

# Озонотерапія як складова комплексної програми реабілітації хворих після полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2

I. В. Баранова <sup>\*1,2,A-F</sup>, А. Ф. Гуменюк <sup>1,B-F</sup>, А. І. Семененко <sup>1,2,B,C,F</sup>,  
І. А. Ільюк <sup>1,C,E</sup>, І. П. Осипенко <sup>1,B,E</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>2</sup>Університетська клініка Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна

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

## Ключові слова:

реабілітація, озонотерапія, пневмонія вірусна, SARS-CoV2, тривалий перебіг COVID-19.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 752-758

## \*E-mail:

[ibaranova566@gmail.com](mailto:ibaranova566@gmail.com)

**Мета роботи** – проаналізувати ефективність внутрішньовенної озонотерапії в осіб із тривалим перебігом COVID-19, що перенесли негоспітальну полісегментарну пневмонію, асоційовану з вірусом SARS-CoV2.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 42 осіб віком 41–82 роки, яким на тлі тривалого перебігу COVID-19 проводили реабілітацію після негоспітальної полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2. У пацієнтів оцінювали суб'єктивні (опитування за шкалами G. Borg, PCFS) та об'єктивні (сатурація кисню, C-реактивний білок, феритин, D-димер, сечовина та креатинін, тест 6-хвилинної ходьби) показники в динаміці.

Всі хворі отримували підтримувальну медикаментозну терапію, на тлі якої особам основної групи (n = 21) призначили комбіновану внутрішньовенну озонотерапію: введення 200 мл озонованого 0,9 % розчину NaCl із концентрацією 20 мг/мл, через день чергували з великою аутогемотерапією (100 мл озонованого 0,9 % розчину NaCl із концентрацією 30 мг/мл, насиченого 100 мл крові пацієнта), 10 процедур на курс лікування.

**Результати.** Комплексний підхід до лікування тривалого перебігу COVID-19 і реабілітації після негоспітальної полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2, із застосуванням внутрішньовенної озонотерапії показав вірогідну ефективність за суб'єктивними та об'єктивними критеріями (p < 0,01). Кінцевих точок дослідження (відсутність задишки, нормалізація біохімічних маркерів крові та рівня сатурації кисню, відновлення толерантності до фізичного навантаження) досягли вдвічі більше пацієнтів основної групи (n = 18), ніж контрольної (n = 9).

**Висновки.** Застосування комбінованої внутрішньовенної озонотерапії (чергування введення озонованого фізіологічного розчину та фізіологічного розчину, що насичений кров'ю пацієнта) в комплексній програмі реабілітації хворих після негоспітальної полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2, є патогенетично обґрунтованим, ефективним, економічно вигідним доповненням до комплексних методів відновлення стану здоров'я.

## Key words:

rehabilitation, ozonotherapy, pneumonia viral, SARS-CoV2 infection, long-term COVID-19.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 752-758

## Ozone therapy as a component of a comprehensive rehabilitation program for patients after polysegmental pneumonia associated with SARS-CoV2 infection

I. V. Baranova, A. F. Gumeniuk, A. I. Semenenko, I. A. Iliuk, I. P. Osypenko

**Aim:** to analyze the effectiveness of intravenous ozone therapy in long COVID-19 patients experienced community-acquired polysegmental pneumonia (associated with SARS-CoV2 infection).

**Materials and methods.** The study involved 42 long COVID-19 individuals aged 41–82 years who underwent rehabilitation after community-acquired polysegmental pneumonia associated with SARS-CoV2 infection. The patients were examined and followed up subjectively (by the G. Borg and PCFS scales) and objectively (oxygen saturation, C-reactive protein, ferritin, D-dimer, urea and creatinine, 6-minute walk test).

All patients received similar medicamentous therapy, and combined intravenous ozone therapy was additionally prescribed to the main group patients (n = 21): an alternate-day infusion of 200 ml ozonized saline at a concentration of 20 mg/ml and major autohemotherapy (100 ml ozonized saline at a concentration of 30 mg/ml mixed with 100 ml of the patient's blood), 10 sessions per treatment course.

**Results.** The integrated approach to the complex program of long COVID-19 treatment and rehabilitation for patients after pneumonia associated with SARS-CoV2 infection using intravenous ozone therapy has demonstrated its significant effectiveness based on the objective and subjective findings (P < 0.01).

Twice as many patients in the main group (n = 18) achieved endpoints of the study (absence of dyspnea, normalization of blood biochemical markers and oxygen saturation levels, restoration of exercise tolerance) as compared to the control group (n = 9).

**Conclusions.** The use of combined intravenous ozone therapy (alternating infusion of ozonized saline and ozonized saline mixed with the patient's blood) in the rehabilitation program for patients after experienced community-acquired polysegmental pneumonia associated with SARS-CoV2 infection is pathogenetically substantiated, effective and cost-effective addition to complex health recovery tools.

## Озонотерапия как составляющая комплексной программы реабилитации больных после полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2

И. В. Баранова, А. Ф. Гуменюк, А. И. Семененко, И. А. Ильюк, И. П. Осипенко

**Цель работы** – проанализировать эффективность внутривенной озонотерапии у пациентов с длительным течением COVID-19, которые перенесли негоспитальную полисегментарную пневмонию, ассоциированную с вирусом SARS-CoV2.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 42 пациента в возрасте 41–82 года, которые на фоне длительного течения COVID-19 проходили реабилитацию после негоспитальной полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2. У пациентов оценивали субъективные (опрос по шкалам G. Borg, PCFS) и объективные (сатурация кислорода, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, мочевина и креатинин, тест 6-минутной ходьбы) показатели в динамике. Все больные получали медикаментозное лечение, на фоне которого пациентам основной группы (n = 21) проводили комбинированную внутривенную озонотерапию: введение 200 мл озонированного 0,9 % раствора NaCl с концентрацией 20 мг/мл, через день чередовали с большой аутогемотерапией (100 мл озонированного 0,9 % раствора NaCl с концентрацией 30 мг/мл, насыщенного 100 мл крови пациента), 10 процедур на курс лечения.

**Результаты.** Комплексный подход к лечению длительного течения COVID-19 и реабилитации больных после негоспитальной полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2, с использованием внутривенной озонотерапии показал достоверную эффективность по объективным и субъективным данным (p < 0,01). Конечных точек исследования (отсутствие одышки, нормализация биохимических маркеров крови и уровня сатурации кислорода, восстановление толерантности к физическим нагрузкам) достигли вдвое больше пациентов основной группы (n = 18), чем контрольной (n = 9).

**Выводы.** Использование комбинированной внутривенной озонотерапии (чередование введения озонированного физиологического раствора и озонированного физиологического раствора, насыщенного кровью пациента) в программе реабилитации больных после перенесенной негоспитальной полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2, является патогенетически обоснованным, эффективным и экономически выгодным дополнением комплексных методов восстановления состояния здоровья пациентов.

**Ключевые слова:** реабилитация, озонотерапия, пневмония вирусная, SARS-CoV2, длительное течение COVID-19.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 752-758

У фокусі гострих проблем зростання захворюваності на коронавірусну хворобу (COVID-19), недосконалих діагностичних можливостей і недостатньо ефективного лікування не викликає сумнівів авторитетність реабілітаційної медицини, завдання якої можна вирішити тільки шляхом залучення поетапних, патогенетично обґрунтованих методів [1,2]. Згідно з клінічними настановами Британського національного інституту здоров'я та медичної допомоги (British National Institute for Health and Care Excellence, NICE) (30.10.2020 р.) за погодженням зі Scottish Intercollegiate Guidelines Network і Королівським коледжем лікарів загальної практики (The Royal College of General Practitioners), у класифікації перебігу COVID-19 розрізняють гострий (до 4 тижнів), тривалий (long-term), або постійний симптоматичний (ongoing symptomatic, до 12 тижнів) і постковідний (post-Covid syndrome) синдром (понад 12 тижнів) [3]. Особливу занепокоєність викликають випадки тривалого перебігу захворювання та повільного повернення до звичайного життя [4,5]. За даними Центру національної статистики Великої Британії (Office for National Statistics, ONS), симптоми захворювання продовжували турбувати кожного п'ятого хворого протягом 5–12 тижнів після негативного тесту на вірус SARS-CoV2 [6].

Серед провідних причин тривалого перебігу COVID-19 і постковідного синдрому – системне запалення, що «тліє», та внутрішньоклітинний енергодефіцит [7,8]. Розлади мікроциркуляції вважають одними з найважливіших обтяжувальних факторів і причиною летальних випадків, асоційованих із вирусом SARS-CoV2 [8,9]. Методом, що може позитивно вплинути на названі патогенетичні ланки тривалого процесу, є озонотерапія [9,10].

Отримали вірогідні результати, що дали можливість обґрунтувати використання певних методик і дозувань озонотерапії при різних фенотипах гострого вірусного захворювання COVID-19 [7,13,14]. Однак даних щодо

визначення ефективності економічного та доступного використання киснево-озонованої суміші для відновлення працездатності та толерантності до фізичного навантаження реконвалесцентів COVID-19 у фаховій літературі недостатньо, що зумовило актуальність цього клінічного дослідження [4,15].

### Мета роботи

Проаналізувати ефективність внутрішньовенної озонотерапії в осіб із тривалим перебігом COVID-19, які перенесли негоспітальну полісегментарну пневмонію, асоційовану з вирусом SARS-CoV2.

### Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження залучили 42 хворих віком 41–82 роки (середній вік – 52 ± 8 років), які на тлі тривалого перебігу COVID-19 проходили реабілітацію після пневмонії на базі терапевтичного відділення Університетської клініки ВНМУ імені М. І. Пирогова. Усі пацієнти перебували на лікуванні (виписані з відділень протягом 7–10 днів) з приводу негоспітальної полісегментарної пневмонії, COVID-19-асоційованої, у відповідних профільних лікарнях. За даними рентгенологічного та СКТ-дослідження (під час встановлення діагнозу), в усіх пацієнтів реєстрували ознаки вірусного ураження легень від 40 % до 80 % площі дихальної поверхні, CO-RADS 4, 5 (за класифікацією Голландського радіологічного товариства) [16]. Дослідження здійснили, дотримуючись Гельсінської декларації етичних норм (2008 р.).

Критерії виключення: хронічні захворювання легень, туберкульоз, онкологічна патологія в анамнезі та хвороби крові. Серед супутніх захворювань найчастіше виявляли ожиріння, артеріальну гіпертензію I–II стадії, компенсований і субкомпенсований цукровий діабет 2 типу.

Виконували щоденне вимірювання сатурації кисню ( $\text{SpO}_2$ ) у спокої та під час фізичного навантаження (ходьба коридором) пульсоксиметричним методом за допомогою монітора «ЮТАС» (Україна). Суб'єктивне оцінювання стану здоров'я здійснили за результатами анкети самозвіту пацієнта за PCFS (від 0 до 4 балів). Ступені функціональних порушень респондентів визначали за відповідями на запитання та вибором тверджень щодо самопочуття – від відсутності до суттєвих обмежень. Ступінь задишки після фізичного навантаження оцінювали за 10-бальною шкалою G. Borg (1962 р.): 0 – немає, 10 – максимальний. Крім того, проаналізували рутинні та специфічні для захворювання COVID-19 біохімічні лабораторні показники крові на активність запального процесу, коагуляційні властивості та рівень інтоксикації (С-реактивний протеїн, феритин, D-димер, сечовина, креатинін) у динаміці (на 1, 10, 20 день курсу лікування). Обов'язковим було контрольне цифрове рентгенологічне дослідження легень після завершення лікування, що відповідає останнім світовим настановам щодо ведення хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією з тривалим перебігом [15–17].

Для оцінювання функції дихання, динамічного спостереження за хворими та реконвалесцентами негоспітальної пневмонії широко використовують індекс оксигенації та функціональні тести (тест 6-хвилинної ходьби) як одні з вірогідних критеріїв оцінювання стану пацієнтів [15]. Для визначення толерантності до фізичного навантаження використовували тест 6-хвилинної ходьби (норма – >550 м), який проводили тричі (в 1, 10 і 20 день курсу лікування).

Кінцеві точки дослідження: відсутність задишки (0 балів за шкалою G. Borg), нормалізація біохімічних маркерів крові та рівня сатурації кисню, відновлення толерантності до фізичного навантаження (>550 м за тестом 6-хвилинної ходьби).

Під час першого огляду всі хворі скаржилися на важкість дихання, слабкість, різке зниження толерантності до фізичного навантаження та працездатності, безсоння або порушення фаз сну, емоційну лабільність. Об'єктивно виявили такі відхилення: дихання – здебільшого грудного характеру з частотою (ЧД)  $20 \pm 2$  за 1 хв, послаблення перкуторного звуку та везикулярного дихання відповідно до проєкції ураження легень на тлі COVID-19, частіше в нижньо-базальних відділах. З боку серцево-судинної системи – рівномірне послаблення I та II тону в усіх хворих. Рівень  $\text{SpO}_2$  під час фізичного навантаження (ходьба по коридору –  $90,0 \pm 1,7$  %) та у спокої ( $93,0 \pm 1,2$  %) помірно знижений, ступінь задишки –  $4,3 \pm 1,0$  бала. За необхідності (при відчутті задишки) пацієнти мали можливість користуватися кисневою підтримкою. Результати анкетування пацієнтів за PCFS показали помірне зниження життєдіяльності (2 бали) у 16 % респондентів і суттєве обмеження звичайних щоденних функцій у 84 %. У 85 % пацієнтів зареєстрували залишкові ознаки запалення у крові: відносний лімфоцитоз ( $41 \pm 4$  %), підвищення ШОЕ ( $20 \pm 8$  мм/год), С-реактивного білка (СРБ –  $1,03 \pm 0,26$  мг/дл; норма – 0,0–0,5 мг/дл), феритину (у жінок –  $322 \pm 48$  нг/мл, норма – 159 нг/мл; у чоловіків –  $742 \pm 67$  нг/мл, норма – 28–397 нг/мл). Рівень D-димера залишався

помірно високим ( $705 \pm 143$  нг/мл, норма – <443 нг/мл), що зумовлювало необхідність продовження терапії рівароксибаном в індивідуальних підтримувальних дозах. Швидкість клубочкової фільтрації відповідала нормативним параметрам.

Курс відновлювального лікування розпочинали на  $28 \pm 5$  день після встановлення діагнозу гостре респіраторне захворювання COVID-19 згідно з чинними клінічними протоколами МОЗ України № 762 (оновлений 31.12.2020 р.) та № 771 від 20.04.2021 р. [18,19].

Методом вільного вибору пацієнтів поділили на 2 рівні групи (основну та контрольну), зіставні за кількістю осіб, статтю, віком, тривалістю та важкістю перебігу захворювання. Пацієнтам основної групи ( $n = 21$ ) додатково призначили комбіновану внутрішньовенну озонотерапію (введення 200 мл озонованого 0,9 % розчину NaCl (ОФР) із концентрацією 20 мг/мл, чергували з введенням 100 мл ОФР, насиченого кров'ю пацієнта (100 мл) із концентрацією 30 мг/мл). Швидкість введення розчинів однакова – 60–80 кр./хв, курс лікування – 10 процедур. Доза одноразового введення озону становила 150 мг, а загальна за курс лікування – 1500 мг, що відповідало рекомендованому терапевтичному діапазону [11,12,20]. Насичення фізіологічного розчину (ФР) киснево-озонованою сумішшю здійснювали на сертифікованому апараті озонотерапії «Озон УМ-80» (Україна, реєстрація МОЗ України № 326 від 13.05.2009 р.).

Статистичне опрацювання даних виконали, застосувавши програму Statistica 6.1 (StatSoft Inc., ліцензія № ВХХR901E245722FA). Вибірка, яку дослідили, мала нормальний розподіл (за результатами якісного та кількісного аналізу з використанням критеріїв нормальності). Відмінності між вибірками, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювали за t-критерієм Стьюдента для непов'язаних вимірювань.

## Результати

Пацієнти основної групи позитивно реагували на лікування. На його тлі суб'єктивний стан хворих (за PCFS) істотно поліпшився в обох групах спостереження. В осіб основної групи відчутне зменшення симптомів спостерігали вже після 5 процедур внутрішньовенної озонотерапії (ВОТ). Особливо хворі відзначали ефективність процедур введення ОФР, насиченого кров'ю. Так, суттєво зменшилася задишка, загальна слабкість, поліпшився сон та емоційний стан пацієнтів. Зменшення ступеня функціональних обмежень (0–1 бал) відбулося у 20 (95 %) хворих, які отримували ВОТ. Після введення киснево-озонованої суміші пацієнти основної групи почувалися краще за PCFS (0–1 бал) і не мали взагалі або мали незначні функціональні обмеження в щоденному житті. Подібний стан був тільки в 5 (24 %) осіб контрольної групи, що вірогідно менше, ніж в основній ( $p < 0,01$ ). 76 % хворих контрольної групи продовжували скаржитися на зниження толерантності до фізичного навантаження, загальну слабкість, періодичний головний біль (1–2 бали за PCFS), хоча ступінь виразності симптомів був меншим, ніж до лікування ( $p < 0,05$ ).

Ступінь задишки за шкалою G. Borg після фізичного навантаження (ходьба по коридору) регресувала поступово в обох групах пацієнтів. Через 10 днів від початку

**Таблиця 1.** Показники ступеня задишки (за шкалою G. Borg, 1962) та сатурації кисню (%) в осіб із груп порівняння після фізичного навантаження в динаміці

Групи хворих	Показники	1 день	10 день	20 день
Основна (n = 21)	Ступінь задишки, бали	4,3 ± 1,0	2,8*	0,5**
	SpO <sub>2</sub> після фізичного навантаження, %	90,0 ± 1,7	94,0 ± 0,8	96,0 ± 0,8
Контрольна (n = 21)	Ступінь задишки, бали	4,3 ± 1,0	3,4	2,5
	SpO <sub>2</sub> , %	90,0 ± 1,7	92,0 ± 0,3	93,0 ± 0,4

\*: вірогідна (p < 0,05) різниця показників груп дослідження при однаковому терміні спостереження; \*\*: вірогідна (p < 0,01) різниця показників груп дослідження при однаковому терміні спостереження.

**Таблиця 2.** Біохімічні показники крові в осіб груп порівняння в динаміці

Групи хворих	Дні лікування	СРБ, N = 0,0–0,5 мг/дл	Феритин		D-димер, N = <443 нг/мл
			Жінки, N = 6–159 нг/мл	Чоловіки, N = 28–397 нг/мл	
Основна група	1 день	2,03 ± 0,09	322 ± 48	742 ± 67	705 ± 143
	20 день	0,30 ± 0,06*	148 ± 78*	371 ± 40*	367 ± 59*
Контрольна група	1 день	2,01 ± 0,09	320 ± 35	734 ± 45	690 ± 128
	20 день	0,80 ± 0,31	280 ± 67	480 ± 56	493 ± 46

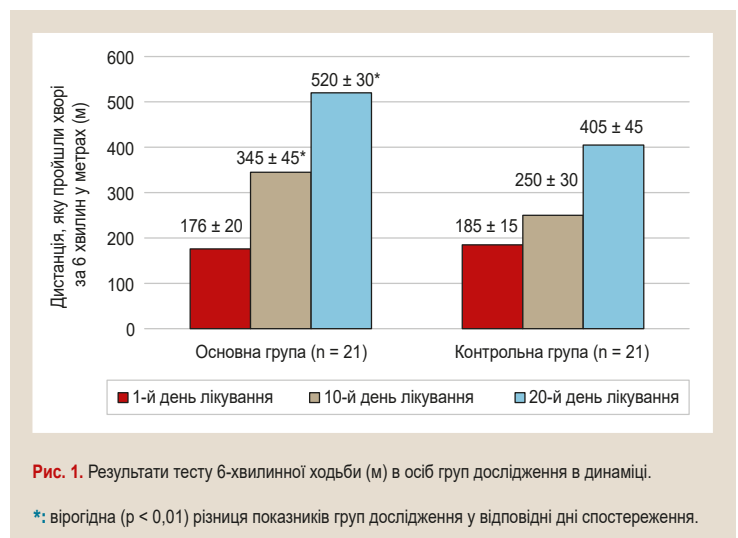
\*: вірогідна (p < 0,01) різниця показників груп дослідження при однаковому терміні спостереження.

лікування в половині осіб основної групи зберігалася задишка помірного та незначного ступеня (2,8 ± 0,5 бала), у групі контролю – 3,4 ± 0,6 бала (p < 0,05). Але на 20 день лікування дані за шкалою G. Borg змінилися та вірогідно відрізнялися у хворих із різною реабілітаційною програмою (в основній групі – 0,5 ± 0,2 бала, у групі контролю – 2,5 ± 0,3 бала, p < 0,01). Відзначимо, що в 85 % пацієнтів після курсу ВОТ під час тесту 6-хвилинної ходьби взагалі не фіксували задишку. Об'єктивно тип дихання у хворих змінився на змішаний при середній ЧД 17,0 ± 1,8 за 1 хвилину. Звучність перкуторного звуку над легеньми відновились, але в частині випадків везикулярне дихання в нижньо-базальних відділах дещо послаблене.

Рівень SpO<sub>2</sub> у спокої майже відновився в усіх пацієнтів після курсу лікування та становив 98,0 ± 0,9 % в осіб основної групи та 95,0 ± 1,6 % у пацієнтів контрольної групи. Встановили вірогідну різницю (p < 0,01) за цими показниками пацієнтів із груп порівняння після фізичного навантаження (згідно з тестом 6-хвилинної ходьби) на 20 день лікування. Рівень SpO<sub>2</sub>, який визначали у динаміці (табл. 1), відповідав ступеню задишки (за шкалою G. Borg) та був вірогідно вищий після курсу ВОТ (96,0 ± 0,8 % в основній групі проти 93,0 ± 1,4 % у контрольній). Наприкінці курсу лікування нормалізацію SpO<sub>2</sub> після фізичного навантаження зафіксували у 85 % пацієнтів основної групи та 25 % осіб із групи контролю (p < 0,01).

В осіб основної групи показник СРБ зменшився на 85 % від початкового, а у групі порівняння – на 60 % (табл. 2). Після ВОТ у всіх пацієнтів основної групи рівень СРБ відповідав нормі, на відміну від поодиноких випадків його нормалізації у групі контролю.

Референтні значення феритину мають різницю залежно від статі, що враховували під час аналізу даних. Показники феритину та D-димера мали подібну динаміку. В осіб основної групи рівень феритину знизився на 54 % у жінок та на 50 % у чоловіків, а рівень D-димера – на 48 %. Повне відновлення показників коагуляційних властивостей крові спостерігали в 16 осіб основної групи після курсу ВОТ та у 8 осіб після лікування за протоколом у групі контролю.

