливість цього клінічного випадку – поєднання у хворого коронавірусної хвороби з РА, гіпертонічною хворобою, ожирінням.

Відомо, що в окремих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 розвивається гіперзапальний синдром, який характеризується підвищенням прозапальних цитокінів і поліорганною дисфункцією. Повідомляють, що пацієнти з підвищеним рівнем ІЛ-6 мали частіші випадки тяжкого перебігу захворювання [14].

У наведеному випадку розвиток цитокінового шторму в пацієнта на госпітальному етапі підтверджений підвищенням маркерів системного запалення: СРБ, Д-димера, фібриногену, – майже 50-разовим зростанням сироваткового рівня ІЛ-6, а також розвитком абсолютної та відносної лімфоцитопенії. Гіперзапальний синдром призвів до прогресивного тотального пошкодження легень, що клінічно позначилося швидким поглибленням кисневої залежності, а це потребувало інтенсифікації респіраторної підтримки.

Тоцилізумаб, моноклональне антитіло, що блокує рецептори ІЛ-6, запропонували як терапевтичний засіб для пригнічення гіперзапалення, пов'язаного з COVID-19. Препарат схвалений FDA для лікування різних ревматологічних станів, а також синдрому вивільнення цитокінів, асоційованого з терапією клітинами CAR-T. Однак його призначення у хворих на коронавірусну хворобу достатньо контроверсійне. Інгібітори інтерлейкінів, зокрема інгібітор ІЛ-6 тоцилізумаб, – на

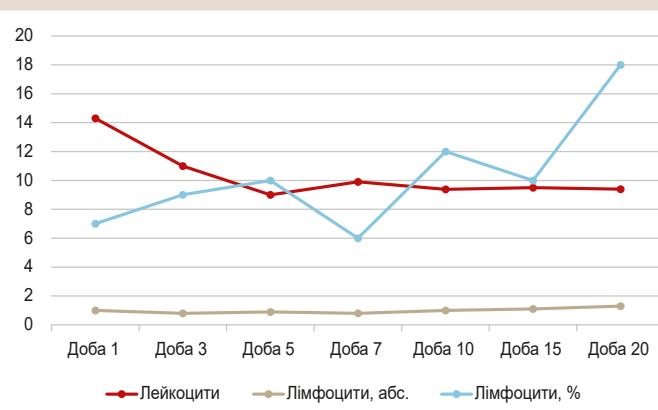


Рис. 2. Динаміка основних показників загального аналізу крові.

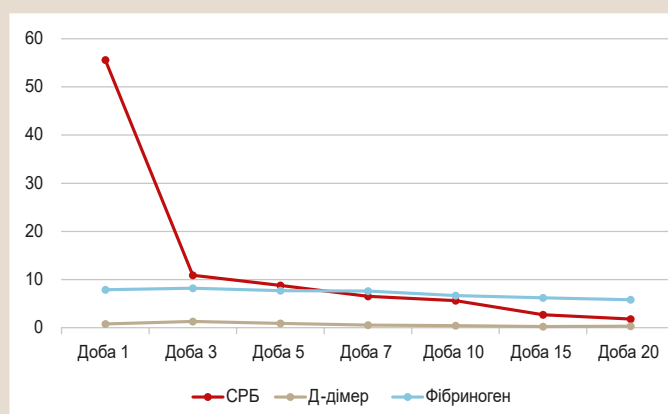


Рис. 3. Динаміка основних показників системного запалення.

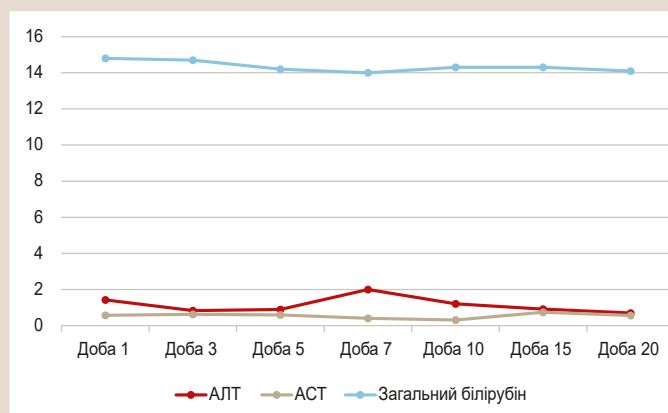


Рис. 4. Динаміка основних показників безпеки.

етапі численних клінічних випробувань при COVID-19. Підґрунтям для наступних міжнародних багаточентрових рандомізованих клінічних випробувань стали обсерваційні дослідження тоцилізумабу, здійснені у США та деяких європейських країнах, які продемонстрували його попередню ефективність [15,16].

Дослідження RECOVERY надає найвідоміші докази, що тоцилізумаб слід додавати до схеми лікування пацієнтів із COVID-19 із тяжким перебігом. Але не розв'язано питання щодо ефективності та безпеки тоцилізумабу в групі хворих із рівнем СРБ менше ніж 75 мг/л. Важливо і

те, що показник 28-денної смертності у групі тоцилізумабу, хоча і нижчий, ніж у групі плацебо, але залишається неприпустимо високим (31 %) [4].

Основні рандомізовані клінічні дослідження, в яких оцінювали ефективність і безпечність тоцилізумабу у хворих на COVID-19: COVACTA (NCT04320615), REMDACTA (NCT04409262) та EMPACTA (NCT04372186). У дослідженні COVACTA [17], в якому брали участь 452 госпіталізовані пацієнти з тяжкою COVID-19-асоційованою пневмонією, застосування тоцилізумабу не призвело до істотного поліпшення клінічного статусу або нижчої смертності, ніж плацебо на 28 день лікування. Клінічне випробування REMDACTA [18], що завершилося в березні 2021 р., порівнювало ефективність комбінації тоцилізумаб + ремдесевір із монотерапією ремдесевіром. Офіційних результатів дослідження на час написання статті немає. Набір хворих у дослідження EMPACTA триває, запланована дата завершення – 01.12.2021 р. [19].

В Україні застосування тоцилізумабу як додаткової терапії в пацієнтів із COVID-19 унормоване протоколом надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), що затверджений наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762 (у редакції наказу МОЗ України від 13.05.2021 р. № 930) [20]. Згідно з ним, показаннями до призначення тоцилізумабу в дорослих пацієнтів із тяжким і критичним перебігом є інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, дихальна недостатність, що прогресує, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії одноразово. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Введення другої дози не потрібно розглядати, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі. Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами в пацієнтів, в яких спостерігають швидку декомпенсацію дихання: у хворих, які перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше ніж 24 години; пацієнтів із потребами в кисні, що швидко зростають, котрі потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком і в яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів понад верхню межу референтної норми.

У попередній редакції протоколу, що була чинна на час перебування пацієнта у стаціонарі, наведені нижчі дози тоцилізумабу (4–8 мг/кг, рекомендована доза – 400 мг) і зазначена можливість повторного введення через 12 годин у разі відсутності відповіді на ініціальну дозу.

Аналіз останніх оновлень світових клінічних настанов у царині лікування коронавірусної хвороби [8–10] свідчить: тоцилізумаб можна призначати пацієнтам із COVID-19, які отримують або отримали курс кортикостероїдів, як-от дексаметазон, крім випадків, коли кортикостероїди протипоказані; якщо під час поточної госпіталізації їм не призначали інший інгібітор ІЛ-6; коли немає даних про наявність бактеріальної або вірусної інфекції (крім SARS-CoV-2), перебіг яких може погіршуватися на тлі введення тоцилізумабу; якщо хворі потребують додаткового кисню та мають рівень С-реактивного

білка  $\geq 75$  мг/л або протягом 48 годин перебувають на терапії киснем із високим потоком через назальні канюлі, CPAP-терапії, неінвазивній або інвазивній механічній вентиляції легень.