**Рис. 1.** Результати тесту 6-хвилинної ходьби (м) в осіб груп дослідження в динаміці.

\*: вірогідна (p < 0,01) різниця показників груп дослідження у відповідні дні спостереження.

Аналіз даних рентгенологічного дослідження легень після завершення різних схем лікування показав зменшення відсотка зон ущільнення легеневої тканини в усіх хворих.

Найбільшу ефективність відновлювального лікування за динамікою толерантності до фізичного навантаження виявили в пацієнтів основної групи (рис. 1).

Середня відстань, яку могли пройти хворі за фіксований проміжок часу після п'ятої процедури ВОТ, збільшилась удвічі порівняно з початком лікування. Повний курс лікування сприяв збільшенню толерантності до фізичного навантаження у 75 % осіб основної групи, хоча повного відновлення не відбулося: середня дистанція, яку проходили пацієнти за 6 хвилин, відповідала 1 функціональному класу функціональних обмежень. Наприкінці дослідження серед пацієнтів основної групи в половині (52 %) осіб хода була вільна (без слабкості та задишки) в помірному темпі протягом фіксованого проміжку часу. Аналогічний результат зафіксували тільки в 10 % випадків групи контролю. Так, на 20 день дослідження середня дистанція, яку проходили хворі основної групи, була довшою (520 ± 30 м), ніж у групі

порівняння ( $405 \pm 45$  м). Результат тесту 6-хвилинної ходьби в осіб контрольної групи відповідав 2 функціональному класу зниження толерантності до фізичного навантаження.

Кінцевих точок дослідження досягли 18 осіб основної групи та 9 пацієнтів групи контролю, що свідчило про відсутність обмежень звичайних фізичних навантажень.

### Обговорення

Вірус SARS-CoV2 може проникати у клітини багатьох органів людини та спричиняти значущі запальні, метаболічні та мікроциркуляторні порушення. Ураження дихальної системи спостерігали в усіх випадках важкого та середнього ступеня важкості клінічного перебігу COVID-19 [21]. Імовірно, є кореляційний зв'язок між швидкістю регресу запальних змін в інтерстиції легеневої тканини та відновленням організму після інфекції.

Нещодавнє дослідження, здійснене у Великій Британії (UK COVID Symptom Study, 2020) показало: тільки 65 % людей працездатного віку змогли повернутися до звичайного самопочуття протягом 14–21 дня після захворювання [15]. Тривалий перебіг COVID-19 і постковідний синдром (синдром «далекобійників»), як правило, проявляється низкою різних скарг, об'єктивних відхилень у соматичному статусі, результатах інструментальних і лабораторних методів дослідження [16].

Включення у схеми лікування сучасних медикаментозних засобів не завжди стримує формування цитокінового шторму та оксидантного стресу, що спричиняє складний і тривалий перебіг COVID-19 та навіть летальні наслідки інфекції [23].

Нині зростає актуальність реабілітаційної медицини, особливо для реконвалесцентів COVID-19, оскільки вона дає можливість вирішити і медичні проблеми хворих, і соціально-економічні питання держави.

Використання озону в медицині є відносно новим і водночас добре відомим у лікуванні багатьох хвороб зі складним патогенетичним механізмом розвитку та низкою ускладнень [11,20,23]. Найважливіші ефекти озонотерапії – антигіпоксичний, імуномодулювальний, бактерицидний та вірусоцидний, виражений вплив на мікроциркуляцію та зниження коагуляційних властивостей крові [24,25]. У фаховій літературі описано досвід застосування киснево-озонованої суміші в гострий період лікування пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2 [13,23].

Якщо на початку епідемії COVID-19 використання озонотерапії було обґрунтоване тільки можливістю безпосереднього доставлення кисню у кров та належало до «терапії відчаю», то сьогодні клінічні дослідження підтвердили раціональність і безпечність її застосування в пацієнтів із SARS-CoV2-лонг інфекцією.

За даними A. Sharma et al., призначення внутрішньовенної озонотерапії в гострий період негоспітальної пневмонії вірусної етіології призводило до вірогідно швидшої регресії площі ураження легеневої тканини та відсутності ускладнень (набряк легень, пневмоторакс тощо) [14]. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших авторів, які застосовували киснево-озоновану суміш у лікуванні COVID-19. Однак різниця полягає

в методах використання озону (ректальні інсуфляції, пиття озонованої води), дозуванні та стадіях патологічного процесу, на яких призначали цей метод [7,13,14,22].

Наведене клінічне дослідження з вивчення ефективності процедур озонотерапії, включене в реабілітаційну програму хворих після пневмонії, асоційованої із вірусом SARS-CoV2, виконано вперше. Комплексний підхід до відновлення здоров'я та працездатності пацієнтів полягає в додаванні до медикаментозних призначень процедур із чергуванням внутрішньовенного введення ОФР та ОФР, насиченого кров'ю пацієнта. Метод показав вірогідну ефективність за суб'єктивними й об'єктивними критеріями оцінювання стану пацієнтів ( $p < 0,01$ ).

На підставі аналізу результатів можна припустити: озонотерапія, що застосована в запропонованій методиці, має позитивний вплив на рівні С-реактивного білка, феритину та D-димера, які відбивають зниження активності запального процесу та нормалізацію коагуляційних властивостей крові. Особливістю запропонованого підходу до реабілітації є різноплановий вплив на ланки патогенетичний процесу, відсутність медикаментозного перевантаження хворих та незначна кількість протипоказань. Ця програма відновлення організму після COVID-19 є економічно обґрунтованою внаслідок швидшого покращення толерантності до фізичного навантаження та низької собівартості.

Обмеженням дослідження стала мала вибірка хворих, але вірогідна різниця між показниками основної та контрольної груп може свідчити про актуальність наступних досліджень цієї методики в реабілітаційній програмі хворих на COVID-19 з ураженням легень і тривалим перебігом захворювання.

### Висновки

Застосування курсу озонотерапії запропонованим методом (комбінація введення озонованого фізіологічного розчину та озонованого фізіологічного розчину, насиченого кров'ю пацієнта) в комплексній реабілітації хворих після негоспітальної пневмонії, асоційованої з SARS-CoV2, сприяє зниженню показників активності запального процесу (на 85 %), повному відновленню толерантності до фізичних навантажень (52 % хворих) та поліпшенню самопочуття (95 % пацієнтів) порівняно з вірогідно нижчими результатами суто медикаментозного лікування (відповідно 60 %, 10 % та 24 % пацієнтів).

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження вивчення впливу внутрішньовенної озонотерапії на стан хворих із негативними наслідками негоспітальної пневмонії вірусної етіології є економічно доцільним, оскільки метод може забезпечити вагомий додатковий лікувальний потенціал без медикаментозного перевантаження пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 10.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

**Відомості про авторів:**

Баранова І. В., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної та реабілітаційної медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; зав. відділення реабілітації, Університетська клініка Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7922-6162](https://orcid.org/0000-0002-7922-6162)

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

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

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; директор, Університетська клініка Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна.

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

ORCID ID: [0000-0003-2525-2653](https://orcid.org/0000-0003-2525-2653)

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

ORCID ID: [0000-0002-9969-7375](https://orcid.org/0000-0002-9969-7375)

**Information about authors:**

Baranova I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, National Pirogov Memorial Medical University; Head of the Department of Rehabilitation, University Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

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

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

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

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

**Сведения об авторах:**

Баранова И. В., канд. мед. наук, доцент каф. физической и реабилитационной медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова;

зав. отделением реабилитации, Университетская клиника Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.

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

Семененко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова; директор, Университетская клиника Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.

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

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

**Список літератури**

[1] COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series / F. Ferraro et al. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 93. Issue 4. P. 1896-1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>

- [2] Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients / M. Spielmanns et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18. Issue 5. P. 2695. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052695>
- [3] Савельєва-Кулик Н. О. COVID-19: лікування за наявності довготривалих наслідків хвороби. *Український медичний часопис*. 19 лютого 2021. URL : <https://www.umj.com.ua/article/199563/covid-19-likuvannya-za-nayavnosti-dovgotrivalih-naslidkiv-hvorobi>
- [4] Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study / B. Puchner et al. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2021. Vol. 57. Issue 2. P. 189-198. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7>
- [5] British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population / S. J. Singh et al. *BMJ Open*. 2020. Vol. 10. Issue 12. P. e040213. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040213>
- [6] Long COVID guidelines need to reflect lived experience / R. Gorna et al. *The Lancet*. 2021. Vol. 397. Issue 10273. P. 455-457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32705-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32705-7)
- [7] Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19. *International Scientific Committee of Ozone Therapy*. 14 March 2020. URL : <https://isoc3.org/officialdocs/>
- [8] Martínez-Sánchez G., Schwartz A., Donna V. D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. Issue 5. P. 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>
- [9] Oxygen-ozone (O2-O3) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported / M. Franzini et al. *International Immunopharmacology*. 2020. Vol. 88. P. 106879. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879>
- [10] 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)
- [11] Viebahn-Hänsler R., León Fernández O. S., Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone: Science & Engineering*. 2012. Vol. 34. Issue 6. P. 408-424. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847>
- [12] Озон и озонотерапия / И. С. Чекман и др. Харьков : Цифрова друкарня № 1. 2013. 144 с.
- [13] Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review / M. Izadi et al. *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 92. P. 107307. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107307>
- [14] A pilot study for treatment of COVID-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonated saline as an adjuvant treatment-registered clinical trial / A. Sharma et al. *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 96. P. 107743. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107743>
- [15] COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective / S. Carda et al. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020. Vol. 56. Issue 4. P. 515-524. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06317-0>
- [16] COVID-19 CO-RADS класифікація. URL : <https://vita-com.kiev.ua/covid-19-co-rads.html>
- [17] Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh et al. *BMJ*. 2020. Vol. 370. P. m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [18] Про затвердження Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам : наказ МОЗ України від 20.04.2021 № 771. URL : <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20042021--771-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-reabilitacijnoi-dopomogi-pacientam-z-koronavirusnoju-hvoroboju--covid-19-ta-rekonvalescentam>
- [19] Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» : наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762. URL : <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-02042020--762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
- [20] Poznyak T. et al. Ozone Dosage is the Key Factor of Its Effect in Biological Systems. *Ozone in Nature and Practice* / eds. J. Derco, M. Koman. IntechOpen, 2018. URL : <https://www.intechopen.com/chapters/61286>
- [21] Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е. А. Коган и др. *Судебная медицина*. 2020. Т. 6. № 2. С. 8-30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- [22] Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang et al. *JAMA*. Vol. 323. Issue 11. P. 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [23] Novel therapy for COVID-19 does intravenous ozonated-saline affect blood and tissue oxygenation? / J. A. Thorp et al. *Journal of Gynecological Research and Obstetrics*. 2020. Vol. 6. Issue 2. P. 46-50. <https://doi.org/10.17352/jgro.000085>

- [24] Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats / L. Wang et al. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Vol. 8. Issue 6. P. 1764-1768. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2004>
- [25] Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients / L. Delgado-Roche et al. *European Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 811. P. 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>
- ### References
- [1] Ferraro, F., Calafiore, D., Dambruoso, F., Guidarini, S., & de Sire, A. (2021). COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *Journal of Medical Virology*, 93(4), 1896-1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>
- [2] Spielmanns, M., Pekacka-Egli, A. M., Schoendorf, S., Windisch, W., & Hermann, M. (2021). Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), Article 2695. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052695>
- [3] Saviielieva-Kulyk, N. O. (2021, February 19). COVID-19: likuvannia za naivnostu dohotryvalykh naslidkiv khvoroby [COVID-19: a treatment of long-term consequences of the disease]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. <https://www.umj.com.ua/article/199563/covid-19-likuvannya-za-naivnostu-dovhotryvalykh-naslidkiv-hvorobi> [in Ukrainian].
- [4] Puchner, B., Sahanic, S., Kirchmair, R., Pizzini, A., Sonnweber, B., Wöll, E., Mühlbacher, A., Garimorth, K., Dareb, B., Ehling, R., Wenter, J., Schneider, S., Brenneis, C., Weiss, G., Tancevski, I., Sonnweber, T., & Löffler-Ragg, J. (2021). Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(2), 189-198. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7>
- [5] Singh, S. J., Barradell, A. C., Greening, N. J., Bolton, C., Jenkins, G., Preston, L., & Hurst, J. R. (2020). British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. *BMJ Open*, 10(12), Article e040213. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040213>
- [6] Gorna, R., MacDermott, N., Rayner, C., O'Hara, M., Evans, S., Agyen, L., Nutland, W., Rogers, N., & Hastie, C. (2021). Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *The Lancet*, 397(10273), 455-457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32705-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32705-7)
- [7] International Scientific Committee of Ozone Therapy. (March 14, 2020). *Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19*. <https://isco3.org/officialdocs/>
- [8] Martínez-Sánchez, G., Schwartz, A., & Donna, V. D. (2020). Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*, 9(5), Article 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>
- [9] Franzini, M., Valdenassi, L., Ricevuti, G., Chirumbolo, S., Depfenhart, M., Bertossi, D., & Tirelli, U. (2020). Oxygen-ozone (O2-O3) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *International Immunopharmacology*, 88, Article 106879. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879>
- [10] 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 endothelitis 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)
- [11] Viebahn-Hänsler, R., León Fernández, O. S., & Fahmy, Z. (2012). Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone: Science & Engineering*, 34(6), 408-424. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847>
- [12] Chekman, I. S., Syrovaya, A. O., Makarov, V. A., Makarov, V. V., Lapshin, V. V., & Shapoval, E. V. (2013). Ozon i ozonoterapiya [Ozone and ozonotherapy]. Tsyfrova drukarnia № 1. [in Russian].
- [13] Izadi, M., Cegolon, L., Javanbakht, M., Sarafzadeh, A., Abolghaseemi, H., Alishiri, G., Zhao, S., Einollahi, B., Kashaki, M., Jonaidi-Jafari, N., Asadi, M., Jafari, R., Fathi, S., Nikouinejad, H., Ebrahimi, M., Imanizadeh, S., & Ghazale, A. H. (2021). Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *International Immunopharmacology*, 92, Article 107307. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107307>
- [14] Sharma, A., Shah, M., Lakshmi, S., Sane, H., Captain, J., Gokulchandran, N., Khubchandani, P., Pradeep, M. K., Gote, P., Tuppekar, B., Kulkarni, P., Paranjape, A., Pradhan, R., Varghese, R., Kasekar, S., Nair, V., & Khanbande, U. (2021). A pilot study for treatment of COVID-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonized saline as an adjuvant treatment-registered clinical trial. *International Immunopharmacology*, 96, Article 107743. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107743>
- [15] Carda, S., Invernizzi, M., Bavikatte, G., Bensmaïl, D., Bianchi, F., Deltombe, T., Draulans, N., Esquenazi, A., Francisco, G. E., Gross, R., Jacinto, L. J., Moraleda Pérez, S., O'dell, M. W., Reebye, R., Verduzco-Gutierrez, M., Wissel, J., & Molteni, F. (2020). COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(4), 515-524. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06317-0>
- [16] (n.d.). *COVID-19 CO-RADS klasyfikatsiia [CO-RADS Classification of COVID-19]*. <https://vita-com.kiev.ua/covid-19-co-rads.html> [in Ukrainian].
- [17] Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, 370, Article m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [18] Ministry of Health of Ukraine. (2021, April 20). *Pro zatverdzhennia Protokolu nadannia reabilitatsiinoi dopomohy patsientam z koronavirusnoiu khvoroboiu (COVID-19) ta rekonalvestsentam [On approval of the Protocol for providing rehabilitation care to patients with coronavirus disease (COVID-19) and convalescents (No. 771)]*. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20042021--771-pro-zatverdzhennia-protokolu-nadannia-reabilitatsiinoi-dopomogi-pacientam-z-koronavirusnoju-hvoroboiu-covid-19-ta-rekonvalescetam>
- [19] Ministry of Health of Ukraine. (2020, April 2). *Pro zatverdzhennia protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dla likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On approval of the Protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» (No. 762)]*. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020--762-pro-zatverdzhennia-protokolu-nadannia-medychnoi-dopomogi-dlja-likuvannia-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
- [20] Poznyak, T., Blanco, P. G., Martínez, A. P., Oria, I. C., & Cuevas, Clara-L. S. (2018). Ozone Dosage is the Key Factor of Its Effect in Biological Systems. In J. Derco & M. Koman (Eds.), *Ozone in Nature and Practice*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/61286>
- [21] Kogan, E. A., Berezovsky, Yu. S., Protsenko, D. D., Bagdasarjan, T. R., Gretsov, E. M., Demura, S. A., Demyashkin, G. A., Kalinin, D. V., Kukleva, A. D., Kurilina, E. V., Nekrasova, T. P., Paramonova, N. B., Ponomarev, A. B., Radenska-Lopovok, S. G., Semyonova, L. A., & Tertychny, A. S. (2020). Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2 [Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2]. *Sudebnaya meditsina*, 6(2), 8-30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30> [in Russian].
- [22] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [23] Thorp, J. A., Hollonbeck, S. A., Viglione, D. D., Green, P. C., Hodge, J. R., Tamburro, J. A., Tran, T. N., & Glassman, D. S. (2020). Novel therapy for COVID-19 does intravenous ozonated-saline affect blood and tissue oxygenation? *Journal of Gynecological Research and Obstetrics*, 6(2), 046-050. <https://doi.org/10.17352/jgro.000085>
- [24] Wang, L., Chen, H., Liu, X. H., Chen, Z. Y., Weng, X. D., Qiu, T., Liu, L., & Zhu, H. C. (2014). Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 8(6), 1764-1768. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2004>
- [25] Delgado-Roche, L., Riera-Romo, M., Mesta, F., Hernández-Matos, Y., Barrios, J. M., Martínez-Sánchez, G., & Al-Dalain, S. M. (2017). Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *European Journal of Pharmacology*, 811, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>

## Частота виявлення порушень серцевого ритму в пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19, за даними добового моніторування електрокардіограми

В. О. Збітнєва<sup>ID</sup>\*, А. В. С. Д., О. Б. Волошина<sup>А, Е, F</sup>, І. В. Балашова<sup>С, D, E</sup>, О. Р. Дукова<sup>С, E</sup>, І. С. Лисий<sup>Е, F</sup>

Одеський національний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Порушення серцевого ритму в пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19, можуть бути зумовлені багатьма патофізіологічними факторами. Продовження вивчення структури аритмій у них дасть змогу виявити клінічно значущі порушення ритму та обрати оптимальну тактику ведення.

**Мета роботи** – визначити особливості порушень ритму в пацієнтів із та без супутніх серцево-судинних захворювань, які перенесли інфекцію COVID-19, за результатами добового моніторування електрокардіограми (ЕКГ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 84 осіб (45 (53,5 %) чоловіків, 39 (46,5 %) жінок), які перенесли інфекцію COVID-19 понад 12 тижнів тому. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від наявності супутніх серцево-судинних захворювань в анамнезі. Групи не відрізнялися за віком ( $p = 0,33$ ) та статтю ( $p = 0,58$ ,  $p = 0,64$ ) обстежених. Добове моніторування ЕКГ виконали на апараті Кадіосенс К (ХАІ-МЕДИКА, м. Харків) за стандартною методикою.

**Результати.** Порівняння даних 12-канальної ЕКГ не показало вірогідну різницю за частотою виникнення поодиноких передсердних ( $p = 0,13$ ) і шлуночкових екстрасистол ( $p = 0,37$ ) у групах дослідження, але синусову тахікардію вірогідно частіше виявляли у групі пацієнтів, які не мали супутніх серцево-судинних захворювань ( $p = 0,022$ ).

За даними добового моніторування ЕКГ, у пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та мали супутні серцево-судинні захворювання, порушення ритму виявляли вірогідно частіше, ніж у групі порівняння. Так, зареєстрували вірогідно більшу загальну кількість суправентрикулярних екстрасистол протягом доби ( $p = 0,009$ ), шлуночкових порушень ритму високих градацій: парних шлуночкових екстрасистол ( $p = 0,041$ ), шлуночкових бігеміній ( $p = 0,005$ ), шлуночкових тригеміній ( $p = 0,004$ ), групових шлуночкових екстрасистолій ( $p = 0,017$ ).

Результати добового моніторування ЕКГ показали: пацієнти без серцево-судинних захворювань вірогідно частіше мали невідповідну синусову тахікардію ( $p = 0,03$ ) та постуральну ортостатичну тахікардію ( $p = 0,04$ ). Пароксизмальні порушення ритму вірогідно частіше виявляли в пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією: нестійкі ( $p = 0,002$ ) та стійкі пароксизми передсердної тахікардії ( $p = 0,014$ ), нестійкі пароксизми мономорфної шлуночкової тахікардії (8,3 %), пароксизми фібриляції передсердь (6,2 %).

**Висновки.** Пацієнтам, які перенесли інфекцію COVID-19 і мають супутні серцево-судинні захворювання, крім реєстрації стандартної 12-канальної ЕКГ доцільно рекомендувати добуве моніторування ЕКГ для виявлення прогностично несприятливих порушень серцевого ритму, можливих аритмогенних проявів постковідного синдрому, вибору правильної тактики ведення.

### Ключові слова:

порушення серцевого ритму, інфекція COVID-19, добуве моніторування електрокардіограми.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 759-765

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

## Incidence of cardiac arrhythmias in patients with COVID-19 infection according to 24-hour electrocardiogram monitoring

V. O. Zbitnieva, O. B. Voloshyna, I. V. Balashova, O. R. Dukova, I. S. Lysyi

Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19 infection may be due to many pathophysiological factors. Further study on the structure of arrhythmias in this category of patients will reveal clinically significant arrhythmias and select the optimal management.

**The aim:** to determine the features of arrhythmias in patients with and without concomitant cardiovascular disease who suffered from COVID-19 infection based on the results of 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring.

**Materials and methods.** 84 patients (45 men – 53.5 %, 39 women – 46.5 %) who had COVID-19 infection over 12 weeks previously were examined. Patients were divided into 2 groups – with and without a history of concomitant cardiovascular disease. The patient groups did not differ in age ( $P = 0.33$ ) and sex ( $P = 0.58$ ,  $P = 0.64$ ). 24-hour ECG monitoring was performed on a Cardiosens K device (ХАІ-МЕДИКА, Kharkiv) according to the standard method.

**Results.** Comparison of 12-channel ECG data did not reveal a significant difference in the incidence of single atrial ( $P = 0.13$ ) and ventricular extrasystoles ( $P = 0.37$ ) between the two groups, but sinus tachycardia was significantly more common in patients without concomitant cardiovascular disease ( $P = 0.022$ ). According to 24-hour ECG monitoring, a significantly higher total number of arrhythmias, in particular, supraventricular extrasystoles ( $P = 0.009$ ), high gradations of ventricular arrhythmias: paired ventricular extrasystoles ( $P = 0.041$ ), ventricular bigeminy ( $P = 0.005$ ), ventricular trigeminy ( $P = 0.004$ ), ventricular salvos ( $P = 0.017$ ) were detected significantly more frequently in patients with concomitant cardiovascular disease after COVID-19 infection than those in the comparison group. The results of 24-hour ECG monitoring also showed that patients without cardiovascular disease were significantly more likely to have inappropriate sinus tachycardia ( $P = 0.03$ ) and postural orthostatic tachycardia ( $P = 0.04$ ). Paroxysmal arrhythmias were significantly more common in patients with concomitant cardiovascular pathology, namely unstable

### Key words:

cardiac arrhythmia, COVID-19 infection, 24-hour electrocardiogram monitoring.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 759-765



( $P = 0.002$ ) and stable paroxysms of atrial tachycardia ( $P = 0.014$ ), unstable paroxysms of monomorphic ventricular tachycardia (8.3 %), paroxysms of atrial fibrillation (6.2 %).

**Conclusions.** 24-hour ECG monitoring should be advised in patients with COVID-19 infection and concomitant cardiovascular disease in addition to recording a standard 12-channel ECG to detect prognostically unfavorable cardiac arrhythmias, possible arrhythmogenic manifestations of post-COVID-19 syndrome and choose management tactics for these patients.

**Ключевые слова:**  
нарушение  
сердечного  
ритма, инфекция  
COVID-19, суточное  
мониторирование  
электро-  
кардиограммы.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 759-765

### Частота выявления нарушений сердечного ритма у пациентов, перенёвших инфекцию COVID-19, по данным суточного мониторирования электрокардиограммы

В. О. Збитнева, Е. Б. Волошина, И. В. Балашова, О. Р. Дукова, И. С. Лысый

Нарушение сердечного ритма у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, могут быть обусловлены многими патофизиологическими факторами. Дальнейшее изучение структуры аритмий у таких пациентов позволит установить клинически значимые нарушения ритма и подобрать оптимальную тактику ведения.

**Цель работы** – определить особенности нарушений ритма у пациентов с и без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, перенесших инфекцию COVID-19, по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

**Материалы и методы.** Обследовали 84 пациента (45 (53,5 %) мужчин, 39 (46,5 %) женщин), перенесших инфекцию COVID-19 более 12 недель назад. Обследованных поделили на 2 группы в зависимости от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Группы не отличались по возрасту ( $p = 0,33$ ) и полу ( $p = 0,58$ ,  $p = 0,64$ ) пациентов. Суточное мониторирование ЭКГ проведено на аппарате Кадиосенс К (ХАІ-МЕДИКА, г. Харьков, Украина) по стандартной методике.

**Результаты.** Сравнение данных 12-канальной ЭКГ не показало достоверные отличия по частоте возникновения одиночных предсердных ( $p = 0,13$ ) и желудочковых экстрасистол ( $p = 0,37$ ) в группах исследования, но синусовую тахикардию достоверно чаще регистрировали в группе пациентов, не имевших сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ( $p = 0,022$ ). По данным суточного мониторирования ЭКГ, у пациентов, которые перенесли инфекцию COVID-19 и имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, нарушения ритма достоверно чаще фиксировали, чем в группе сравнения. В частности, зарегистрировали достоверно большее общее количество суправентрикулярных экстрасистол в течение суток ( $p = 0,009$ ), желудочковых нарушений ритма высоких градаций: парных желудочковых экстрасистол ( $p = 0,041$ ), желудочковых бигеминий ( $p = 0,005$ ), желудочковых тригеминий ( $p = 0,004$ ), групповых желудочковых экстрасистол ( $p = 0,017$ ). Результаты суточного мониторирования ЭКГ показали: пациенты без сердечно-сосудистых заболеваний достоверно чаще имели несоответствующую синусовую тахикардию ( $p = 0,03$ ) и постуральную ортостатическую тахикардию ( $p = 0,04$ ). Пароксизмальные нарушения ритма достоверно чаще фиксировали у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, а именно нестойкие ( $p = 0,002$ ) и стойкие пароксизмы предсердной тахикардии ( $p = 0,014$ ), нестойкие пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии (8,3 %), пароксизмы фибрилляции предсердий (6,2 %).

**Выводы.** Пациентам, которые перенесли инфекцию COVID-19 и имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, кроме регистрации стандартной 12-канальной ЭКГ целесообразно рекомендовать суточное мониторирование ЭКГ для выявления прогностически неблагоприятных нарушений сердечного ритма, возможных аритмогенных проявлений постковидного синдрома и выбора правильной тактики ведения.

За останніми даними NICE та RCGP [1,2], гостра інфекція COVID-19 – поява ознак і симптомів до 4 тижнів, симптомна інфекція COVID-19, що триває, – наявність ознак і симптомів протягом 4–12 тижнів, а пост-COVID-19 синдромом називають ознаки та симптоми, що виникають під час або після інфекції COVID-19, тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Постковідний синдром проявляється як кластер симптомів, що можуть змінюватися з часом та пов'язані з різними органами та системами. Наголошують, що діагноз постковідного синдрому може бути встановлений також у термін до 12 тижнів, коли немає альтернативного діагнозу [1,2].

У фаховій літературі розрізняють кілька груп ризику виникнення постковідного синдрому: пацієнти віком понад 50 років, після тяжких форм COVID-19, з діагностованими цукровим діабетом, ожирінням, серцево-судинними захворюваннями, інсультом в анамнезі [2].

Серед можливих причин постковідного синдрому з симптомами з боку серцево-судинної системи – пошкодження міокарда під час гострої інфекційної фази, маніфестації персистуючого гіперзапального стану,

вірусної активності, що триває, неадекватної відповіді артеріального тиску. До чинників розвитку постковідного синдрому належать також низька фізична активність до та під час хвороби, коморбідні захворювання в анамнезі, психологічні чинники [3,4].

### Мета роботи

Визначити особливості порушень ритму в пацієнтів із та без супутніх серцево-судинних захворювань, які перенесли інфекцію COVID-19, за результатами добового моніторингу електрокардіограми.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 36 пацієнтів без супутніх серцево-судинних захворювань (ССЗ), які перенесли інфекцію COVID-19 понад 12 тижнів тому, середній вік –  $36,8 \pm 0,83$  року (група I). Група порівняння – 48 пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями, які перенесли інфекцію COVID-19 понад 12 тижнів тому, середній вік –  $48,7 \pm 0,9$  року (група II). Супутні серцево-судинні

захворювання в обстежених II групи: стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) – 13 (27,1 %) випадків, гіпертонічна хвороба – 34 (71,4 %), хронічна серцева недостатність I–III ФК за NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>40 %) – 18 (37,4 %) осіб. Діагноз стабільна ІХС встановлювали відповідно до рекомендації Асоціації кардіологів України (2016 р.), рекомендацій ESC із діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому (2019 р.) [10,13]. Діагноз гіпертонічна хвороба визначали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2012 р.), рекомендацій із діагностики та лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018 р.) [11,14]. Діагноз хронічна серцева недостатність встановлювали за рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017 р.), рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016 р.) [12,15].

Пацієнти I групи (без супутніх серцево-судинних захворювань) мали в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту (21 (58,3 %) випадок), сечовидільної системи (14 (38,9 %)) та опорно-рухового апарату (7 (19,4 %) осіб).

Інформацію про перенесену інфекцію COVID-19 отримували з амбулаторних карт пацієнтів, які перебували під наглядом сімейного лікаря, та з виписок про стаціонарне лікування хворих, які потребували госпіталізації. На час здійснення дослідження пацієнти обох груп не отримували лікування антиаритмічними препаратами.

Характеристика пацієнтів наведена в *таблиці 1*.

Критерії залучення в дослідження – синусовий ритм, перенесена інфекція COVID-19 понад 12 тижнів тому. Критерії виключення – персистуюча або постійна форма фібриляції передсердь, гострий інфаркт міокарда <6 місяців тому, гостре порушення мозкового кровообігу <6 місяців тому, аортокоронарне шунтування або черезшкірне коронарне втручання <6 місяців тому, оперативні втручання <6 місяців тому, хронічні захворювання у стадії декомпенсації, гострі інфекційні захворювання, інфекційний ендокардит, міокардит, перикардит, вади серця, що потребують хірургічного лікування, протезовані клапани, наявність штучного водія ритму, стенокардія напруження IV функціонального класу, нестабільна стенокардія, хронічна серцева недостатність IIБ–III стадії, IV функціонального класу за NYHA, неконтрольована артеріальна гіпертензія (офісний артеріальний тиск >140/90 мм рт. ст.), захворювання щитоподібної залози з порушенням функції, застосування антиаритмічних засобів.

Усім пацієнтам здійснили загальноклінічне обстеження, що передбачало фіксацію скарг та анамнезу з вивченням попередньої медичної документації, об'єктивне обстеження, запис 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ) та добуве моніторування ЕКГ на апараті Кадіо-сенс К (ХАІ-МЕДИКА, м. Харків). Визначали середню частоту серцевих скорочень (ЧСС) за добу, в активний і пасивний періоди, максимальну ЧСС за добу, мінімальну ЧСС за добу, циркадний індекс, частоту шлуночкових і суправентрикулярних порушень ритму; визначали також зміни сегмента ST, тривалість коригованого інтервалу QT. Добове моніторування виконували безперервно протягом однієї доби.

**Таблиця 1.** Характеристика пацієнтів

Показники, одиниці вимірювання	Група I, пацієнти без ССЗ (n = 36)	Група II, пацієнти з ССЗ (n = 48)	p
Середній вік, роки	36,8 ± 0,83	48,7 ± 0,9	0,33
Чоловіки, абс., %	19 (52,7 %)	26 (54 %)	0,58
Жінки, абс., %	17 (47,2 %)	22 (45,8 %)	0,64

Кількісні показники наведені як  $M \pm m$  – середнє значення  $\pm$  математична похибка середнього; відсотки порівнювали за критерієм  $\chi^2$ ; різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Зміни показників 12-канальної електрокардіограми в пацієнтів

Показники, одиниці вимірювання	Група I, пацієнти без ССЗ (n = 36)	Група II, пацієнти із ССЗ (n = 48)	p
ЧСС, уд. за 1 хв	78,8 ± 1,2	68,9 ± 1,5	0,048
Синусова тахікардія	24 (66,7 %)	14 (29,1 %)	0,022
Гіпертрофія лівого шлуночка	–	32 (66,7 %)	–
Рубцеві зміни міокарда	–	6 (12,5 %)	–
Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса	–	4 (8,3 %)	–
Блокада передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса	–	7 (14,6 %)	–
Поодинокі надшлуночкові екстрасистоли	16 (44,4 %)	28 (58,3 %)	0,13
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли	11 (30,5 %)	12 (25,0 %)	0,37

Кількісні показники наведені як  $M \pm m$  – середнє значення  $\pm$  математична похибка середнього; відсотки порівнювали за критерієм  $\chi^2$ ; різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Статистичне опрацювання даних виконали, застосувавши Statistica 10.0 та Microsoft Excel. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою тесту Шапіро–Вілкі. Показники наведені як середнє значення  $\pm$  стандартна похибка середньої величини ( $M \pm m$ ). Вірогідність різниці показників розраховували за критерієм  $\chi^2$  та за t-критерієм Стьюдента при нормальному розподілі величин. Достовірними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки менше за  $p < 0,05$ .

## Результати

Проаналізували показники 12-канальної ЕКГ пацієнтів обох груп (*табл. 2*). У II групі вольтажні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка виявили у 32 (66,7 %) пацієнтів, рубцеві зміни міокарда – в 6 (12,5 %), повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса – у 4 (8,3 %), блокаду передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – в 7 (14,6 %), поодинокі надшлуночкові екстрасистоли – в 28 (58,3 %), поодинокі шлуночкові екстрасистоли – 12 (25,0 %), синусову тахікардію – в 14 (29,1 %) осіб. У пацієнтів I групи визначили такі зміни ЕКГ: поодинокі надшлуночкові екстрасистоли – 16 (44,4 %), поодинокі шлуночкові екстрасистоли – 11 (30,5 %), синусова тахікардія – 24 (66,7 %) випадки.

Отже, порівнюючи групи дослідження за даними 12-канальної ЕКГ, не виявили вірогідну різницю за частотою фіксації поодиноких передсердних ( $p = 0,13$ ) і шлуночкових екстрасистолій ( $p = 0,37$ ). Зважаючи на те, що пацієнти I групи не мали супутніх серцево-судинних хвороб, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, рубцеві зміни міокарда, повну блокаду лівої ніжки та передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса в них не зареєстрували.

Аналіз даних добового моніторування електрокардіограми (*табл. 3*) показав, що в пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та мали серцево-судинні захворю-

Таблиця 3. Зміни показників добового моніторування електрокардіограми в пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група I, пацієнти без ССЗ (n = 36)	Група II, пацієнти із ССЗ (n = 48)	p
Суправентрикулярні екстрасистоли, кількість за добу	659,8 ± 112,0	1769,9 ± 375,0	0,009
Суправентрикулярні екстрасистоли, парні, абс., %	10 (27,7 %)	17 (35,4 %)	0,337
Суправентрикулярна бігемінія та тригемінія, абс., %	6 (16,7 %)	11 (22,9 %)	0,876
Шлуночкові екстрасистоли, кількість за добу	578,9 ± 61,0	700,7 ± 46,0	0,11
Шлуночкові екстрасистоли, парні, абс., %	6 (16,7 %)	24 (50 %)	0,041
Шлуночкова бігемінія, абс., %	5 (13,8 %)	14 (29,1 %)	0,005
Шлуночкова тригемінія, абс., %	8 (22,2 %)	21 (43,5 %)	0,004
Групова шлуночкова екстрасистолія, абс., %	1 (2,7 %)	21 (29,2 %)	0,017
Нестійкі пароксизми передсердної тахікардії, абс., %	3 (8,3 %)	26 (54,1 %)	0,002
Стійкі пароксизми передсердної тахікардії, абс., %	1 (2,7 %)	12 (25,0 %)	0,014
Нестійкі пароксизми мономорфної шлуночкової тахікардії, абс., %	–	4 (8,3 %)	–
Пароксизми фібриляції передсердь, абс., %	–	3 (6,2 %)	–
Невідповідна синусова тахікардія, абс., %	21 (58,3 %)	10 (20,8 %)	0,003
Постуральна ортостатична тахікардія, абс., %	19 (52,7 %)	8 (16,7 %)	0,004

Кількісні показники наведені як  $M \pm m$  – середнє значення  $\pm$  математична похибка середнього; відсотки порівнювали за критерієм  $\chi^2$ ; різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

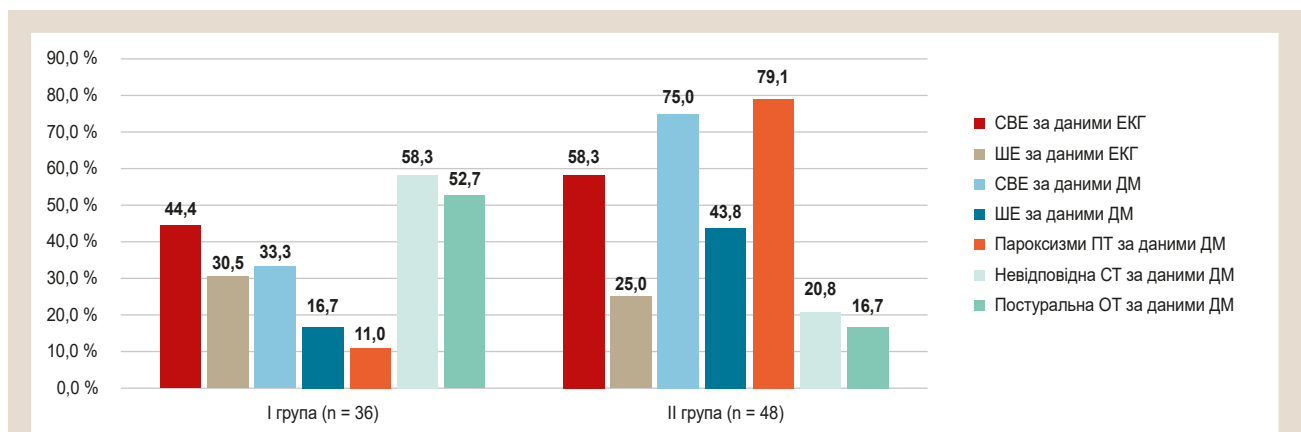


Рис. 1. Частота виявлення порушень ритму за даними 12-канальної електрокардіограми та добового моніторування електрокардіограми.

**ЕКГ:** електрокардіограма; **ДМ:** добове моніторування електрокардіограми; **СВЕ:** суправентрикулярні екстрасистоли; **ШЕ:** шлуночкові екстрасистоли; **ПТ:** передсердна тахікардія; **СТ:** синусова тахікардія; **ОТ:** ортостатична тахікардія.

вання, зафіксували вірогідно більшу загальну кількість суправентрикулярних екстрасистол протягом доби ( $p = 0,009$ ). Кількість шлуночкових екстрасистол протягом доби достовірно не відрізнялась у групах ( $p = 0,11$ ), але в пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та мали ССЗ, зареєстрували вірогідно більше випадків шлуночкових порушень ритму високих градацій: парних шлуночкових екстрасистол ( $p = 0,041$ ), шлуночкових бігеміній ( $p = 0,005$ ), шлуночкових тригеміній ( $p = 0,004$ ), групових шлуночкових екстрасистолій ( $p = 0,017$ ).

У пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та не мали серцево-судинних захворювань, вірогідно частіше реєстрували невідповідну синусову тахікардію ( $p = 0,003$ ) та постуральну ортостатичну тахікардію ( $p = 0,04$ ) [17].

За даними добового моніторування ЕКГ, кількість пароксизмальних порушень ритму також була вірогідно більшою в пацієнтів, які мали ССЗ: нестійкі ( $p = 0,002$ ) та стійкі пароксизми передсердної тахікардії ( $p = 0,014$ ), нестійкі пароксизми мономорфної шлуночкової тахікардії (8,3 %), пароксизми фібриляції передсердь (6,2 %).

Результати аналізу даних добового моніторування ЕКГ суттєво відрізнялися від результатів аналізу стандартної 12-канальної ЕКГ (рис. 1).

## Обговорення

Відомості фахової літератури свідчать, що неспецифічне, прискорене серцебиття – загальний прояв інфекції у 7,3 % випадків, аритмію діагностували у 16,7 % пацієнтів із COVID-19 [3]. За даними Dongfeng Zhang et al., частота серцевих скорочень у спокої пов'язана з ризиком смертності від усіх причин і серцево-судинної системи загалом, незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику [4, 16].

У нашому дослідженні, за даними 12-канальної ЕКГ, у пацієнтів без супутніх ССЗ, які перенесли інфекцію COVID-19 понад 12 тижнів тому, вірогідно частіше виявляли синусову тахікардію ( $p = 0,022$ ), ніж у пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією.

За нашими даними, в пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та не мали ССЗ, вірогідно частіше реєстрували невідповідну синусову тахікардію ( $p = 0,003$ ) та постуральну ортостатичну тахікардію ( $p = 0,04$ ) за результатами добового моніторування електрокардіограми.

За даними наукової літератури, невідповідна синусова тахікардія пов'язана з недостатньою вагусною активністю та характеризується стійким і надмірним

збільшенням ЧСС при незначному фізичному навантаженні та з нормалізацією ЧСС під час сну. Постуральна ортостатична тахікардія визначається як виникнення надмірної синусової тахікардії при переході в ортостаз, що, ймовірно, пов'язано з дисбалансом вегетативної нервової системи та зменшенням притоку крові до серця [17].

Аналіз даних добового моніторування електрокардіограми в нашому дослідженні показав: у пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та мали серцево-судинні захворювання, зафіксовано вірогідно більшу загальну кількість суправентрикулярних екстрасистол протягом доби ( $p = 0,009$ ).

В одноцентровому дослідженні, що здійснене в м. Ухань (КНР), порушення серцевого ритму встановили у 17 % хворих, здебільшого в осіб, які госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії [6]. За даними інших авторів, аритмії поширеніші в пацієнтів, які отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії порівняно з іншими стаціонарними пацієнтами (44,4 % проти 6,9 %) [5].

У дослідженні Т. Guo, Y. Fan, M. Chen et al. [7] злов'язні шлуночкові аритмії (стійка шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків) реєстрували у менш ніж 6 % пацієнтів із COVID-19. Їх частіше виявляли в пацієнтів із підвищеним рівнем серцевого тропоніну в сироватці крові; це свідчить, що аритмії були вторинними щодо гострого пошкодження серця.

Наші результати показали: за результатами добового моніторування електрокардіограми, кількість шлуночкових екстрасистол протягом доби вірогідно не відрізнялась у групах дослідження ( $p = 0,11$ ), але в пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 і мали серцево-судинні захворювання, зареєстрували вірогідно більше випадків шлуночкових порушень ритму високих градацій: парні шлуночкові екстрасистолі ( $p = 0,041$ ), шлуночкові бігемінії ( $p = 0,005$ ), шлуночкові тригемінії ( $p = 0,004$ ), групові шлуночкові екстрасистолі ( $p = 0,017$ ).

У нашому дослідженні кількість пароксизмальних порушень ритму, за даними добового моніторування ЕКГ, вірогідно більша в пацієнтів, які мали серцево-судинні захворювання: нестійкі ( $p = 0,002$ ) та стійкі пароксизми передсердної тахікардії ( $p = 0,014$ ), нестійкі пароксизми мономорфної шлуночкової тахікардії (8,3 %), пароксизми фібриляції передсердь (6,2 %).

Остаточно причини розвитку аритмії при COVID-19 ще не визначені, але можуть бути зумовлені порушеннями метаболізму, гіпоксією, нейрогормональними або запальними змінами в умовах вірусної інфекції в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та без них, гіпокаліємією, ґенез якої пов'язують із потенційним впливом вірусу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, міокардитом, пошкодженням серця, прямою вірусною інвазією, лікуванням противірусними препаратами, що можуть призводити до подовження інтервалу QT, зумовлюючи необхідність регулярного контролю електрокардіограми [8]. У разі виникнення злов'язних тахіаритмії при підвищенні рівня тропоніну пацієнта треба обстежувати на наявність міокардиту [9].