Отже, положення національного протоколу в частині показань до призначення тоцилізумабу майже повністю кореспондують із настановами провідних світових інституцій, а призначення пацієнту додаткової терапії тоцилізумабом в наведеному клінічному випадку повністю обґрунтоване та своєчасне. Спостерігали швидку клінічну та рентгенологічну динаміку на тлі введення блокатора ІЛ-6, імовірно, внаслідок одночасного впливу на спільні ланки патогенезу коронавірусної хвороби та РА.

Ще одна особливість наведеного спостереження – підвищення рівня печінкових трнсаміназ (АЛТ, АСТ) на тлі тяжкого перебігу COVID-19, коли не було альтернативного діагнозу захворювання печінки.

За даними Американської асоціації з вивчення хвороб печінки, частота підвищення печінкових тестів у сироватці крові госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 – у межах 14–83 %. Предиктори пікового відхилення печінкових тестів (понад 5 верхніх меж норми) – вік, чоловіча стать, індекс маси тіла, цукровий діабет, приймання лікарських засобів (лопінавір/ритонавір, гідроксихлорохін, ремдесевір, тоцилізумаб тощо), а також маркери запалення (ІЛ-6, феритин) [21]. Показово, що в наведеному клінічному випадку підвищення АЛТ та АСТ виявили ще до призначення тоцилізумабу на тлі вираженого гіперзапального синдрому, можливо, воно пов'язане і з тяжкістю перебігу COVID-19, попереднім хронічним прийманням синтетичного ХМАРП (метотрексат), і з очевидною поліпрагмазією на амбулаторному етапі лікування COVID-19 із можливим розвитком медикаментозно індукованого ураження печінки.

Систематичний огляд із метааналізом, що виконані F. D. Zompo et al., свідчить: за результатами попередніх досліджень, в яких оцінювали поширеність ураження печінки і кореляцію з клінічними результатами в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, загальна поширеність змін тестів функціонального стану печінки становила 46,9 %. Такі показники, як АЛТ, АСТ і рівень загального білірубіну – незалежні предиктори тяжкості захворювання та внутрішньолікарняної летальності [22].

За інструкцією до застосування, одне з частих небажаних явищ, що виникають на тлі лікування тоцилізумабом, – підвищення активності печінкових трансаміназ, особливо в разі додавання до монотерапії тоцилізумабом препаратів, які мають потенційно гепатотоксичну дію (наприклад, метотрексату) [23]. У наведеному клінічному випадку приймання метотрексату скасоване під час надходження пацієнта у стаціонар. Транзиторне пікове підвищення рівня АЛТ (2 мкмоль/(год × мл)) спостерігали на 5 добу після введення тоцилізумабу (7 доба госпіталізації), динаміка АСТ не мала клінічно значущих змін порівняно з вихідним рівнем, а сироваткова концентрація загального білірубіну відповідала референтним значенням протягом усього стаціонарного лікування.

Отже, пацієнти з COVID-19 з абнормальними печінковими тестами – група ризику потенційно тяжкого перебігу захворювання. На думку авторів, після оцінювання співвідношення ризик/користь цих хворих

можна розглядати як кандидатів для антицитокінової терапії, зокрема тоцилізумабом, навіть коли немає інших показань. Але для підтвердження цих гіпотез необхідні додаткові широкомасштабні популяційні дослідження.

## Висновки

1. Застосування рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу в комплексному лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу, коморбідної з ревматоїдним артритом, є патогенетично обґрунтованим і призводить до регресу основних клінічних і лабораторних ознак цитокінового шторму, респіраторної недостатності, сприяє покращенню рентгенологічної картини, а отже скороченню термінів госпіталізації.