Порівнюючи частоту виявлення порушень ритму за допомогою стандартної 12-канальної ЕКГ та добового моніторування ЕКГ, встановили: реєстрація звичайної 12-канальної ЕКГ дає змогу діагностувати обмежену

кількість порушень ритму та не дає можливості зафіксувати прогностично несприятливі, небезпечні порушення ритму, що потребують лікування. Тому пацієнтам, які перенесли інфекцію COVID-19 та мають супутні серцево-судинні захворювання в анамнезі, доцільно рекомендувати не тільки реєструвати стандартну 12-канальну ЕКГ, але й широко застосовувати добове моніторування ЕКГ для виявлення прогностично несприятливих порушень серцевого ритму.

## Висновки

1. За даними 12-канальної ЕКГ пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19, синусову тахікардію вірогідно частіше виявляли в осіб, які не мали супутніх серцево-судинних захворювань, ніж у пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією. Не встановили вірогідну різницю за частотою виявлення поодиноких надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол за даними 12-канальної ЕКГ у пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 із серцево-судинної патологією та без неї.

2. За даними добового моніторування ЕКГ, у пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та мали супутні серцево-судинні захворювання, порушення ритму виявляли вірогідно частіше, ніж в обстежених, які перенесли інфекцію COVID-19 і не мали супутніх серцево-судинних захворювань. Так, зареєстрували вірогідно більшу загальну кількість суправентрикулярних екстрасистол протягом доби, шлуночкових порушень ритму високих градацій: парних шлуночкових екстрасистол, шлуночкових бігеміній, шлуночкових тригеміній, групових шлуночкових екстрасистолі.

3. У пацієнтів, які перенесли інфекцію COVID-19 та не мали серцево-судинних захворювань, вірогідно частіше діагностували невідповідну синусову тахікардію та постуральну ортостатичну тахікардію.

4. За даними добового моніторування ЕКГ, у пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією виявили вірогідно більшу кількість таких пароксизмальних порушень ритму, як фібриляція передсердь, нестійкі пароксизми мономорфної шлуночкової тахікардії, нестійкі та стійкі пароксизми передсердної тахікардії.

5. Пацієнтам, які перенесли інфекцію COVID-19 і мають супутні серцево-судинні захворювання, крім реєстрації стандартної 12-канальної ЕКГ доцільно рекомендувати добове моніторування ЕКГ для виявлення можливих аритмогенних проявів постковідного синдрому та правильного призначення медикаментозної терапії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні ефективності антиаритмічної терапії у хворих із порушеннями серцевого ритму, які перенесли інфекцію COVID-19.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Одеського національного медичного університету «Відновне лікування хворих з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфекцію COVID-19».

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.06.2021  
Після доопрацювання / Revised: 17.08.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2021

### Відомості про авторів:

Збітнева В. О., канд. мед. наук, асистентка каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9656-4860](https://orcid.org/0000-0001-9656-4860)

Волошина О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

Балашова І. В., канд. мед. наук, асистентка каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

Дукова О. Р., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

Лисий І. С., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

### Information about authors:

Zbitnieva V. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Voloshyna O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Balashova I. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Dukova O. R., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Lysyi I. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

### Сведения об авторах:

Збитнева В. О., канд. мед. наук, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Волошина Е. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Балашова И. В., канд. мед. наук, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Дукова О. Р., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Лысий И. С., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

### Список літератури

- [1] Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review / M. Madjid, P. Safavi-Naeini, S. D. Solomon, O. Vardeny. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 831-840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- [2] Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases / M. Zhao et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 127. P. 110230. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110230>
- [3] Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020. Vol. 14. Issue 3. P. 247-250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
- [4] Zhang D., Shen X., Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ*. 2016. Vol. 188. Issue 3. P. E53-E63. <https://doi.org/10.1503/cmaj.150535>
- [5] SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart / B. P. Dhakal et al. *Heart, Lung and Circulation*. 2020. Vol. 29. Issue 7. P. 973-987. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.101>
- [6] Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan et al. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. Issue 18. P. 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- [7] Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo et al. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5. Issue 7. P. 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>

- [8] Desai A. D., Boursiquot B. C., Melki L., Wan E. Y. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Current Cardiology Reports*. 2020. Vol. 23. Issue 1. P. 2. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01434-7>
- [9] Бугерук В. В., Волошина О. Б., Балашова І. В. Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19). *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23. № 4. С. 555-566. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.211033>
- [10] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця: наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_152\\_ukpmd\\_jhs.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ukpmd_jhs.pdf)
- [11] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12#Text>
- [12] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. Додаток 1. С. 1-66.
- [13] 2019 Guidelines on Chronic Coronary Syndromes. ESC Clinical Practice Guidelines. *European Society of Cardiology*. 2019. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>
- [14] 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Society of Cardiology*. 2018. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>
- [15] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [16] Pocket Guidelines on Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. ESC Pocket Guidelines. *European Society of Cardiology*. 2015. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-derivative-products/Pocket-Guidelines/Ventricular-Arrhythmias-and-Sudden-Cardiac-Death>
- [17] Функціональна діагностика / За ред. О. Й. Жарінова, Ю. А. Іванів, В. О. Куця. 2-ге вид., доповн. і переробл. Київ: Четверта хвиля, 2021. 784 с.

### References

- [1] Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*, 5(7), 831-840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- [2] Zhao, M., Wang, M., Zhang, J., Ye, J., Xu, Y., Wang, Z., Ye, D., Liu, J., & Wan, J. (2020). Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, Article 110230. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110230>
- [3] Bansal, M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(3), 247-250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
- [4] Zhang, D., Shen, X., & Qi, X. (2016). Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ*, 188(3), E53-E63. <https://doi.org/10.1503/cmaj.150535>
- [5] Dhakal, B. P., Sweitzer, N. K., Indik, J. H., Acharya, D., & William, P. (2020). SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart, Lung and Circulation*, 29(7), 973-987. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.101>
- [6] Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- [7] Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- [8] Desai, A. D., Boursiquot, B. C., Melki, L., & Wan, E. Y. (2020). Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Current Cardiology Reports*, 23(1), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01434-7>
- [9] Бугерук, В. В., Волошина, О. Б., & Балашова, І. В. (2021). Zapalne urazhennia miokarda u khvorykh na koronavirusnu khvorobu 2019 (COVID-19) [Inflammatory damage to the myocardium in patients with novel coronavirus disease (COVID-19)]. *Zaporozhye medical journal*, 23(4), 555-566. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.211033> [in Ukrainian].

- [10] Ministry of Health of Ukraine. (2016, March 3). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry stabilnii ishemichnii khvorobi sertsia* [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for stable coronary heart disease (No. 152)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (2012, May 24). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii* [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for hypertension (No. 384)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12#Text>
- [12] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychov, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- [13] European Society of Cardiology. (2019). *2019 Guidelines on Chronic Coronary Syndromes. ESC Clinical Practice Guidelines*. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>
- [14] European Society of Cardiology. (2018). *2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>
- [15] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [16] European Society of Cardiology. (2015). *Pocket Guidelines on Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. ESC Pocket Guidelines*. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-derivative-products/Pocket-Guidelines/Ventricular-Arrhythmias-and-Sudden-Cardiac-Death>
- [17] Zharinov, O. Y., Ivaniv, Yu. A., & Kuts, V. O. (Eds.). (2021). *Funktsionalna diahnozyka* [Functional diagnostics](2nd ed.). Chetverta khvyliia.

# Порушення серцевого ритму та вегетативної регуляції у хворих на хронічний коронарний синдром на тлі негоспітальної пневмонії

Т. О. Кулинич<sup>id A,B,E,C,D</sup>, О. О. Лісова<sup>id B,E,F</sup>, О. В. Шершньова<sup>id B,E</sup>, Г. В. Грицай<sup>id B</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

## Ключові слова:

хронічний коронарний синдром, негоспітальна пневмонія, аритмії, вегетативна регуляція.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 766-771

\*E-mail: [kulynych.to@zsmu.zp.ua](mailto:kulynych.to@zsmu.zp.ua)

У хворих на серцево-судинні захворювання пневмонія є складною проблемою через збільшення частоти її виникнення, труднощі діагностики та лікування, високу летальність.

**Мета роботи** – вивчити особливості порушень серцевого ритму та його вегетативної регуляції у хворих на хронічний коронарний синдром (ХКС) на тлі негоспітальної пневмонії (НП) і встановити їхній взаємозв'язок із клінічними особливостями захворювання.

**Матеріали та методи.** У поперечне моноцентрове дослідження в паралельних групах залучили 90 хворих на ХКС. В основну групу ввійшли 60 пацієнтів із ХКС, які хворіли на НП; група порівняння – 30 осіб без супутньої НП. На 1–3 добу перебування у стаціонарі здійснювали комплексне клінічне обстеження хворих згідно з національними рекомендаціями. Добове моніторування ЕКГ за Холтером виконали, використавши прилад Кардіосенс К (ХАІ-МЕДИКА, Україна).

**Результати.** За результатами добового моніторування ЕКГ, у хворих основної групи частіше реєстрували порушення серцевого ритму, збільшення тривалості ішемії міокарда та глибини депресії сегмента ST на тлі зростання загальної тривалості епізодів тахікардії протягом доби. Ступінь тяжкості НП за шкалою PSI/PORT корелював із середньодобовою частотою серцевих скорочень (ЧСС) ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ); кількість шлуночкових екстрасистол – із частотою дихальних рухів ( $r = +0,29$ ;  $p < 0,05$ ), суправентрикулярних – із тривалістю депресії сегмента ST ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ).

У хворих на ХКС на тлі НП спостерігали зниження загальної варіабельності серцевого ритму (ВСР) переважно в пасивному періоді, а також зростання співвідношення LF/HF і стрес-індексу SI, що мало прямі кореляційні зв'язки зі ступенем тяжкості НП та інтоксикаційного синдрому.

**Висновки.** Хворим на ХКС на тлі НП властиве вірогідне збільшення ЧСС протягом доби, тривалості депресії сегмента ST, частоти реєстрації суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол за добу, пароксизмів фібриляції передсердь на тлі зниження загальної ВСР у поєднанні з вірогідним підвищенням активності симпатичного відділу ВНС.

## Key words:

chronic coronary syndrome, pneumonia, arrhythmia, autonomic regulation.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 766-771

## Heart rhythm and autonomic regulation disorders in chronic coronary syndrome patients with community-acquired pneumonia

T. O. Kulynych, O. O. Lisova, O. V. Shershnova, H. V. Hrytsai

Pneumonia presents a considerable challenge in patients with cardiovascular disease due to an increase in the incidence, difficulties of diagnosis and treatment, high mortality.

**Aim:** to study the characteristics of cardiac arrhythmias and heart rhythm autonomic regulation in patients with chronic coronary syndrome (CCS) and community-acquired pneumonia (CAP), and to define their relationship with the clinical features of the disease.

**Materials and methods.** A monocenter cross-sectional study analyzed 90 patients with CCS in parallel groups. The main group included 60 CCS patients with CAP; the control group consisted of 30 patients without concomitant CAP. A complex clinical examination of patients was performed on 1–3 days of hospital stay in accordance with the National Recommendations. Holter ECG monitoring was performed using a CARDIOSENS K device (XAI-MEDICA, Ukraine).

**Results.** Based on the results of 24-hour ECG monitoring, heart rhythm disorders, increased duration of myocardial ischemia and ST-segment depression depth with an increase in the total duration of tachycardia episodes within 24 hours were more common in the main group patients. The severity of CAP on the PSI/PORT scale was correlated with the 24-hour mean heart rate ( $r = +0,31$ ,  $P < 0,05$ ), the number of ventricular extrasystoles – with respiratory rate ( $r = +0,29$ ,  $P < 0,05$ ), supraventricular extrasystoles – with the duration of ST-segment depression ( $r = +0,57$ ,  $P < 0,05$ ).

In patients with CCS and CAP, there was a decrease in the total heart rate variability (HRV), mainly in the passive period, combined with an increase in the LF/HF ratio and stress index (SI), which was directly correlated with the severity of CAP and intoxication syndrome.

**Conclusions.** Patients with CCS and CAP are characterized by the increased 24-hour heart rate, duration of ST-segment depression, frequency of supraventricular and ventricular arrhythmias on 24-hour Holter monitoring, paroxysms of atrial fibrillation with the decreased total HRV combined with significantly increased activity of the sympathetic autonomic nervous system.

## Нарушения сердечного ритма и вегетативной регуляции у больных хроническим коронарным синдромом на фоне негоспитальной пневмонии

Т. О. Кулинич, О. А. Лисовая, О. В. Шершнёва, А. В. Грицай

У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями пневмония представляет собой значительную проблему из-за увеличения частоты ее возникновения, трудностей диагностики и лечения, высокой летальности.

**Цель работы** – изучить особенности нарушений сердечного ритма и его вегетативной регуляции у больных хроническим коронарным синдромом (ХКС) на фоне негоспитальной пневмонии (НП) и установить их взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания.

**Материалы и методы.** В поперечное моноцентровое исследование в параллельных группах включены 90 больных ХКС. В основную группу вошли 60 пациентов с ХКС, перенесших НП; группа сравнения – 30 больных без сопутствующей НП. На 1–3 сутки пребывания в стационаре провели комплексное клиническое обследование больных согласно национальным рекомендациям. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выполнено с использованием прибора Кардиосенс К (ХАИ-МЕДИКА, Украина).

**Результаты.** По результатам суточного мониторирования ЭКГ, у больных основной группы чаще регистрировали нарушения сердечного ритма, увеличение продолжительности ишемии миокарда и глубины депрессии сегмента ST на фоне роста общей продолжительности эпизодов тахикардии в течение суток. Степень тяжести НП по шкале PSI/PORT коррелировала со среднесуточной частотой сердечных сокращений (ЧСС) ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ), количество желудочковых экстрасистол – с частотой дыхательных движений ( $r = +0,29$ ;  $p < 0,05$ ), суправентрикулярных – с продолжительностью депрессии сегмента ST ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ). У больных ХКС на фоне НП отмечено снижение общей вариабельности сердечного ритма (BCP) преимущественно в пассивном периоде в сочетании с ростом соотношения LF/HF и стресс-индекса SI, что имело прямые корреляционные связи со степенью тяжести НП и интоксикационного синдрома.

**Выводы.** Больным ХКС на фоне НП свойственно достоверное увеличение ЧСС в течение суток, продолжительности депрессии сегмента ST, частоты регистрации суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол за сутки, пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне снижения общей BCP в сочетании со значительным повышением активности симпатического отдела ВНС.

### Ключевые слова:

хронический коронарный синдром, внебольничная пневмония, аритмии, вегетативная регуляция.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 766-771

Серцево-судинні захворювання та інфекції нижніх дихальних шляхів посідають провідні місця у структурі загальної смертності у країнах світу: 23,6 % та 6,1 % відповідно від усіх випадків смерті [1–3]. Майже все доросле населення страждає на атеросклероз, найнебезпечнішим проявом якого є ішемічна хвороба серця (ІХС). За статистикою, в різних країнах її клінічні форми діагностують у 15–20 % дорослого населення. Найпоширеніша форма ІХС – хронічний коронарний синдром (ХКС) [4,5].

Останнім часом на тлі глобальної пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) спостерігають зростання захворюваності дорослого населення на пневмонії різної етіології [6–8]. У хворих на серцево-судинні захворювання пневмонія – складна проблема через високу частоту виникнення, труднощі діагностики та лікування, високу летальність [9–13]. Негоспітальна пневмонія (НП), особливо у пацієнтів з ІХС, призводить до збільшення потреби міокарда в кисні в умовах інтоксикації, зниженої оксигенації та вентиляційно-перфузійних порушень, а також спричиняє порушення скоротливої функції міокарда (передусім лівого шлуночка), зміни гемостазу внаслідок зростання активності коагуляційних факторів і пригнічення фібринолізу, зумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції у зв'язку з порушенням синтезу оксиду азоту, що асоційоване з гострим запальним процесом, зростання рівня прозапальних цитокінів, що спричиняють тромбоутворення, призводить до порушення серцевого ритму та дисбалансу вегетативної регуляції серцевої діяльності [14, 15].

Опубліковано обмежену кількість наукових досліджень, що стосуються вивчення впливу НП на клінічні особливості хворих на ХКС. Частота та спектр порушень серцевого ритму, вегетативні та ішемічні зміни у

хворих на ХКС із НП вивчено недостатньо, що зумовлює необхідність здійснення комплексних наукових досліджень.

### Мета роботи

Вивчити особливості порушень серцевого ритму та його вегетативної регуляції у хворих на ХКС на тлі НП і встановити їхній взаємозв'язок із клінічними особливостями захворювання.

### Матеріали і методи дослідження

У поперечне моноцентрове дослідження в паралельних групах залучили 90 хворих на ХКС (стабільну стенокардію напруження). В основну групу ввійшли 60 пацієнтів із ХКС, які хворіли на НП III клінічної групи; вік хворих – 71,50 (64,75; 74,25) року, 34 (56,67 %) чоловіки, 26 (43,33 %) жінок. Група порівняння – 30 хворих на ХКС без супутньої НП; вік пацієнтів – 69,60 (62,75; 74,25) року, 14 (46,67 %) чоловіків, 16 (53,33 %) жінок.

Критерії залучення в дослідження – наявність документованого ХКС та ознак НП за даними клініко-рентгенологічного обстеження, письмова інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження – будь-який гострий запальний процес іншої локалізації; нещодавній (протягом 4 тижнів до госпіталізації) інфаркт міокарда чи нестабільна стенокардія, вроджені чи набуті вади серця, декомпенсована серцева (IIБ–III стадії за класифікацією Стражеска та Василенка); ниркова чи печінкова недостатність; геморагічний інсульт; хронічні захворювання легень; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення; онкологічні, гематологічні, аутоімунні



захворювання; психічні порушення, зловживання алкоголем чи наркотична залежність.

Діагноз НП і клас летальності за шкалою PSI/PORT встановлювали за даними клініко-рентгенологічного обстеження згідно з наказом МОЗ України № 128 (2007 р.); діагноз ХКС – на підставі комплексного аналізу скарг, даних фізикального обстеження, результатів лабораторно-інструментальних досліджень згідно з національними стандартами.

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС, що включала антиагрегант, статин, β-адреноблокатор, інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II, нітрати короткої дії за потреби, а також лікування НП згідно з чинним наказом МОЗ України.

Комплексне обстеження хворих, що передбачало визначення скарг та анамнезу, оцінювання результатів об'єктивного огляду, лабораторних та інструментальних методів дослідження, здійснили протягом перших трьох діб із часу надходження у стаціонар.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером здійснили, застосувавши прилад Кардіосенс К (ХАІ-МЕДИКА, Україна). Ішемію міокарда оцінювали за результатами аналізу тривалості та максимальної глибини депресії сегмента ST, що супроводжувались або не супроводжувались нападом болю ангінозного характеру (за записами в щоденнику пацієнта). Для аналізу ознак електричної нестабільності серця визначали кількість порушень серцевого ритму за добу. Показники варіабельності серцевого ритму (BCP) за часовими та спектральними характеристиками оцінювали за рекомендаціями Робочої групи Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму.

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою програми Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Під час аналізу типу розподілу даних застосовували критерій Shapiro–Wilk (W). Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального, для порівняння показників у двох незалежних вибірках використовували U-критерій Mann–Whitney, у двох залежних вибірках – критерій Wilcoxon. Якісні показники порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$  з поправкою Yates'. Дані наведені як медіана та міжквартильний розмах – Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ). Для оцінювання взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати

Показники добового моніторування ЕКГ за Холтером у хворих на ХКС на тлі НП наведені в *таблиці 1*.

У пацієнтів основної групи частота серцевих скорочень вірогідно вища в середньому протягом доби (на 12,98 %), окремо в активному (на 19,40 %) й пасивному (на 13,79 %) періодах ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ХКС без НП. Значення максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) і мінімальної ЧСС у них також вірогідно вищі (на 8,33 % і 17,39 %;  $p < 0,05$ ), а тривалість тахікардії протягом доби перевищувала показник групи порівняння у 3,76 раза. Кількість суправентрикулярних екстрасистол, зареєстрованих за добу у хворих на ХКС із супутньою НП, перевищувала показник групи порів-

няння у 2,37 раза, шлуночкових екстрасистол – у 2,93 раза ( $p < 0,05$ ); дещо частіше реєстрували шлуночкову екстрасистолію високих градацій (30,0 % проти 16,7 % у групі порівняння), однак розбіжності між групами не досягли рівня статистичної значущості ( $\chi^2 = 1,234$ ;  $df = 1$ ;  $p > 0,05$ ).

Виявили прямі кореляційні зв'язки між кількістю балів за шкалою PSI/PORT та середньодобовою ЧСС ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ); тривалість брадикардії зворотно корелювала з температурою тіла ( $r = -0,745$ ;  $p < 0,05$ ) і рівнем креатиніну ( $r = -0,89$ ;  $p < 0,05$ ). Кількість шлуночкових екстрасистол мала прямий зв'язок із частотою дихальних рухів ( $r = +0,29$ ;  $p < 0,05$ ), суправентрикулярних – із тривалістю депресії сегмента ST ( $r = +0,57$ ;  $p < 0,05$ ).

Пароксизми фібриляції передсердь вірогідно частіше реєстрували в пацієнтів основної групи (32 % проти 12 %;  $\chi^2 = 10,22$ ;  $p < 0,05$ ). Порушення провідності фіксували з однаковою частотою у групах дослідження.

У хворих основної групи загальна тривалість депресії сегмента ST учетверо більша, а глибина депресії ST на 20,33 % ( $p < 0,05$ ) вища порівняно з хворими на ХКС без супутньої НП. За даними аналізу щоденників, які пацієнти вели під час добового моніторування ЕКГ, у хворих основної групи здебільшого депресія сегмента ST не супроводжувалась ангінозними нападами, серед скарг превалювала задишка.

Встановили прямі кореляційні зв'язки між тривалістю депресії сегмента ST і рівнем креатиніну крові ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,05$ ), ЧСС в активному ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ) та пасивному ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,05$ ) періодах. Глибина депресії сегмента ST прямо корелювала з ЧСС у денний період ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем креатиніну крові ( $r = +0,65$ ;  $p < 0,05$ ); мала негативний кореляційний зв'язок із рівнями систолічного ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), діастолічного ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ) артеріального тиску та ФВ ЛШ ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналіз спектральних і часових показників BCP наведено в *таблиці 2*.

Часові параметри BCP (mRR, SDNN, rMSSD, pNN50, TP) у пацієнтів із групи дослідження не мали вірогідних розбіжностей в активний період. У пасивний період спостерігали зниження SDNNi на 24,57 %, rMSSD на 18,33 %, TP на 44,12 %, pNN50 на 44,12 % у хворих на ХКС із НП ( $p < 0,05$ ); це може свідчити про зниження загальної варіабельності серцевого ритму та послаблення регуляторної ролі автономної нервової системи в нічний період. За значеннями триангулярного індексу групи вірогідно не відрізнялися в активному та пасивному періодах.

Під час аналізу спектральних показників BCP у хворих основної групи встановили вірогідне зниження ULF на 3,85 % вдень і на 54,32 % вночі; вірогідне зниження VLF на 6,30 % в пасивний період; зменшення LF на 18,13 % вдень і на 19,17 % вночі, зниження HF на 22,11 % в активний і на 47,55 % в пасивний період ( $p < 0,05$ ). Виявили значущі відмінності у групах за співвідношенням LF/HF, яке вважають чутливим показником симпатопарасимпатичного балансу. Так, значення цього показника в основній групі вірогідно вищі на 29,24 % в активний і на 31,11 % в пасивний період порівняно з хворими на ХКС без НП ( $p < 0,05$ ) внаслідок зменшення внеску парасимпатичної складової. За значеннями індексу централізації (IC) групи

вірогідно не відрізнялися, але значення стрес-індексу (SI) у хворих на ХКС із супутньою НП вірогідно вищі в активному та пасивному періодах (в 1,28 та 2,22 рази відповідно,  $p < 0,05$ ). Це свідчить про істотне напруження регуляторних систем і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

Встановили такі кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними змінами та часовими, спектральними характеристиками ВСР у хворих основної групи: зворотний кореляційний зв'язок між кількістю балів за шкалою PSI/PORT і показниками загальної варіабельності серцевого ритму, як-от mRR у пасивному періоді ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), SDNNi в денному ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) і нічному ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) періодах, rNN50 в активному періоді ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ), HRVTI вдень ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ), LF в активному ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ) і пасивному ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ) періодах. Рівень температури тіла прямо корелював з індексом централізації ІС вдень ( $r = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ) і вночі ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ) та співвідношенням LF/HF у пасивному періоді ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ).

Отже, у хворих на ХКС і НП порівняно з пацієнтами з ХКС без НП за даними добового моніторування ЕКГ виявили зниження загальної ВСР, а також вірогідне підвищення активності симпатичного відділу ВНС на тлі інтоксикації, гіпоксії та системних запальних змін. Кореляційні зв'язки свідчать про вплив гострого системного запального процесу при НП на розвиток аритмічних, ішемічних змін в міокарді та порушень стану вегетативної регуляції серця у хворих на ХКС.

## Обговорення

У дослідженні за результатами добового моніторування ЕКГ у хворих основної групи частіше реєстрували аритмічні й ішемічні порушення на тлі збільшення загальної тривалості епізодів тахікардії протягом доби, встановили кореляційні зв'язки між кількістю шлуночкових екstrasистол і тривалістю депресії сегмента ST.

Вірогідні відмінності між групами за частотою реєстрації порушень ритму можна пояснити результатами безпосереднього впливу гіперкатехоламінемії в умовах гострого запального процесу, а також прийманням певних медикаментів, зокрема макролідів і фторхінолонів [16,17]. Гостре запалення під час НП спричиняє підвищення тону артерій середнього та дрібного калібру, збільшуючи післянавантаження на лівий шлуночок і потребу міокарда в кисні [18]. Гостре погіршення функції ендотелію, викликане інфекційним процесом, може посилити вазоконстрикторну відповідь і призвести до парадоксальних реакцій на стимули, які в інших випадках зумовлюють вазодилатацію. Поряд із цим бактеріальні ендотоксини здатні викликати коронарну вазоконстрикцію [19]. Зниження системного кров'яного тиску погіршує перфузію крізь стенозовані сегменти, а гіпоксемія та підвищення метаболічних потреб міокарда можуть спричинити розвиток ішемії [20,21].

У нашому дослідженні у хворих на ХКС і НП порівняно з пацієнтами без НП, за даними аналізу ВСР, спостерігали істотне підвищення активності симпатичного відділу ВНС на тлі інтоксикації, гіпоксії та системних запальних змін. Результати дослідження збігаються з даними інших авторів [20–23] про те, що для хворих

**Таблиця 1.** Порушення серцевого ритму та ішемічні зміни у хворих на ХКС на тлі НП за результатами добового моніторування ЕКГ, Ме (Q25; Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХКС із НП (n = 60)	Хворі на ХКС без НП (n = 30)
Середньодобова ЧСС, за 1 хв	74,00 (68,00; 82,00)*	65,50 (58,50; 72,50)
Середня ЧСС в активному періоді, за 1 хв	80,00 (72,00; 88,00)*	67,00 (62,50; 77,50)
Середня ЧСС в пасивному періоді, за 1 хв	66,00 (61,00; 71,00)*	58,00 (54,50; 66,00)
Максимальна ЧСС, за 1 хв	117,00 (108,00; 129,00)*	108,00 (81,50; 123,50)
Мінімальна ЧСС, за 1 хв	54,00(50,00; 70,00)	46,00 (43,50; 54,50)
Загальна тривалість тахікардії за добу, хв	148,50 (40,50; 254,00)*	39,50 (12,50; 172,50)
Суправентрикулярна екstrasистолія, загалом за добу	376,00 (88,25; 2075,50)*	158,50 (57,00; 460,25)
Шлуночкова екstrasистолія, загалом за добу	123,00 (46,00; 339,00)*	42,00 (7,50; 140,50)
Тривалість депресії сегмента ST, хв за добу	19,00 (3,00; 25,00)*	4,75 (1,60; 8,50)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ	148,00 (109,00; 199,00)*	123,00 (115,25; 176,25)

\*: вірогідна різниця показників у хворих на ХКС із НП порівняно з хворими на ХКС без НП ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Спектральні та часові показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ХКС на тлі НП, Ме (Q25; Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на ХКС із НП (n = 60)	Хворі на ХКС без НП (n = 30)
<b>Активний період</b>		
mRR, мс	753,50 (685,75; 840,00)	861,00 (751,00; 939,00)
SDNNi, мс	43,50 (32,03; 54,93)	41,90 (36,95; 66,70)
rMSSD, мс	21,50 (11,25; 42,25)	22,50 (16,50; 34,00)
rNN50, %	3,55 (0,30; 11,20)	3,20 (1,10; 6,28)
HRVTI, у. о.	22,70 (16,13; 30,93)	25,20 (21,35; 32,20)
TP, мс <sup>2</sup>	1752,00 (1012,25; 2995,25)	1692,00 (1336,00; 4177,50)
ULF, мс	561,50 (314,75; 998,75)*	584,00 (390,00; 958,00)
VLF, мс	707,00 (397,00; 1292,00)	684,00 (588,25; 1391,50)
LF, мс	223,50 (129,25; 375,25)*	273,00 (175,00; 745,00)
LFn, н. о.	74,40 (64,73; 78,13)	71,40 (57,15; 76,55)
HF, мс	111,00 (40,00; 222,25)*	142,50 (68,50; 346,25)
HFn, н. о.	25,60 (22,63; 35,23)	28,60 (23,45; 42,85)
LF/HF	3,05 (1,80; 3,65)*	2,36 (1,28; 3,20)
IC, у. о.	10,30 (5,85; 17,20)	8,35 (3,33; 13,70)
SI, у. о.	44,00 (24,25; 75,00)*	34,50 (20,75; 46,25)
<b>Пасивний період</b>		
mRR, мс	913,50 (836,25; 968,50)	980,00 (877,00; 1049,50)
SDNNi, мс	43,75 (29,25; 58,23)*	58,00 (45,15; 84,30)
rMSSD, мс	24,50 (17,00; 37,00)*	30,00 (22,75; 46,00)
rNN50, %	3,80 (0,80; 7,95)*	6,80 (2,30; 12,40)
HRVTI, у. о.	18,20 (14,98; 20,58)	20,50 (16,55; 24,80)
TP, мс <sup>2</sup>	1839,00 (746,00; 2940,00)*	3291,00 (1973,00; 7026,50)
ULF, мс	301,50 (182,25; 640,25)*	660,00 (342,50; 1284,00)
VLF, мс	1012,00 (403,75; 1549,75)*	1080,00 (801,75; 2264,75)
LF, мс	360,50 (126,25; 649,00)*	446,00 (354,00; 1401,00)
LFn, н. о.	71,50 (53,93; 77,88)	70,70 (55,75; 77,10)
HF, мс	139,00 (82,75; 376,50)*	265,00 (140,00; 561,00)
HFn, н. о.	28,50 (21,73; 44,78)	29,30 (22,90; 44,25)
LF/HF	2,95 (1,68; 3,80)*	2,25 (1,23; 2,93)
IC, у. о.	7,55 (3,55; 13,73)	9,05 (3,30; 11,53)
SI, у. о.	61,00 (28,25; 74,25)*	27,5 (20,00; 62,50)

\*: вірогідна різниця показників у пацієнтів основної групи порівняно з хворими на ХКС без НП ( $p < 0,05$ ).

на НП, зокрема з супутніми серцево-судинними захворюваннями, характерне істотне збільшення ЧСС на тлі пригнічення загальної варіабельності серцевого ритму, зміни симпато-вагального балансу зі збільшенням внеску симпатичної складової; це асоціювалося з несприятливим короткочасним прогнозом унаслідок роз-

виту кардіоваскулярних ускладнень (гострого інфаркту міокарда, набряку легень і порушень ритму).

## Висновки

1. Хворим на ХКС на тлі НП порівняно з пацієнтами з ХКС без НП властиве вірогідне збільшення ЧСС протягом доби, тривалості депресії сегмента ST, частоти реєстрації суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол за добу, пароксизмів фібриляції передсердь.

2. У хворих на ХКС із супутньою НП відбувається зниження загальної ВСР переважно в пасивному періоді, а також зростання показника симпато-парасимпатичного співвідношення та стрес-індексу SI. Це свідчить про пригнічення загальної активності та дисбаланс ВНС, напруження регуляторних систем і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні віддаленого прогнозу хворих на ХКС після НП і визначенні чинників, що асоціюються з несприятливим перебігом коморбідної патології.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0118U007138).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 19.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

## Відомості про авторів:

Кулинич Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9453-8749](https://orcid.org/0000-0001-9453-8749)

Лісова О. А., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3894-6913](https://orcid.org/0000-0002-3894-6913)

Шершньова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3715-8365](https://orcid.org/0000-0003-3715-8365)

Грицай Г. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5646-8794](https://orcid.org/0000-0001-5646-8794)

## Information about authors:

Kulynych T. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lisova O. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shershnova O. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hrytsai H. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Кулинич Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лисовая О. А., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шершнёва О. В., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Грицай А. В., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Лазоришинец В. В. Стратегічна роль сімейної медицини у профілактиці серцево-судинних катастроф. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 3. С. 7-8. URL : <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/359/371>
- [2] Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у хворих із супутньою хронічною серцевою недостатністю / В. В. Дяченко та ін. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2020. Т. 27. № 1. С. 76-85. <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2020-27-08>
- [3] National Prevalence of Self-Reported Coronary Heart Disease and Chronic Stable Angina Pectoris: Factor Analysis of the Underlying Cardiometabolic Risk Factors in the SuRFNCD-2011 / M. Abbasi et al. *Global Heart*. 2018. Vol. 13. Issue 2. P. 73-82.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2018.01.001>
- [4] Evaluation and Management of Patients With Stable Angina: Beyond the Ischemia Paradigm: JACC State-of-the-Art Review / R. Ferraro et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76. Issue 19. P. 2252-2266. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.078>
- [5] The importance of characteristics of angina symptoms for the prediction of coronary artery disease in a cohort of stable patients in the modern era / G. Nakas et al. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 60. Issue 4. P. 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.06.003>
- [6] Дзюблик Я. О. Негоспітальна пневмонія і COVID-19: дискусійні питання. *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 4. С. 12-14. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-110-4-12-14>
- [7] Зайков С. В. COVID-19 і коморбідні хронічні захворювання. *Infusion & Chemotherapy*. 2020. № 3. С. 5-10. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-5-10>
- [8] Ticoana J. H., Zaccone V. M., McFarlane I. M. Community-Acquired Pneumonia: A Focused Review. *American Journal of Medical Case Reports*. 2021. Vol. 9. Issue 1. P. 45-52. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-9-1-12>
- [9] Wunderink R. G., Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2017. Vol. 358. P. j2471. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2471>
- [10] Yeh J.-J., Lin C.-L., Kao C.-H. Relationship between pneumonia and cardiovascular diseases: a retrospective cohort study of the general population. *European Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 59. P. 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.003>
- [11] Cardiovascular complications in patients with community-acquired pneumonia / M. Di Pasquale, S. Henchi, N. Vanoni, F. Blasi. *Community Acquired Infection*. 2017. Vol. 4. Issue 2. P. 23-31. [https://doi.org/10.4103/cai.cai\\_7\\_17](https://doi.org/10.4103/cai.cai_7_17)
- [12] Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies / J. Almirall, M. Serra-Prat, I. Bolibar, V. Balasso. *Respiration*. 2017. Vol. 94. Issue 3. P. 299-311. <https://doi.org/10.1159/000479089>
- [13] Mykhailovska N., Kulynych T. The influence of community-acquired pneumonia on the clinical course of coronary heart disease: the results of retrospective analysis. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. Issue 11. P. 52-56. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.116826>
- [14] The possibilities of prediction the coronary heart disease course after community acquired pneumonia / N. S. Mykhailovska et al. *Wiadomosci lekarskie*. 2019. Vol. 72. Issue 10. P. 1917-1923.
- [15] Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia / C. Feldman, S. Normark, B. Henriques-Normark, R. Anderson. *Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 285. Issue 6. P. 635-652. <https://doi.org/10.1111/joim.12875>

- [16] New-onset atrial fibrillation in patients with pneumococcal pneumonia. Impact of timing and duration on short- and medium-term mortality / L. A. Ruiz et al. *Journal of Infection*. 2021. Vol. 82. Issue 1. P. 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.005>
- [17] Hydroxychloroquine/azithromycin treatment, QT interval and ventricular arrhythmias in hospitalised patients with COVID-19 / İ. H. Özdemir et al. *International Journal of Clinical Practice*. 2021. Vol. 75. Issue 2. P. e13896. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13896>
- [18] Fibrinogen and Neopterin Is Associated with Future Myocardial Infarction and Total Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease / Ø. R. Mjelva et al. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 118. Issue 4. P. 778-790. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1629912>
- [19] Staphylococcal  $\alpha$ -Toxin Provokes Coronary Vasoconstriction and Loss in Myocardial Contractility in Perfused Rat Hearts: Role of Thromboxane Generation / U. Sibelius et al. *Circulation*. 2000. Vol. 101. Issue 1. P. 78-85. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.1.78>
- [20] Restrepo M. I., Reyes L. F. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*. 2018. Vol. 23. Issue 3. P. 250-259. <https://doi.org/10.1111/resp.13233>
- [21] Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: A multicenter study / A. Cilli et al. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018. Vol. 12. Issue 7. P. 2212-2219. <https://doi.org/10.1111/crj.12791>
- [22] Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study / D. Kaliyaperumal, K. Rk, M. Alagesan, S. Ramalingam. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021. Vol. 32. Issue 3. P. 247-253. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378>
- [23] Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study / F. Pieralli et al. *BMC Infectious Diseases*. 2021. Vol. 21. Issue 1. P. 116. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05781-w>
- [10] Yeh, J. -J., Lin, C. -L., & Kao, C. -H. (2019). Relationship between pneumonia and cardiovascular diseases: A retrospective cohort study of the general population. *European Journal of Internal Medicine*, 59, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.003>
- [11] Di Pasquale, M., Henchi, S., Vanoni, N., & Biasi, F. (2017). Cardiovascular complications in patients with community-acquired pneumonia. *Community Acquired Infection*, 4(2), 23-31. [https://doi.org/10.4103/cai.cai\\_7\\_17](https://doi.org/10.4103/cai.cai_7_17)
- [12] Almirall, J., Serra-Prat, M., Bolibar, I., & Balasso, V. (2017). Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*, 94(3), 299-311. <https://doi.org/10.1159/000479089>
- [13] Mykhailovska, N., & Kulynych, T. (2017). The influence of community-acquired pneumonia on the clinical course of coronary heart disease: the results of retrospective analysis. *ScienceRise: Medical Science*, (11), 52-56. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.116826>
- [14] Mykhailovska, N. S., Kulynych, T. O., Grytsai, H. V., Lisova, O. O., & Riznyk, O. I. (2019). The possibilities of prediction the coronary heart disease course after community acquired pneumonia. *Wiadomosci lekarskie*, 72(10), 1917-1923.
- [15] Feldman, C., Normark, S., Henriques-Normark, B., & Anderson, R. (2019). Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *Journal of Internal Medicine*, 285(6), 635-652. <https://doi.org/10.1111/joim.12875>
- [16] Ruiz, L. A., Serrano, L., España, P. P., Martínez-Indart, L., Gómez, A., González, B., Artaraz, A., & Zalacain, R. (2021). New-onset atrial fibrillation in patients with pneumococcal pneumonia. Impact of timing and duration on short- and medium-term mortality. *Journal of Infection*, 82(1), 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.005>
- [17] Özdemir, İ. H., Özlük, B., Özen, M. B., Gündüz, R., Çetin, N., & Bilge, A. R. (2020). Hydroxychloroquine/azithromycin treatment, QT interval and ventricular arrhythmias in hospitalised patients with COVID-19. *International Journal of Clinical Practice*, 75(2), Article e13896. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13896>
- [18] Mjelva, Ø. R., Svingen, G., Pedersen, E., Seifert, R., Kvaløy, J. T., Middtun, Ø., Ueland, P. M., Nordrehaug, J. E., Nygård, O., & Nilsen, D. (2018). Fibrinogen and Neopterin Is Associated with Future Myocardial Infarction and Total Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(4), 778-790. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1629912>
- [19] Sibelius, U., Grandel, U., Buerke, M., Mueller, D., Kiss, L., Kraemer, H. -J., Braun-Dullaes, R., Haberbosch, W., Seeger, W., & Grimminger, F. (2000). Staphylococcal  $\alpha$ -Toxin Provokes Coronary Vasoconstriction and Loss in Myocardial Contractility in Perfused Rat Hearts: Role of Thromboxane Generation. *Circulation*, 101(1), 78-85. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.1.78>
- [20] Restrepo, M. I., & Reyes, L. F. (2018). Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*, 23(3), 250-259. <https://doi.org/10.1111/resp.13233>
- [21] Cilli, A., Cakin, O., Aksoy, E., Kargin, F., Adiguzel, N., Karakurt, Z., Ergun, B., Mersin, S., Bozkurt, S., Ciftci, F., & Cengiz, M. (2018). Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: A multicenter study. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(7), 2212-2219. <https://doi.org/10.1111/crj.12791>
- [22] Kaliyaperumal, D., Rk, K., Alagesan, M., & Ramalingam, S. (2021). Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 32(3), 247-253. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378>
- [23] Pieralli, F., Vannucchi, V., Nozzoli, C., Augello, G., Dentali, F., De Marzi, G., Uomo, G., Risaliti, F., Morbidoni, L., Mazzone, A., Santini, C., Tirota, D., Corradi, F., Gerloni, R., Gnerre, P., Gussoni, G., Valerio, A., Campanini, M., Manfredotto, D., Fontanella, A., ... FADOI-ICECAP Study Group. (2021). Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), Article 116. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05781-w>

## References

- [1] Lazoryshynets, V. V. (2020). Stratehichna rol meimoi medytsyny u profilaktytsi sertsevo-sudynnykh katastrof [Strategic Role of Family Medicine in the Prevention of Cardiovascular Accidents]. *Ukrainskyi zhurnal sertsevo-sudynnoi khirurgii*, (3), 7-8. <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/359/371> [in Ukrainian].
- [2] Dyachenko, V. V., Bychkova, S. A., Zhelekhovsyy, O. A., Taranukhin, S. S., Tumarova, E. M., Petukhova, I. G., & Starokon, L. V. (2020). Osoblyvosti klinichnoho perebihu nehospitalnoi pnevmonii u khvorykh iz sputnoi khronichnoi sertsevoi nedostatnistiu [The peculiarities of clinical course of community-acquired pneumonia in patients with concomitant chronic heart failure]. *Suchasni aspekty viiskovoi medytsyny*, 27(1), 76-85. <https://doi.org/10.3275/12310-4910-2020-27-08> [in Ukrainian].
- [3] Abbasi, M., Neishaboury, M., Koohpayehzadeh, J., Etemad, K., Mey-samie, A., Asgari, F., Noshad, S., Afarideh, M., Ghajar, A., Ganji, M., Rafei, A., Mousavizadeh, M., Khajeh, E., Heidari, B., Saadat, M., Nakhjavani, M., & Esteghamati, A. (2018). National Prevalence of Self-Reported Coronary Heart Disease and Chronic Stable Angina Pectoris: Factor Analysis of the Underlying Cardiometabolic Risk Factors in the SuRFNCD-2011. *Global Heart*, 13(2), 73-82.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2018.01.001>
- [4] Ferraro, R., Latina, J. M., Alfaddagh, A., Michos, E. D., Blaha, M. J., Jones, S. R., Sharma, G., Trost, J. C., Boden, W. E., Weintraub, W. S., Lima, J., Blumenthal, R. S., Fuster, V., & Arbab-Zadeh, A. (2020). Evaluation and Management of Patients With Stable Angina: Beyond the Ischemia Paradigm: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(19), 2252-2266. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.078>
- [5] Nakas, G., Bechlioulis, A., Marini, A., Vakis, K., Bougiakli, M., Giannitsi, S., Nikolaou, K., Antoniadou, E. I., Kotsia, A., Gartzonika, K., Chasiotis, G., Bairaktari, E., Katsouras, C. S., Triantis, G., Sionis, D., Michalis, L. K., & Naka, K. K. (2019). The importance of characteristics of angina symptoms for the prediction of coronary artery disease in a cohort of stable patients in the modern era. *Hellenic Journal of Cardiology*, 60(4), 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.06.003>
- [6] Dziublyk, Y. O. (2020). Nehospitalna pnevmonia i COVID-19: dyskusiiini pytannia [Community-acquired pneumonia and COVID-19: discussion issues]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (4), 12-14. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-110-4-12-14> [in Ukrainian].
- [7] Zaikov, S. V. (2020). COVID-19 i komorbidni khronichni zakhvoriuvannia [COVID-19 and comorbid chronic diseases]. *Infusion & Chemotherapy*, (3), 5-10. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-5-10> [in Ukrainian].
- [8] Ticona, J. H., Zaccone, V. M., & McFarlane, I. M. (2020). Community-Acquired Pneumonia: A Focused Review. *American Journal of Medical Case Reports*, 9(1), 45-52. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-9-1-12>
- [9] Wunderink, R. G., & Waterer, G. (2017). Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*, 358, Article j2471. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2471>

## Prognostic value of pharmacotherapy in patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation

M. S. Brynza  \*A,B,C,D, O. V. Bilchenko  C,E,F, O. S. Makharynska  D,E, M. I. Shevchuk  D,E

V. N. Karazin Kharkiv 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

### Key words:

radiofrequency ablation, atrial fibrillation, prognostic effect.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (6), 772-777

\*E-mail:  
m.brynza@karazin.ua

**The aim of the work:** to evaluate the prognostic effect of pharmacotherapy before and after radiofrequency ablation (RFA) in patients with atrial fibrillation (AF) on all-cause mortality, supraventricular arrhythmia recurrence and non-fatal cardiovascular events.