2. Необхідно визначати субпопуляцію пацієнтів із COVID-19, які потребують призначення тоцилізумабу, враховуючи преморбідне тло, вік хворого, наявність супутньої патології, терміни перебігу хвороби, клініко-лабораторні ознаки цитокінового шторму, співвідношення ризик/користь.

3. До отримання результатів багаточетових міжнародних рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності та безпечності тоцилізумабу у хворих на COVID-19 клінічний досвід застосування антицитокінової терапії є корисним для лікарів-практиків, які надають медичну допомогу таким хворим.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні ефективності та безпечності тоцилізумабу під час лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із різноманітними коморбідними станами.

## Подяка

Колектив авторів висловлює щирю подяку співробітникам КНП «Міська лікарня № 7» ЗМП: директору І. К. Смирновій, заступнику директора з поліклінічної роботи М. А. Скрипник, завідувачу відділення інтенсивної терапії та анестезіології Л. В. Одинцовій, завідувачу рентгенологічного відділення О. Г. Соловйовій за всебічну підтримку та матеріали, надані під час підготовки статті.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2021

## Відомості про авторів:

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5486-2963](https://orcid.org/0000-0002-5486-2963)

Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0298-7120](https://orcid.org/0000-0003-0298-7120)

Деміденко О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8431-037X](https://orcid.org/0000-0001-8431-037X)

## Information about authors:

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sadomov A. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Demidenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Демиденко А. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список литературы

- [1] Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis / Q. Wang et al. 2021. *Rheumatology International*. Vol. 41. Issue 5. P. 851-861. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04803-9>
- [2] Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / RECOVERY Collaborative Group et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384. Issue 8. P. 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [3] Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia / C. Salama et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384. Issue 1. P. 20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
- [4] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021. Vol. 397. Issue 10285. P. 1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- [5] Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study / E. Della-Torre et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 10. P. 1277-1285. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>
- [6] Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia / I. O. Rosas et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384. Issue 16. P. 1503-1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
- [7] EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 6. P. 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- [8] Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 / A. Bhimraj et al. *Infectious Diseases Society of America*. 4 November 2020. URL : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. *NICE*. 23 March 2021. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- [10] National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. *NIH*. URL : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- [11] D'Silva K. M., Wallace Z. S. COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021. Vol. 33. Issue 3. P. 255-261. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000786>
- [12] Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 31.12.2020 № 3094. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v3094282-20#Text>
- [13] EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2 / R. B. Landewé et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 7. P. 851-858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217877>
- [14] Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. Vol. 130. Issue 5. P. 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- [15] Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 / S. Gupta et al. *JAMA Internal Medicine*. 2021. Vol. 181. Issue 1. P. 41-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
- [16] Malmgren J., Schoones J. W., Pijls B. G. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 72. Issue 11. P. e742-e749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1445>