**Materials and methods.** Patients with paroxysmal, persistent and long-term persistent forms of AF were examined before and after RFA – isolation of pulmonary veins. The primary endpoint was patient survival, secondary – a composite endpoint of freedom from recurrence and/or non-fatal cardiovascular events for 2 years of a follow-up. Frequency and doses of pharmacotherapy were evaluated. Standard statistical procedures were used for initial data evaluation.

**Results.** 116 patients were consecutively enrolled in the study. In the long-term post-ablation, 23 patients (19.8 %) continued to take amiodarone, 2 patients (1.7 %) – propafenone for arrhythmic events, 38 patients (32.8 %) needed anticoagulants, and 37 patients (31.9 %) received beta-adrenoceptor blockers over the entire follow-up period. The use of RAAS inhibitors decreased from 81.0 % before the ablation to 56.0 % in the long-term period following RFA. Multifactorial logistic regression analysis showed that the prolonged (more than 3 months) anticoagulation ( $P = 0.032$ ) after RFA was an independent predictor of patient survival in the two-year follow-up; doses of anticoagulants before the procedure, use and doses of beta-adrenoceptor blockers in the long-term post-ablation period were associated with the secondary endpoint.

**Conclusions.** RFA for AF significantly reduced the frequency of medications use in the long-term postoperatively. Independent predictors of survival were the doses of anticoagulants more than 3 months after ablation, arrhythmia recurrence and non-fatal cardiovascular events – the doses of anticoagulants before the procedure, and the use and doses of beta-adrenoceptor blockers in the long-term period after RFA.

### Ключові слова:

радіочастотна абляція, фібриляція передсердь, прогностичний вплив.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 772-777

## Прогностичне значення фармакотерапії в пацієнтів із фібриляцією передсердь після радіочастотної абляції

М. С. Бринза, О. В. Більченко, О. С. Махаринська, М. І. Шевчук

**Мета роботи** – оцінити прогностичний вплив фармакотерапії до та після радіочастотної абляції (РЧА) в пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) на смертність з усіх причин, рецидив надшлуночкової аритмії та нефатальні серцево-судинні події.

**Матеріали та методи.** Обстежили пацієнтів із пароксизмальною, персистувальною та тривало персистувальною формами ФП до та після РЧА – ізоляції легеневих вен. Первинна кінцева точка – виживання пацієнта, вторинна – комбінована кінцева точка зі свободи від рецидиву та/або нефатальних серцево-судинних подій протягом 2 років спостереження. Оцінювали частоти вживання, дози фармакотерапевтичних препаратів. Для первинного оцінювання даних використовували стандартні статистичні процедури.

**Результати.** У дослідження послідовно залучили 116 хворих. У віддаленому післяабляційному періоді 23 (19,8 %) пацієнти продовжували приймати аміодарон із приводу аритмічних подій, 2 (1,7 %) – пропафенон, 37 (31,9 %) осіб – блокатори β-адренорецепторів протягом усього періоду спостереження. Тільки 38 (32,8 %) пацієнтів потребували лікування антикоагулянтами. Частота призначення інгібіторів РААС знизилася з 81,0 % до абляції до 56,0 % у віддаленому періоді після РЧА. Аналіз багатofакторної логістичної регресії показав, що тривале (понад 3 місяці) призначення антикоагулянтів ( $p = 0,032$ ) після РЧА – незалежний предиктор виживання пацієнтів у дворічному періоді дослідження; дози антикоагулянтів до процедури, застосування та дози блокаторів β-адренорецепторів у віддаленому післяабляційному періоді пов'язані з вторинною кінцевою точкою.

**Висновки.** РЧА ФП суттєво знижує частоту призначення медикаментозних препаратів у віддаленому післяопераційному періоді. Незалежним предиктором виживання стали дози антикоагулянтів пізніше ніж 3 місяці після абляції; рецидиву аритмії і нефатальних серцево-судинних подій – дози антикоагулянтів до процедури, призначення та дози блокаторів β-адренорецепторів у віддаленому періоді після РЧА.

## Прогностическое значение фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после радиочастотной абляции

М. С. Брынза, А. В. Бильченко, Е. С. Махаринская, М. И. Шевчук

**Цель работы** – оценить прогностическое влияние фармакотерапии до и после радиочастотной абляции (РЧА) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на общую смертность, рецидив наджелудочковой аритмии и нефатальные сердечно-сосудистые события.

**Материалы и методы.** Обследовали пациентов с пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей формами ФП до и после РЧА – изоляции лёгочных вен. Первичная конечная точка – выживание пациента, вторичная – комбинированная конечная точка по свободе от рецидива и/или нефатальных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет наблюдения. Оценивали частоты употребления и дозы фармакотерапевтических препаратов. Для первичной оценки данных использовали стандартные статистические процедуры.

**Результаты.** В исследование последовательно включили 116 больных. В отдаленном послеабляционном периоде 23 (19,8 %) пациента продолжали принимать амиодарон в связи с эпизодами аритмий, 2 (1,7 %) – пропafenон, 37 (31,9 %) больных принимали блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в течение всего периода наблюдения. Только 38 пациентов (32,8 %) нуждались в антикоагулянтах. Назначаемость ингибиторов РААС снизилась с 81,0 % до абляции до 56,0 % в отдаленном периоде после РЧА. Анализ многофакторной логистической регрессии показал, что длительное (более 3 месяцев) назначение антикоагулянтов ( $p = 0,032$ ) после РЧА – независимый предиктор выживаемости в двухлетнем периоде исследования; дозы антикоагулянтов до процедуры, применения и дозы блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов в отдаленном послеабляционном периоде связаны со вторичной конечной точкой.

**Выводы.** РЧА ФП значительно снижает частоту назначения медикаментозных препаратов в отдаленном послеоперационном периоде. Независимый предиктор выживания – дозы антикоагулянтов позднее 3 месяцев после абляции; рецидива аритмий и нефатальных сердечно-сосудистых событий – дозы антикоагулянтов до процедуры, назначение и дозы блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов в отдаленном периоде после РЧА.

**Ключевые слова:** радиочастотная абляция, фибрилляция предсердий, прогностическое влияние.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 772-777

The main directions of pharmacotherapy for patients with atrial fibrillation (AF) are anticoagulation, rate or rhythm control and treatment of concomitant pathology [1]. Radiofrequency ablation (RFA) today is a leading strategy for the rhythm control for paroxysmal and persistent forms of AF in case of ineffectiveness of pharmacological antiarrhythmic therapy [1–3]. However, RFA does not exclude the pharmacological therapy administration, the anticoagulant and antiarrhythmic drug therapy is recommended to all patients within 3 months after the procedure, a significant number of patients requires a further continuation of medicamentous treatment.

The relationship between the ablation efficiency and long-term endpoints and the intake of medical drugs before, in the periprocedural period and after RFA, is not sufficiently studied. Anticoagulant therapy before RFA is compulsory according to the current protocols [3] for a least 3 weeks until target values of International Normalized Ratio (INR) are reached and intracardiac thrombi are absent according to the data of transesophageal echocardiography (EchoCG). The effect of an early administration of anticoagulant drugs on the RFA outcomes is not described, but its association with the risk of stroke is statistically confirmed [4]. In its turn, a previous stroke significantly increases the risk of thromboembolic events in the post-ablation period [5]. Data from large-scale registers proved that only 23 % of patients could stop anticoagulant therapy after catheter ablation of AF on average six months following the procedure. It has also been shown that the cessation of anticoagulant therapy was associated with a risk of stroke [6].

The type and dosage of antiarrhythmic therapy before the ablation have not been previously studied on the effect in terms of mortality and morbidity in AF patients after RFA. Intense early medical control of the rhythm after ablation is associated with a decrease in the risk of all major long-term consequences including mortality, cardiovascular morbidity, symptom deterioration, etc. [7]. However, the question as for the duration of antiarrhythmic therapy after RFA and indications for its withdrawal remains open. Paroxysms are known to occur much easier or sometimes even absent in patients after ablation [8]. Therefore, the lack of clinical data and insufficient evidence of supraventricular arrhythmias from routine electrocardiographic (ECG) examination can not guarantee the absence of asymptomatic recurrence,

which complicates the decision to discontinue antiarrhythmic drugs.

Most of the works agree with the need to minimize pharmacotherapy after catheter ablation, but clear algorithm for its prescription and withdrawal is still discussed. Therefore, the study on the effect of administration and dosage of medical drugs on the efficiency of RFA has a great practical potential.

## Aim

The aim: to evaluate the prognostic effect of pharmacotherapy before and after RFA in patients with AF on all-cause mortality, supraventricular arrhythmia recurrence and non-fatal cardiovascular events.

## Materials and methods

Patients were examined on the basis of the Department of Ultrasound and Clinical and Instrumental Diagnostics and Mini-invasive Interventions of the SI "Zaycev V. T. Institute of General and Emergency Surgery of the NAMS of Ukraine" (Kharkiv). Inclusion criteria were paroxysmal, persistent and prolonged persistent forms of AF requiring non-pharmacological rhythm control and preferred choice of patients for mini-invasive interventions.

The main exclusion criteria were permanent AF, age younger than 35 years old, clinical hyper- and hypothyroidism, liver failure, severe kidney function impairment (glomerular filtration rate (GFR)  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), acute coronary syndrome or recent ( $<3$  months), left (LA) or right atrium size of  $>50$  mm, severe arterial hypertension, systolic heart failure (HF) with left ventricular ejection fraction (LVEF)  $<40$  % or NYHA functional class III–IV. Patients did not previously experience surgical heart interventions.

RFA procedure was performed for all patients in the study, namely isolation of pulmonary veins for paroxysmal AF and 3 additional linear ablations in the roof of the left atrium, mitral valve between mitral ring and left lower pulmonary vein and cavotricuspid isthmus for persistent AF. The primary endpoint was patient survival; the secondary endpoint consisted of freedom from recurrence and/or non-fatal cardiovascular events within a 2-year follow-up.

**Table 1.** Baseline demographic, clinical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics of the patients

Parameters, units	n = 116
Age, years	59.3 ± 10.7
Male	66 (56.9 %)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.5 ± 6.2
CHD	61 (52.6 %)
Hypertension	92 (79.3 %)
CHF	77 (66.4 %)
DM	16 (13.8 %)
CHA2DS2-VASc scale	2.5 ± 1.7
Paroxysmal AF	60 (44.8 %)
Persisting AF	5 (51.7 %)
Long-term persisting AF	4 (3.5 %)
HR, b/min	77.3 ± 19.8
QTc, ms	362.1 ± 149.5
LV EF, %	62.2 ± 9.7
ESV, ml	61.3 ± 29.1
EDV, ml	110.7 ± 33.9
LA size, mm	4.2 ± 1.7

The values were presented as mean ± standard deviation or number (percentage); **BMI**: body mass index; **CHD**: coronary heart disease; **CHF**: chronic heart failure; **DM**: diabetes mellitus; **CHA2DS2-VASc scale**: chronic heart failure = 1, hypertension = 1, age >75 years = 2, diabetes = 1, stroke/transient ischemic attack = 2, vascular disease = 1, age 65–74 years = 1, female = 1; **AF**: atrial fibrillation; **HR**: heart rate; **LV EF**: left ventricular ejection fraction; **ESV**: end-systolic volume; **EDV**: end-diastolic volume; **LA**: left atrium.

Patients received anticoagulant therapy for at least 3 weeks before RFA, 3 days before the procedure all of them underwent transesophageal EchoCG for atrial thrombus exclusion. Oral anticoagulant therapy was stopped 3 days before ablation and low-molecular-weight heparin was started at the INR level less than 2.0. Antiarrhythmic drugs were administered for the duration of hospitalization. Subsequent postoperative pharmacotherapy corresponded to the standard protocol [3]. Antiarrhythmic drugs were administered for a period of at least 3 months and then discontinued in patients who maintained sinus rhythm. Anticoagulant therapy was also stopped in 3 months after ablation in patients who did not have an ECG confirmed recurrence, if a thromboembolic risk was low and the CHA2DS2-VASc scale was <2. The therapy of concomitant cardiovascular pathology was provided in accordance with the current recommendations.

The frequency of use was evaluated separately for amiodarone, propafenone, group of beta-adrenoceptor blockers, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and anticoagulants. Dosage was compared to an average group coefficient from a medium-daily dose taken for 1.0. The average daily dose was considered for amiodarone – 600 mg; for propafenone – 600 mg; for bisoprolol – 5 mg, carvedilol – 25 mg, nebivolol – 5 mg, metoprolol – 50 mg, for ramipril – 5 mg, perindopril – 5 mg, lisinopril – 10 mg, enalapril – 10 mg, zofenopril – 30 mg, losartan – 50 mg, valsartan – 80 mg, telmisartan – 40 mg, candesartan – 80 mg, spironolactone – 50 mg, eplerenone – 50 mg; for rivaroxaban – 20 mg, dabigatran – 300 mg and warfarin – 5 mg.

Demographic, clinical, ECG and EchoCG indicators were carefully collected and analyzed before RFA, in acute post-operative period, after 3 and 24 months following the procedure. ECG examination was performed for all the patients during each visit and if any arrhythmogenic symp-

toms occurred including heartbeat, shortness of breath or sudden fatigue. The transthoracic EchoCG examination was performed for all the patients on a Siemens S2000 apparatus.

Statistical analysis of the data was carried out using the SPSS program (SPSS for MacOS, Version 26.0). Verification of the sample for normality was done using Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were expressed as a mean ± standard deviation or median (in order between the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> quartile), if the values were not distributed normally, nonparametric variables were expressed by numbers (percentages).

The values of variables were compared using odd Student t-test, x-quarter test, unidirectional dispersion analysis (ANOVA) and Kruskal–Wallis N-test depending on the type of variable. For comparison of groups with statistical differences according to ANOVA test, the Duncan multiple comparison test was used. The Mann–Whitney U-Test was used for comparison between groups with statistical differences based on the N-test. The survival analysis was carried out by Kaplan–Meyer method and the difference between the groups was checked with the Log-Rank test. The analysis of multifactorial logistic regression was applied for the determination of predictors for endpoints. A level of  $P < 0.05$  was regarded as statistically significant.

## Results

A total of 116 patients who meet the inclusion criteria were consecutively enrolled in the study since January 2015 to June 2018. The baseline characteristics of the patients are presented in *Table 1*.

All the patients used antiarrhythmic drugs before RFA. The overwhelming majority of them received amiodarone (98 patients (84.5 %)), 11 patients (9.5 %) – propafenone, as well as about one third of patients (37 patients (31.9 %)) – beta-adrenoceptor blockers. After implantation, all patients continued to take an antiarrhythmic drug for 3 months of a “blinding period”. After that, 23 patients (19.8 %) continued to take amiodarone for arrhythmic events, 2 patients (1.7 %) – propafenone and 50 patients (43.1) were given beta-adrenoceptor blockers over the entire follow-up period. All the patients received anticoagulation before RFA to achieve the target level of INR with a peri-operative resumption of direct anticoagulant and to elongate oral anticoagulant therapy up to 3 months after the procedure. 38 patients (32.8 %) continued to take anticoagulant therapy for 2 years of the follow-up. RAAS inhibitors were prescribed to the majority of patients before ablation – 94 patients (81.0 %), 88 patients (75.9 %) continued to take drugs of this group in the acute period but their number decreased – 65 patients (56.0 %) used RAAS inhibitors up to 2 years of follow-up after RFA.

The amiodarone dosage decreased and RAAS inhibitors dosage, on the contrary, increased in an acute 3-month period after RFA. In further follow-up, the dosage of RAAS inhibitors returned to almost the ascending level ( $P < 0.05$ ). The dosage coefficient of other groups of drugs was not changed significantly during the follow-up period (*Table 2*).

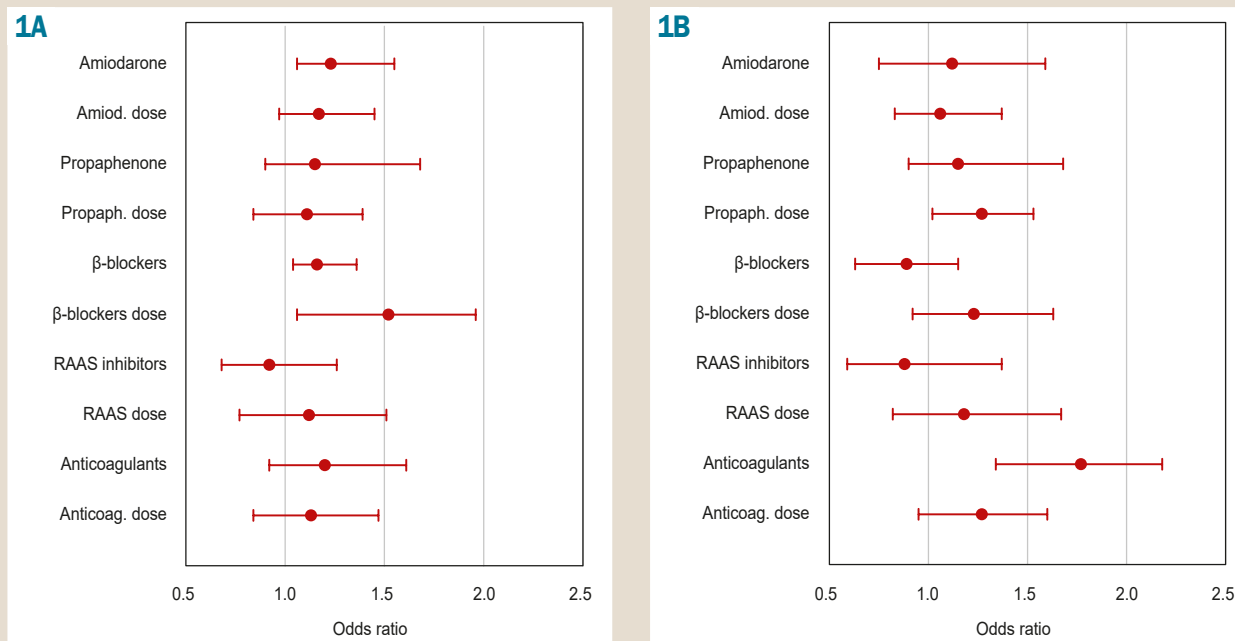
A multifactorial logistic regression analysis showed that the use and doses of pharmacotherapy before RFA did not affect the following survival of AF patients. Prolonged (more than 3 months) anticoagulation ( $P = 0.032$ ) after RFA was

**Table 2.** Coefficient of drugs doses at the study stages

Group of drugs	Before RFA	Within 3 months after RFA	Within 24 months after RFA	P
Amiodarone	1.3 ± 0.3	0.5 ± 0.2*	0.7 ± 0.4	*P = 0.032
Propafenone	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	P > 0.05
β-blockers	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2	0.9 ± 0.4	P > 0.05
Inhibitors of RAAS	0.7 ± 0.4	1.4 ± 0.2*	0.8 ± 0.3**	*P = 0.001 **P = 0.006
Anticoagulants	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	P > 0.05

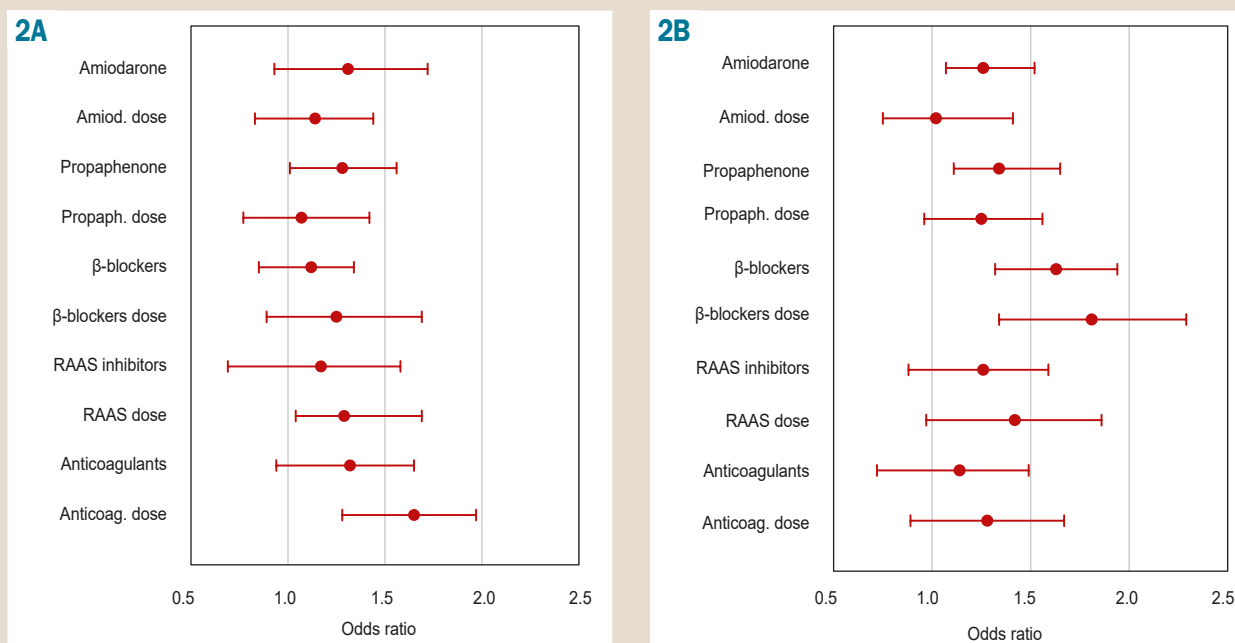
The values were presented as mean ± standard deviation, or number (percentage).