- [17] Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). *ClinicalTrials.gov*. 25 March 2020. URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
- [18] Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia (REMDACTA). *ClinicalTrials.gov*. 1 June 2020. URL : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262>
- [19] Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA). *ClinicalTrials.gov*. 1 May 2020. URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372186>
- [20] Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 13.05.2021 № 930. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0930282-21#Text>
- [21] Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement / O. K. Fix et al. *Hepatology*. 2020. Vol. 72. Issue 1. P. 287-304. <https://doi.org/10.1002/hep.31281>
- [22] Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis / F. Del Zompo et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020. Vol. 24. Issue 24. P. 13072-13088. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202012\\_24215](https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24215)
- [23] Актемра® (Actemra®). *Компендіум OnLine*. URL : <https://compendium.com.ua/dec/264817/>
- References**
- [1] Wang, Q., Liu, J., Shao, R., Han, X., Su, C., & Lu, W. (2021). Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 41(5), 851-861. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04803-9>
- [2] RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2021436>
- [3] Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., Criner, G. J., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M. L., Garcia-Diaz, J., Chávez, V., Mekebeb-Reuter, M., Lima de Menezes, F., Shah, R., González-Lara, M. F., Assman, B., Freedman, J., & Mohan, S. V. (2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 384(1), 20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2030340>
- [4] RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- [5] Della-Torre, E., Campochiaro, C., Cavalli, G., De Luca, G., Napolitano, A., La Marca, S., Boffini, N., Da Prat, V., Di Terlizzi, G., Lanzilotta, M., Rovere Querini, P., Ruggeri, A., Landoni, G., Tresoldi, M., Ciceri, F., Zangrillo, A., De Cobelli, F., Dagna, L., SARI-RAF Study Group, & SARI-RAF Study Group members. (2020). Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(10), 1277-1285. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>
- [6] Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., Del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., De La Zerdá, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., Matharu, B., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 384(16), 1503-1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2028700>
- [7] Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R. F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A. A., Buch, M. H., Buttgerit, F., Caporali, R., Cardiel, M. H., ... van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- [8] Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Laverigne, V., Baden, L., Cheng, V. C., Edwards, K. M., Gandhi, R., Gallagher, J., Muller, W. J., O'Horo, J. C., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (2020, November 4). *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*. Infectious Diseases Society of America. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. (2021, March 23). *COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- [10] National Institutes of Health. (n.d.). *COVID-19 Treatment Guidelines*. NIH. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- [11] D'Silva, K. M., & Wallace, Z. S. (2021). COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 33(3), 255-261. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000786>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2020, December 31). *Pro vnesennia zmin do protokolu "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)" [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"] (No. 3094)*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v3094282-20#Text>
- [13] Landewé, R. B., Machado, P. M., Kroon, F., Bijlsma, H. W., Burmester, G. R., Carmona, L., Combe, B., Galli, M., Gossec, L., Iagnocco, A., Isaacs, J. D., Mariette, X., McInnes, I., Mueller-Ladner, U., Openshaw, P., Smolen, J. S., Stamm, T. A., Wiek, D., & Schulze-Koops, H. (2020). EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(7), 851-858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217877>
- [14] Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- [15] Gupta, S., Wang, W., Hayek, S. S., Chan, L., Mathews, K. S., Melamed, M. L., Brenner, S. K., Leonberg-Yoo, A., Schenck, E. J., Radbel, J., Reiser, J., Bansal, A., Srivastava, A., Zhou, Y., Finkel, D., Green, A., Mallappallil, M., Faugon, A. J., Zhang, J., Velez, J., ... STOP-COVID Investigators. (2021). Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 41-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
- [16] Malgic, J., Schoones, J. W., & Pijls, B. G. (2021). Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*, 72(11), e742-e749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1445>
- [17] Hoffmann-La Roche. (2020, March 25). *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA)*. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
- [18] Hoffmann-La Roche. (2020, June 1). *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia (REMDACTA)*. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262>
- [19] Hoffmann-La Roche. (2020, May 1). *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA)*. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372186>
- [20] Ministry of Health of Ukraine. (2021, May 13). *Pro vnesennia zmin do protokolu "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)" [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"] (No. 930)*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0930282-21#Text>
- [21] Fix, O. K., Hameed, B., Fontana, R. J., Kwok, R. M., McGuire, B. M., Mulligan, D. C., Pratt, D. S., Russo, M. W., Schilsky, M. L., Verna, E. C., Loomba, R., Cohen, D. E., Bezerra, J. A., Reddy, K. R., & Chung, R. T. (2020). Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*, 72(1), 287-304. <https://doi.org/10.1002/hep.31281>
- [22] Del Zompo, F., De Siena, M., Ianiro, G., Gasbarrini, A., Pompili, M., & Ponziani, F. R. (2020). Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(24), 13072-13088. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202012\\_24215](https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24215)
- [23] Aktemra (Actemra®). (n.d.). *Компендіум OnLine*. <https://compendium.com.ua/dec/264817/>