\*, \*\* indicator that was statistically changed at the study stages. **RFA:** radio frequency ablation; **β-blockers:** beta-adrenoceptor blockers; **RAAS:** renin-angiotensin-aldosterone system.



**Fig. 1.** Multivariate logistic regression analysis of pharmacotherapeutic predictors of survival before (A) and 3–24 months after RFA (B).

**RFA:** radio frequency ablation; **β-blockers:** beta-adrenoceptor blockers; **RAAS:** renin-angiotensin-aldosterone system.



**Fig. 2.** Multivariate logistic regression analysis of pharmacotherapeutic predictors of freedom from recurrence and non-fatal cardiovascular events before (A) and 3–24 months after RFA (B).

**RFA:** radio frequency ablation; **β-blockers:** beta-adrenoceptor blockers; **RAAS:** renin-angiotensin-aldosterone system.



an independent predictor of patient survival in the two-year study period. The use and doses of other drug groups did not affect the risk of death from any cause (Fig. 1).

The predictors of the secondary combined endpoint after RFA consisting of the absence of supraventricular arrhythmias recurrence and non-fatal cardiovascular events became the doses of anticoagulants ( $P = 0.017$ ) in AF patients before the procedure. After the "blinding" post-operative period, the use and the dose of beta-adrenoceptor blockers ( $P = 0.028$  and  $P = 0.23$ , respectively) also clearly influenced this endpoint according to the multifactorial logistic regression (Fig. 2).

## Discussion

In our study, we determined the peculiarities of pharmacotherapy as well as the relationship between the use of drugs and the long-term prognosis for AF patients before and after RFA. First 3 months after RFA of AF are considered the "blinding" period, which is not included in the evaluation of the procedure efficiency [9]. Besides, anticoagulant and antiarrhythmic agents are obligatory in accordance with the approved guidelines [3]. In this regard, we did not take into account the treatment results of the AF patients during the first 3 months after RFA.

The total frequency of antiarrhythmic drug use expectedly decreased in our study, less than one third of the patients continued to take one of the drugs for a long time which coincided with the total level of arrhythmic events in these patients. Wherein, the doses of beta-adrenoceptor blockers administrated for the long-time post-operatively were associated with the absence of recurrences and non-fatal cardiovascular events. Meanwhile, the use of amiodarone and propafenone and their doses at all stages of the study in no way effected the prognosis of AF patients. Shanyha G. et al. [10] in a large analysis also showed that antiarrhythmic therapy after catheter ablation was not associated with an increased risk of general mortality, but the authors noted that the safety of the drug administration could be achieved only in the condition of careful patient selection for the procedure. The short-term use of antiarrhythmic therapy after RFA showed the efficiency in the prophylaxis of early supraventricular arrhythmia recurrence in the work [11], but it did not lead to a reduction in the risk of late recurrences. The data of major studies concerning prognostic effects of long-term use of antiarrhythmic drugs and their doses on non-fatal cardiovascular events after RFA of AF have not been found.

Our study did not find an association between the administration and dosage of RAAS inhibitors both before and after RFA and the risk of AF recurrences and cardiovascular events within 2-year follow-up. Taebjee M. H. et al. [12] in their study also revealed no correlation between the use of RAAS modulators and the long-term results of the catheter ablation for AF. However, patients who used this group of drugs were older, more likely to suffer from concomitant cardiovascular diseases, so the lack of difference compared with the control group was regarded by the authors as a positive result indicating the leveling of negative consequences by RAAS inhibitors in high risk patients. Anticoagulant therapy in our study covered all AF patients before RFA and in the acute period after the procedure. The existing studies

coincide in the opinion as for the need of anticoagulants administration during the "blinding" post-operative period after RFA for AF [6]. Direct anticoagulants were used during the selection of patients for the study in peri-procedural period for the time of hospitalization, anticoagulant therapy continued after discharge from the hospital both with warfarin and a group of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, predominantly the latter. Trujillo T. C. et al. [13] in a large meta-analysis showed the same efficiency and safety of direct anticoagulants and vitamin K antagonists, but the authors noted that direct anticoagulants had more predictable beginning and completion of activity, therefore they had advantages in patients at risk factors of bleeding. Recently, data on the safety of continuous or minimally interrupted use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in peri-procedural period have been under active consideration [14]. With reference to many works, the administration of longer anticoagulant therapy (more than 3–6 months) after RFA should be individual, based on the efficiency of the procedure and score according to the CHA2DS2-VASc scale.

Anticoagulant therapy both before and after RFA for AF prevents the thromboembolic events, of which the most common is a stroke at different times after the procedure and this is backed by strong facts [4–6,14,15]. However, our results regarding the effects of anticoagulant drugs dosage at different stages on general mortality, the procedure efficiency and thromboembolic events are new and require further research.

## Conclusions

1. RFA for AF significantly reduced the frequency of antiarrhythmic drugs, RAAS inhibitors and anticoagulants administration in the long-term post-operative period.
2. Dose of anticoagulant drugs in case of their use in 3 months after ablation influenced the AF patient survival for 2 years after RFA.
3. The dose of anticoagulants before RFA as well as the use and dose of beta-adrenoceptor blockers in the long-term post-ablation period were independent predictors of arrhythmia recurrences and non-fatal cardiovascular events.

**Perspective for further research.** It is suggested to examine the effect of pharmacotherapy on RFA for AF prognosis in the long-term post-operative period to optimize the selection of patients for the procedure as well as develop recommendations for adjusting AF medical therapy before and after ablation.

## Funding

The work was carried out within SRW framework of V. N. Karazin Kharkiv National University "Research of prognostic factors of clinical course and analysis of patients treatment after radio frequency ablation of fibrillation, atrial flutter and their combination", No. 0120U101507.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.04.2021  
Після доопрацювання / Revised: 16.06.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 01.07.2021

**Information about authors:**

Brynza M. S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8260-3600](https://orcid.org/0000-0002-8260-3600)

Bilchenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3313-2547](https://orcid.org/0000-0003-3313-2547)

Makharynska O. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5326-1587](https://orcid.org/0000-0001-5326-1587)

Shevchuk M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7632-893X](https://orcid.org/0000-0002-7632-893X)

**Відомості про авторів:**

Бринза М. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.  
Більченко О. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Махаринська О. С., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Шевчук М. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

**Сведения об авторах:**

Брынза М. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Бильченко А. В., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Махаринская Е. С., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Шевчук М. И., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

**References**

- [1] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Mujović, N., Marinković, M., Lenarczyk, R., Tilz, R., & Potpara, T. S. (2017). Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Overview for Clinicians. *Advances in Therapy*, 34(8), 1897-1917. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0590-z>
- [3] Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y. H., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P. S., Chen, S. A., Chung, M. K., Nielsen, J. C., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d'Avila, A., de Groot, N., Di Biase, L., ... Yamane, T. (2017). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 14(10), e275-e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
- [4] Mtswesi, V., & Amit, G. (2019). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: The Role of Oral Anticoagulation. *Medical Clinics of North America*, 103(5), 847-862. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.05.006>
- [5] Srivatsa, U. N., Danielsen, B., Anderson, I., Amsterdam, E., Pezeshkian, N., Yang, Y., & White, R. H. (2014). Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 2005-2009. *Heart Rhythm*, 11(11), 1898-1903. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.017>
- [6] Freeman, J. V., Shrader, P., Pieper, K. S., Allen, L. A., Chan, P. S., Fona-row, G. C., Gersh, B. J., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Naccarelli, G., Reiffel, J. A., Singer, D. E., Go, A. S., Hylek, E. M., Steinberg, B. A., Peterson, E. D., & Piccini, J. P. (2019). Outcomes and Anticoagulation Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(12), Article e007612. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007612>
- [7] Kirchhof, P., Camm, A. J., Goette, A., Brandes, A., Eckardt, L., Elvan, A., Fetsch, T., van Gelder, I. C., Haase, D., Haegeli, L. M., Hamann, F., Heidebüchel, H., Hindricks, G., Kautzner, J., Kuck, K. H., Mont, L., Ng, G. A., Rekosz, J., Schoen, N., Schotten, U., ... EAST-AFNET 4 Trial Investigators. (2020). Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 383(14), 1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
- [8] Evans, J. M., Withers, K. L., Lencioni, M., Carolan-Rees, G., Wood, K. A., Patrick, H., & Griffith, M. (2019). Quality of life benefits from arrhythmia ablation: A longitudinal study using the C-CAP questionnaire and EQ5D. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 42(6), 705-711. <https://doi.org/10.1111/pace.13675>
- [9] Gottlieb, L. A., Dekker, L., & Coronel, R. (2021). The Blinding Period Following Ablation Therapy for Atrial Fibrillation: Proarrhythmic and Antiarrhythmic Pathophysiological Mechanisms. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 7(3), 416-430. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.01.011>
- [10] Shantha, G., Alyesh, D., Ghanbari, H., Yokokawa, M., Saeed, M., Cunnane, R., Latchamsetty, R., Crawford, T., Jongnarangsin, K., Bogun, F., Pelosi, F., Jr, Chugh, A., Morady, F., & Oral, H. (2019). Antiarrhythmic drug therapy and all-cause mortality after catheter ablation of atrial fibrillation: A propensity-matched analysis. *Heart Rhythm*, 16(9), 1368-1373. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.007>
- [11] Chen, W., Liu, H., Ling, Z., Xu, Y., Fan, J., Du, H., Xiao, P., Su, L., Liu, Z., Lan, X., Zrenner, B., & Yin, Y. (2016). Efficacy of Short-Term Antiarrhythmic Drugs Use after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation-A Systematic Review with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*, 11(5), Article e0156121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156121>
- [12] Tayebjee, M. H., Creta, A., Moder, S., Hunter, R. J., Earley, M. J., Dhinnoja, M. B., & Schilling, R. J. (2010). Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *EP Europace*, 12(11), 1537-1542. <https://doi.org/10.1093/europace/euq284>
- [13] Trujillo, T. C., Dobesh, P. P., Crossley, G. H., & Finks, S. W. (2019). Contemporary Management of Direct Oral Anticoagulants During Cardioversion and Ablation for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*, 39(1), 94-108. <https://doi.org/10.1002/phar.2205>
- [14] Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haegler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., Heidebüchel, H., & ESC Scientific Document Group. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39(16), 1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
- [15] Jame, S., & Barnes, G. (2020). Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*, 106(1), 10-17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>

# Клінічний перебіг і наслідки хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією лівого шлуночка на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння з супутньою фібриляцією передсердь

П. П. Бідзіля<sup>ID A,B,D</sup>, В. Г. Каджарян<sup>E,F</sup>, Н. І. Капшитар<sup>ID \*C</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

## Ключові слова:

клінічний перебіг, наслідки, хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду, ожиріння, фібриляція передсердь.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 778-783

\*E-mail:  
stonataliya@gmail.com

**Мета роботи** – вивчити особливості клінічного перебігу та наслідки хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зб. ФВ ЛШ) у хворих із надлишковою масою тіла (НМТ), ожирінням і супутньою фібриляцією передсердь (ФП).

**Матеріали та методи.** Обстежили 248 пацієнтів із ХСН зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння, вік хворих –  $65,0 \pm 11,0$  року, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки. У першу групу включили 181 особу без супутньої ФП, середній вік –  $64,0 \pm 11,0$  року, 110 (60,8 %) жінок і 71 (39,2 %) чоловік. У другу групу – 67 пацієнтів із ФП, середній вік –  $67,9 \pm 11,3$  року, 36 (53,7 %) жінок і 31 (46,3 %) чоловік.

**Результати.** Супутня ФП асоціювалася з важчим перебігом ХСН зб. ФВ ЛШ за шкалою оцінювання клінічного стану (на 0,9 бала), шкалою Борга (на 1,7 бала), вірогідним переважанням частоти ортопноє (на 16,6 %), нічного кашлю (на 27,9 %), серцевої астми (на 27,2 %), низької толерантності до фізичних навантажень (на 14,3 %), слабкості (на 23,7 %), серцебиття (на 72,9 %), набряку гомілок (на 40,6 %), швидкого збільшення маси тіла (на 32,6 %), набухання яремних вен (на 21,4 %), патологічного III тону (на 16,7 %), перкуторного розширення меж серця (на 41,4 %) та притуплення над легеньми (на 28,9 %), вологих хрипів (на 24,3 %), акценту II тону над легеневою артерією (на 33,9 %), тахіпное (на 25,9 %), гепатомегалії (на 32,0 %) та асцити (на 13,6 %), зростанням ризику кумулятивної кінцевої точки (у 2,7 раза), п'ятирічної смертності (у 3,4 раза) та повторної госпіталізації (втричі) ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Коморбідність ФП у хворих із НМТ та ожирінням асоціюється з важчим клінічним перебігом ХСН зб. ФВ ЛШ і гіршими п'ятирічними наслідками.

## Key words:

clinical course, outcomes, chronic heart failure, preserved ejection fraction, obesity, atrial fibrillation.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (6), 778-783

## Clinical course and outcomes of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in concomitant overweight and obesity with comorbid atrial fibrillation

P. P. Bidzilya, V. H. Kadzharian, N. I. Kapshytar

**Aim.** To study the features of the clinical course and outcomes of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHFprEF) in overweight and obese patients with concomitant atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** 248 overweight and obese patients with CHFprEF, aged  $65.0 \pm 11.0$  years, 146 females (58.9 %) and 102 males (41.1 %) were examined. The first group consisted of 181 patients without concomitant AF, mean age  $64.0 \pm 11.0$  years, 110 females (60.8 %) and 71 males (39.2 %). The second group included 67 patients with AF, mean age  $67.9 \pm 11.3$  years, 36 females (53.7 %) and 31 males (46.3 %).

**Results.** Comorbid AF was associated with a more severe course of CHFprEF by the rating scale of clinical state (0.9 points), Borg scale (1.7 points), a significant predominance of orthopnea (by 16.6 %), night cough (by 27.9 %), cardiac asthma (by 27.2 %), low exercise tolerance (by 14.3 %), weakness (by 23.7 %), palpitations (by 72.9 %), edema of the feet (by 40.6 %), rapid weight gain (by 32.6 %), jugular venous distention (by 21.4 %), pathological third heart sound (by 16.7 %), percussion extension of the cardiac borders (by 41.4 %) and dullness over the lungs (28.9 %), moist rales (24.3 %), second sound with a loud pulmonary component (by 33.9 %), tachypnea (by 25.9 %), hepatomegaly (by 32.0 %) and ascites (by 13.6 %), increased risk of cumulative endpoint (by 2.7 times), five-year mortality (by 3.4 times) and rehospitalization (by 3 times) ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions.** AF as the comorbidity in overweight and obese patients is associated with more severe clinical course of CHFprEF and worse five-year outcomes.

## Клиническое течение и исходы хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка на фоне избыточной массы тела и ожирения с сопутствующей фибрилляцией предсердий

П. П. Бидзиля, В. Г. Каджарян, Н. И. Капшитарь

**Цель работы** – изучить особенности клинического течения и исходы хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ХСН с сохр. ФВ ЛЖ) у больных с избыточной массой тела (ИМТ), ожирением и сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП).

**Матеріали і методи.** Обстежили 248 пацієнтів з ХСН з сохр. ФВ ЛЖ на фоні ІМТ і ожиріння, вік –  $65,0 \pm 11,0$  років, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки. В першу групу включили 181 хворого без супутньої ФП, середній вік –  $64,0 \pm 11,0$  років, 110 (60,8 %) жінок і 71 (39,2 %) чоловік. Во вторую групу – 67 пацієнтів з ФП, середній вік –  $67,9 \pm 11,3$  років, 36 (53,7 %) жінок і 31 (46,3 %) чоловік.

**Результати.** Супутня ФП асоціювалася з більш тяжким теченням ХСН з сохр. ФВ ЛЖ по шкалі оцінки клінічного стану (на 0,9 бала), шкалі Борга (на 1,7 бала), достовірним переобладнанням частоти ортопнозу (на 16,6 %), нічного кашля (на 27,9 %), серцевої астми (на 27,2 %), низької толерантності до фізичної навантаження (на 14,3 %), слабкості (на 23,7 %), серцебиття (на 72,9 %), набуття набуття венозних (на 21,4 %), патологічного ІІІ тона (на 16,7 %), периферичного розширення меж серця (на 41,4 %) і притуплення надлегкими (на 28,9 %), вологих хрипів (на 24,3 %), акценту ІІ тона надлегочною артерією (на 33,9 %), тахіпнозу (на 25,9 %), гепатомегалії (на 32,0 %) і асцитом (на 13,6 %), вікстатом ризику кумулятивної кінцевої точки (в 2,7 разів), п'ятирічної смертності (в 3,4 разів) і повторної госпіталізації (в 3 разів) ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Коморбидність ФП у хворих з ІМТ і ожирінням асоціюється з більш тяжким клінічним теченням ХСН з сохр. ФВ ЛЖ і худшими п'ятирічними ісходами.

**Ключевые слова:** клінічне течення, ісходи, хронічна серцева недостатність, збережена фракція вибуха, ожиріння, фібриляція предсердий.

Запорозький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 778-783

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – глобальна проблема охорони здоров'я, кількість людей з цим діагнозом у світі перевищує 26 млн, а 23 % випадків захворювання становить ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зб. ФВ ЛШ) [1–3]. Нині виживаність при ХСН зб. ФВ ЛШ поліпшилася завдяки впровадженню захворювання-модифікувальної терапії, але ризик смерті, повторної декомпенсації та госпіталізації в таких пацієнтів залишається суттєвим [4,5].

Збільшення віку пацієнтів супроводжується частою коморбидністю ХСН зб. ФВ ЛШ із фібриляцією передсердь (ФП), особливо за наявності супутньої надлишкової маси тіла (НМТ) та абдомінального ожиріння [6,7]. ФП пов'язують із 4-разовим збільшенням ризику ХСН, що розвивається у третини таких пацієнтів [8]. За даними довгострокового реєстру Європейського товариства кардіологів, майже 20 % пацієнтів із ХСН зб. ФВ ЛШ мають ФП [9,10]. Супутнє ожиріння реєструють у 40–45 % хворих на ХСН, і ці стани тісно пов'язані, що пояснюється наявністю спільних ланок патогенезу – метаболічного ремоделювання та хронічного запалення [11]. Дисфункція метаболізму кальцію в мітохондріях, спричинена окислювальним стресом, – спільний механізм ФП і ХСН [12]. Крім того, ХСН спричиняє розвиток ФП шляхом формування фіброзу серця внаслідок попередніх імунозальних змін («зальних каскадів») [7,11].

Наявність абдомінального ожиріння супроводжується змінами сироваткового вмісту альдостерону, який разом зі зростанням концентрації лептину у крові спричиняє патологічне ремоделювання серця через лептин – альдостерон – непрілізинову вісь [13,14]. Додатково у хворих на ожиріння та ХСН виявляють зниження вмісту NTproBNP, який забезпечує захист міокарда шляхом пригнічення активації ренін – ангіотензин – альдостеронової системи та регулювання метаболізму натрію, а отже відбувається прогресування міокардіальної дисфункції [6,13].

Отже, ХСН зб. ФВ ЛШ, як правило, супроводжується супутньою патологією, ця коморбидність взаємно обтяжена, призводить до прогресування захворювання, створює передумови для збільшення ризику несприятливих наслідків і смертності, зокрема протягом короткочасного та тривалого періоду [5,6,8].

Це зумовлює важливість вивчення особливостей клінічного перебігу та наслідків ХСН зб. ФВ ЛШ у хворих із НМТ, ожирінням і супутньою ФП упродовж п'ятирічного періоду для встановлення прогностичних предикторів

несприятливих наслідків захворювання та розроблення алгоритмів медикаментозного лікування хворих із такою коморбидністю.

## Мета роботи

Вивчити особливості клінічного перебігу та наслідків ХСН зб. ФВ ЛШ у хворих із НМТ, ожирінням і супутньою ФП упродовж п'ятирічного періоду.

## Матеріали і методи дослідження

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

Критерії залучення: клінічна об'єктивна симптоматика та ехокардіографічні ознаки ХСН зб. ФВ ЛШ (ФВ ЛШ  $\geq 40$  %) ІІ–ІІІ ФК (NYHA), внаслідок хронічної ІХС (стабільна стенокардія напруження, дифузний і постінфарктний кардіосклероз) та/або артеріальна гіпертензія (АГ), ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, наявність письмово інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення: ХСН зб. ФВ ЛШ ІV ФК, гострий коронарний синдром і гострі порушення мозкового кровообігу протягом 6 місяців, усі форми кардіоміопатій, важка ниркова та печінкова недостатності, онкологічні захворювання, анемія ІІ–ІІІ ступеня, ІМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, вік менше ніж 18 років, цукровий діабет (ЦД) у стадії декомпенсації, патологія щитовидної залози з функціональними порушеннями, документовані психічні захворювання, варикозна хвороба нижніх кінцівок з ознаками хронічної венозної недостатності, відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Пацієнтів поділили на дві групи: перша – 181 хворий на ХСН зб. ФВ ЛШ на тлі зайвої ваги без супутньої ФП, середній вік –  $64,0 \pm 11,0$  років, 110 (60,8 %) жінок і 71 (39,2 %) чоловік; друга – 67 пацієнтів із ХСН зб. ФВ ЛШ і зайвою вагою на тлі супутньої ФП, середній вік –  $67,9 \pm 11,3$  років, 36 (53,7 %) жінок і 31 (46,3 %) чоловік. Здійснили діагностику ФП і визначили її форму за критеріями рекомендацій European Society of Cardiology (2020 р.) [1]. У хворих із ФП визначили більші

**Таблиця 1.** Основні суб'єктивні й об'єктивні ознаки ХСН зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння, враховуючи наявність ФП,  $M \pm SD$ ,  $n$  (%)

Показники, одиниці вимірювання	ХСН зб. ФВ ЛШ без ФП ( $n = 181$ )	ХСН зб. ФВ ЛШ із ФП ( $n = 67$ )
ШОКС, бали	5,2 ± 1,1	6,1 ± 0,9**
Шкала Борга, бали	5,3 ± 1,7	7,0 ± 1,7**
Задишка	181 (100)	67 (100)
Ортопноє	32 (17,7)	23 (34,3)*
Нічний кашель	44 (24,3)	35 (52,2)**
Пароксизмальна нічна задишка	48 (26,5)	36 (53,7)**
Знижена толерантність до навантажень	147 (81,2)	64 (95,5)*
Слабкість, швидка втомлюваність	130 (71,8)	64 (95,5)**
Серцебиття	49 (27,1)	67 (100)*
Набряк гомілок	86 (47,5)	59 (88,1)**
Швидке збільшення маси тіла	49 (27,1)	40 (59,7)**
Набухання та пульсація яремних вен	26 (14,4)	24 (35,8)**
Патологічний III тон (ритм галопу)	40 (22,1)	26 (38,8)*
Перкуторне розширення меж серця	79 (43,7)	57 (85,1)**
Перкуторне притуплення над легеньми	72 (39,8)	46 (68,7)**
Вологі хрипи	64 (35,4)	40 (59,7)**
Акцент II тону на легеневій артерії	90 (49,7)	56 (83,6)**
Тахіпноє (>18 на хв)	53 (29,3)	37 (55,2)**
Гепатомегалія	50 (27,7)	40 (59,7)**
Асцит	16 (8,8)	15 (22,4)*

\*:  $p < 0,01$ ; \*\*:  $p < 0,001$  – статистична значущість відмінностей.

вік ( $67,9 \pm 11,3$  проти  $64,0 \pm 11,0$  року;  $p < 0,05$ ), частоту серцевих скорочень ( $98,9 \pm 17,6$  проти  $79,2 \pm 10,6$  уд./хв;  $p < 0,01$ ), поширеність III ФК ХСН (на 42,3 %;  $\chi^2 = 35,0$ ;  $p < 0,001$ ), але менші значення систолічного ( $141,9 \pm 19,2$  проти  $155,0 \pm 20,7$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ), діастолічного ( $84,4 \pm 11,5$  проти  $89,4 \pm 10,5$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ) артеріального тиску, частоти II ФК ХСН (на 42,3 %,  $\chi^2 = 35,0$ ;  $p < 0,001$ ). При супутній ФП переважала поширеність ішемічного генезу ХСН зб. ФВ ЛШ (100,0 % проти 69,9 %;  $\chi^2 = 26,2$ ;  $p < 0,001$ ), супутньої АГ (88,1 % проти 66,3 %;  $\chi^2 = 11,5$ ;  $p < 0,001$ ), рідше діагностували ЦД 2 типу (16,4 % проти 38,1 %;  $\chi^2 = 10,5$ ;  $p < 0,01$ ). Структура ФП: у 48 хворих діагностували постійну, у 12 – персистувальну, у 7 пацієнтів – пароксизмальну форму ФП. Усі хворі зіставні за віком та статтю.

Усім пацієнтам здійснили комплексне клінічне обстеження, враховуючи скарги, дані анамнезу, об'єктивні та додаткові (лабораторні, інструментальні) методи, за загальноприйнятими стандартами. Після виписки зі стаціонара за хворими здійснювали амбулаторний нагляд. Через рік у телефонному режимі оцінювали скарги, загальне самопочуття, наявність, кількість несприятливих серцево-судинних подій (ССП). Через 24 місяці або під час повторної госпіталізації пацієнтам виконували клініко-інструментальне, лабораторне обстеження, брали кров для імуноферментного аналізу. Через 60 місяців під час телефонного або особистого контакту здійснювали аналіз виживаності хворих.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо нормальності розподілу показників перевіряли за критерієм Шапіро–Вілка. У разі нормального розподілу вірогідність обчислювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Якщо розподіл показників відрізнявся від нормального, використовували непараме-

тричний U-критерій Манна–Вітні (Mann–Whitney U Test) для незалежних вибірок. Для аналізу категоріальних значень використовували  $\chi^2$  тест (з поправкою Єйтса для малої вибірки). Виживаність протягом п'ятирічного періоду спостереження оцінювали за допомогою методу множинних оцінок Каплана–Майєра з розрахунком Log-rank тесту Hazard Ratio (HR) – відношення ризиків – для математичного опрацювання первинного матеріалу. Дані наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ), медіана та 25, 75 перцентилі (Me [Q25; Q75]) залежно від розподілу показників (нормального або такого, що відрізняється від нормального), абсолютне значення та відсоток ( $n$  (%)). Розбіжності вважали статистично вірогідними, якщо  $p < 0,05$ .

## Результати

Аналіз поширеності суб'єктивних та об'єктивних симптомів ХСН зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння показав: у хворих із ФП важчий перебіг захворювання за шкалою оцінювання клінічного стану (ШОКС) і виразніша задишка за шкалою Борга (на 0,9 на 1,7 бала відповідно;  $p < 0,001$ ) (табл. 1). У цих хворих частіше виявляли ортопноє (на 16,6 %;  $\chi^2 = 7,9$ ;  $p < 0,01$ ), нічний кашель (на 27,9 %;  $\chi^2 = 17,6$ ;  $p < 0,001$ ), пароксизмальну нічну задишку (на 27,2 %;  $\chi^2 = 16,2$ ;  $p < 0,001$ ), низьку толерантність до фізичного навантаження (на 14,3 %;  $\chi^2 = 7,9$ ;  $p < 0,01$ ), слабкість і швидку втомлюваність (на 23,7 %;  $\chi^2 = 16,1$ ;  $p < 0,001$ ), серцебиття (на 72,9 %;  $\chi^2 = 104,5$ ;  $p < 0,001$ ), набряк гомілок (на 40,6 %;  $\chi^2 = 33,1$ ;  $p < 0,001$ ), швидке збільшення маси тіла понад 2 кг на тиждень (на 32,6 %;  $\chi^2 = 22,6$ ;  $p < 0,001$ ), набухання та пульсацію яремних вен (на 21,4 %;  $\chi^2 = 14,0$ ;  $p < 0,001$ ), патологічний III тон (ритм галопу; на 16,7 %;  $\chi^2 = 7,0$ ;  $p < 0,01$ ), перкуторне розширення меж серця (на 41,4 %;  $\chi^2 = 33,9$ ;  $p < 0,001$ ) та притуплення над легеньми (на 28,9 %;  $\chi^2 = 16,4$ ;  $p < 0,001$ ), вологі хрипи (на 24,3 %;  $\chi^2 = 11,9$ ;  $p < 0,001$ ), акцент II тону над легеневою артерією (на 33,9 %;  $\chi^2 = 23,1$ ;  $p < 0,001$ ), тахіпноє (на 25,9 %;  $\chi^2 = 14,2$ ;  $p < 0,001$ ), гепатомегалію (на 32,0 %;  $\chi^2 = 58,4$ ;  $p < 0,001$ ) та асцит (на 13,6 %;  $\chi^2 = 8,2$ ;  $p < 0,01$ ).

Для оцінювання наслідків ХСН зб. ФВ ЛШ у хворих із НМТ та ожирінням, враховуючи наявність супутньої ФП, дослідили поширеність несприятливих ССП, вплив порушення ритму на ризик їх виникнення. Констатуємо, що в разі супутньої ФП поширенішим було досягнення кумулятивної кінцевої точки (ККТ) (на 38,5 %;  $\chi^2 = 31,2$ ;  $p < 0,001$ ), настання серцево-судинної смерті (ССС) (на 30,7 %;  $\chi^2 = 20,5$ ;  $p < 0,001$ ) та випадків повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання (на 40,0 %;  $\chi^2 = 31,4$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Аналіз виживаності Каплана–Майєра показав: коморбідність ФП у хворих на ХСН зб. ФВ ЛШ із НМТ та ожирінням упродовж п'ятирічного періоду спостереження асоціювалася зі зростанням ризику ККТ (HR 2,7; 95 % ДІ 2,6–5,8;  $p < 0,001$ ), ССС (HR 3,4; 95 % ДІ 3,2–9,6;  $p < 0,001$ ) та повторної госпіталізації через декомпенсацію захворювання (HR 3,0; 95 % ДІ 2,9–7,0;  $p < 0,001$ ).

Дослідження показників виживаності при ХСН зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння, враховуючи форму ФП, виявило вищий ризик ККТ у хворих із постійною (HR 2,4;

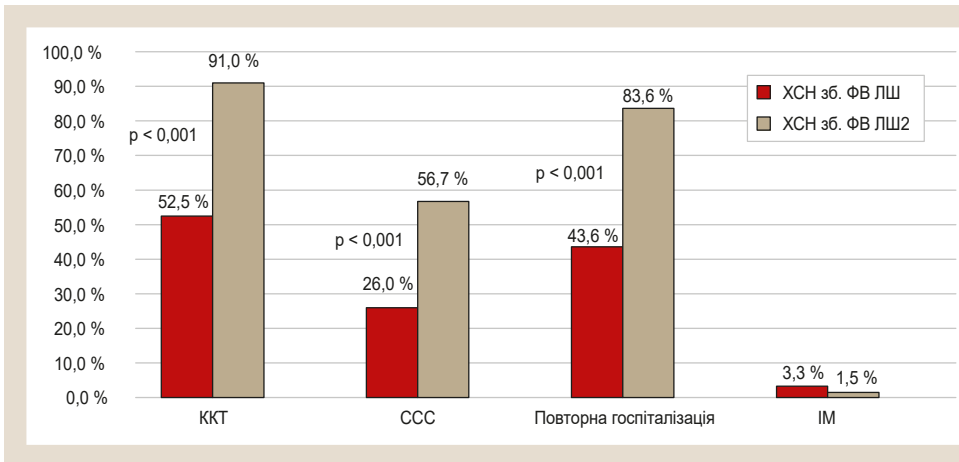


Рис. 1. Структура несприятливих ССП у хворих на ХСН зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння, враховуючи наявність ФП.

95 % ДІ 2,1–5,3;  $p < 0,001$ ) та персистувальною (HR 2,9; 95 % ДІ 2,4–16,4;  $p < 0,001$ ) формою порушення ритму. Ризик п'ятирічної смертності показав вірогідне зростання за постійної форми (HR 3,4; 95 % ДІ 3,4–11,0;  $p < 0,001$ ), повторної госпіталізації – внаслідок декомпенсації ХСН зб. ФВ ЛШ на тлі НМТ та ожиріння при постійній (HR 2,5; 95 % ДІ 2,2–6,1;  $p < 0,001$ ) та персистувальній (HR 3,4; 95 % ДІ 3,4–27,4;  $p < 0,001$ ) формі ФП.

## Обговорення

Встановили, що супутня ФП у хворих на ХСН зб. ФВ ЛШ із НМТ та ожирінням асоціюється з важчим перебігом захворювання за ШОКС (на 0,9 бала), задишкою за шкалою Борга (на 1,7 бала), вірогідним переважанням частоти ортопноє (на 16,6 %;  $p < 0,01$ ), нічного кашлю (на 27,9 %;  $p < 0,001$ ), серцевої астми (на 27,2 %;  $p < 0,001$ ), низької толерантності до фізичного навантаження (на 14,3 %;  $p < 0,01$ ), слабкості та швидкої втомлюваності (на 23,7 %;  $p < 0,001$ ), серцебиття (на 72,9 %;  $p < 0,001$ ), набряку гомілок (на 40,6 %;  $p < 0,001$ ), швидкого збільшення маси тіла (на 32,6 %;  $p < 0,001$ ), набухання та пульсації яремних вен (на 21,4 %;  $p < 0,001$ ), патологічного III тону (на 16,7 %;  $p < 0,01$ ), перкуторного розширення меж серця (на 41,4 %;  $p < 0,001$ ) та тріпотіння над легенями (на 28,9 %;  $p < 0,001$ ), вологих хрипів (на 24,3 %;  $p < 0,001$ ), акценту II тону над легеневою артерією (на 33,9 %;  $p < 0,001$ ), тахіпноє (на 25,9 %;  $p < 0,001$ ), гепатомегалії (на 32,0 %;  $p < 0,001$ ) та асцити (на 13,6 %;  $p < 0,01$ ).

Результати дослідження відповідають даним інших дослідників, які спостерігали важчий клінічний перебіг ХСН у разі коморбідності з ФП [10,11,15], зокрема в поєднанні з супутніми НМТ та абдомінальним ожирінням [6,13].

Оцінювання протягом п'ятирічного періоду поширеності несприятливих ССП при ХСН зб. ФВ ЛШ із НМТ та ожирінням засвідчило у хворих із супутньою ФП частіше настання ККТ (на 38,5 %;  $p < 0,001$ ), ССС (на 30,7 %;  $p < 0,001$ ) та повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання (на 40,0 %;  $p < 0,001$ ). Доведено, що така коморбідність асоціювалася з вірогідним зростанням ризику досягнення ККТ (у 2,7 раза), п'ятирічної смертності (у 3,4 раза) та повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання (втричі) ( $p < 0,001$ ).

Це відповідає результатам попередніх досліджень: у хворих на ХСН за умов коморбідності з ФП встановлено збільшення ризику настання ККТ, серцево-судинної смерті та декомпенсації захворювання, що зумовило необхідність повторної госпіталізації [8,16,17].

Дослідження впливу різних форм ФП на перебіг ХСН зб. ФВ ЛШ із НМТ та ожирінням дало підстави констатувати збільшення ризику ККТ і повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання у хворих із постійною (у 2,4 та 2,5 раза відповідно) та персистувальною (у 2,9 та 3,4 раза відповідно) аритмією ( $p < 0,001$ ).

Ризик п'ятирічної смертності зростав у пацієнтів із постійною формою ФП (у 3,4 раза,  $p < 0,001$ ), але малий обсяг вибірки хворих із персистувальною та пароксизмальною ФП, незважаючи на високу вірогідність відмінностей, зумовлює необхідність дотримання обережності під час трактування показників виживаності та є предметом наступних досліджень.

## Висновки

Коморбідність ФП у хворих із НМТ та ожирінням асоціюється з важчим клінічним перебігом ХСН зб. ФВ ЛШ і гіршими п'ятирічними наслідками.

**Перспективи подальших наукових досліджень** полягають в оцінюванні клінічного перебігу та наслідків ХСН зб. ФВ ЛШ із супутньою ФП у хворих із НМТ та ожирінням, враховуючи спектри ФВ ЛШ (помірно зниженої та нормальної).

## Фінансування

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.07.2021

**Відомості про авторів:**

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

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

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

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

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

**Information about authors:**

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

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

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

**Сведения об авторах:**

Бидзіля П. П., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

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

**Список літератури**

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks et al. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. Issue 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. Додаток 1. С. 1-66.
- Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel et al. *European Journal of Heart Failure*. 2017. Vol. 19. Issue 12. P. 1574-1585. <https://doi.org/10.1002/ehf.813>
- Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / B. Zafir et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 48. P. 4277-4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>
- Fenger-Grøn M., Vinter N., Frost L. Body mass and atrial fibrillation risk: Status of the epidemiology concerning the influence of fat versus lean body mass. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020. Vol. 30. Issue 4. P. 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.009>
- Li Z., Zhao H., Wang J. Metabolism and Chronic Inflammation: The Links Between Chronic Heart Failure and Comorbidities. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 650278. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650278>
- Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Disease and Preserved Systolic Function: Current Options for Risk Stratification / L. Pannone et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10. Issue 9. P. 1823. <https://doi.org/10.3390/jcm10091823>
- Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis / C. Ma et al. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020. Vol. 53. Issue 7. P. e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- Kim I. C. Atrial Fibrillation and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Two Chronic Troublemakers. *Heart Failure Clinics*. 2021. Vol. 17. Issue 3. P. 377-386. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.03.001>
- The common characteristics and mutual effects of heart failure and atrial fibrillation: initiation, progression, and outcome of the two aging-related heart diseases / Y. Pan et al. *Heart Failure Reviews*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10095-9>
- Atrial fibrillation and risk of incident heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / C. D. Nicoli et al. *Heart*. 2021. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319122>
- Correction to: Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation in Morbidly Obese Patients Following Bariatric Surgery Compared With a Nonobese Cohort. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020. Vol. 13. Issue 2. P. e000047. <https://doi.org/10.1161/HAEE.0000000000000047>
- The effect of controlling the heart rate on the heart failure index and on heart function in heart failure patients with atrial fibrillation / H. Tian, Y. Li, J. Zhang, C. Cheng. *American Journal of Translational Research*. 2021. Vol. 13. Issue 4. P. 3487-3493.
- Sex-Specific Prevalence, Incidence, and Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Heart Failure / M. I. Barillas-Lara et al. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.021>
- Incidence and predictors of hospitalization in patients with atrial fibrillation: results from the Chinese atrial fibrillation registry study / Z. Dong et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021. Vol. 21. Issue 1. P. 146. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01951-5>
- Paolillo S., Scardovi A. B., Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020. Vol. 27. Issue 2. Suppl. P. 27-34. <https://doi.org/10.1177/2047487320960288>



**References**

- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychov, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diagnostyky ta likuvannya khronichnoi seritsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Crespo-Leiro, M. G., Harjola, V. P., Parissis, J., Laroche, C., Piepoli, M. F., Fonseca, C., Mebazaa, A., Lund, L., Ambrosio, G. A., Coats, A. J., Ferrari, R., Ruschitzka, F., Maggioni, A. P., & Filippatos, G. (2017). Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*, 19(12), 1574-1585. <https://doi.org/10.1002/ehf.813>
- Zafir, B., Lund, L. H., Laroche, C., Ruschitzka, F., Crespo-Leiro, M. G., Coats, A., Anker, S. D., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Maggioni, A. P., De Mora Martin, M., Polonski, L., Silva-Cardoso, J., Amir, O., & ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. (2018). Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Heart Journal*, 39(48), 4277-4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>

- [6] Fenger-Grøn, M., Vinter, N., & Frost, L. (2020). Body mass and atrial fibrillation risk: Status of the epidemiology concerning the influence of fat versus lean body mass. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(4), 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.009>
- [7] Li, Z., Zhao, H., & Wang, J. (2021). Metabolism and Chronic Inflammation: The Links Between Chronic Heart Failure and Comorbidities. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, Article 650278. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650278>
- [8] Pannone, L., Falasconi, G., Cianfanelli, L., Baldetti, L., Moroni, F., Spoladore, R., & Vergara, P. (2021). Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Disease and Preserved Systolic Function: Current Options for Risk Stratification. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), Article 1823. <https://doi.org/10.3390/jcm10091823>
- [9] Ma, C., Luo, H., Fan, L., Liu, X., & Gao, C. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(7), Article e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- [10] Kim, I. C. (2021). Atrial Fibrillation and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Two Chronic Troublemakers. *Heart Failure Clinics*, 17(3), 377-386. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.03.001>
- [11] Pan, Y., Xu, L., Yang, X., Chen, M., & Gao, Y. (2021). The common characteristics and mutual effects of heart failure and atrial fibrillation: initiation, progression, and outcome of the two aging-related heart diseases. *Heart Failure Reviews*. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10095-9>
- [12] Nicoli, C. D., O'Neal, W. T., Levitan, E. B., Singleton, M. J., Judd, S. E., Howard, G., Safford, M. M., & Soliman, E. Z. (2021). Atrial fibrillation and risk of incident heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319122>
- [13] (2020). Correction to: Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation in Morbidly Obese Patients Following Bariatric Surgery Compared With a Non-obese Cohort. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 13(2), Article e000047. <https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000047>
- [14] Tian, H., Li, Y., Zhang, J., & Cheng, C. (2021). The effect of controlling the heart rate on the heart failure index and on heart function in heart failure patients with atrial fibrillation. *American Journal of Translational Research*, 13(4), 3487-3493.
- [15] Barillas-Lara, M. I., Monahan, K., Helm, R. H., Vasan, R. S., Schou, M., Køber, L., Gislason, G., Torp-Pedersen, C., & Andersson, C. (2021). Sex-Specific Prevalence, Incidence, and Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Heart Failure. *JACC: Clinical Electrophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.021>
- [16] Dong, Z., Du, X., Lu, S., Jiang, C., Xia, S., He, L., Su, X., Jia, Z., Long, D., Sang, C., Tang, R., Liu, N., Bai, R., Yu, R., Dong, J., & Ma, C. (2021). Incidence and predictors of hospitalization in patients with atrial fibrillation: results from the Chinese atrial fibrillation registry study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), Article 146. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01951-5>
- [17] Paolillo, S., Scardovi, A. B., & Campodonico, J. (2020). Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(2 Suppl.), 27-34. <https://doi.org/10.1177/2047487320960288>



## Моделювання ендотеліозалежної вазодилатації в осіб чоловічої статі молодого віку на основі параметрів компонентів маси тіла

О. П. Кентеш <sup>\*B,C,D,F</sup>, М. І. Немеш <sup>B,C</sup>, О. С. Паламарчук <sup>B,C</sup>,  
Ю. М. Савка <sup>C,E</sup>, Я. І. Сливка <sup>C</sup>, В. П. Фекета <sup>A</sup>

ДВНЗ «Ужгородський національний 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:**  
ендотеліальна дисфункція, компонентний склад маси тіла, ендотеліозалежна вазодилатація, молодий вік, ожиріння, кореляційно-регресійний аналіз.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 784-790

\*E-mail:  
oksanakentesh@gmail.com

**Мета роботи** – аналіз результатів ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії в осіб із різним вмістом компонентів маси тіла та розробити моделі прогнозування реакції ендотеліозалежної вазодилатації на основі параметрів компонентів маси тіла.

**Матеріали та методи.** Обстежили 31 чоловіка молодого віку, котрих поділили на три групи залежно від вмісту загального жиру в організмі: 16 (51,6 %) осіб – I група, 11 (35,5 %) – II, 4 особи (12,9 %) – III група. Такі параметри, як індекс маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>), відсотковий вміст загального жиру (ВЗЖ, %), вміст вісцерального жиру (ВВЖ, од.) та вміст безжирової маси (ВБМ, %) визначали за допомогою біоімпедансного аналізатора TANITA BC-601.

Ендотеліальну регуляцію оцінювали на основі активності судиннорухового розширення плечової артерії до та після оклюзійної проби за допомогою чотириканального реографа РеоКом (ХАІ-МЕДИКА).

**Результати.** На підставі результатів оклюзійної проби розрізняли три типи ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД). У 62,50 % чоловіків I групи визначили нормоергічну реакцію плечової артерії, 31,25 % мали гіперергічну, 6,25 % – гіпоергічну реакцію. У 45,4 % осіб II групи виявили нормоергічний тип післяоклюзійної реакції, у 36,4 % – гіперергічний, у 18,2 % – гіпоергічний тип. У 75 % осіб III групи встановили гіперергічний тип ЕЗВД, у 25 % – нормоергічний, гіпоергічний тип реакції не виявили.

Для з'ясування вазорегулювальної функції ендотелію на основі кореляційно-регресійного аналізу побудували моделі, коефіцієнт детермінації R<sup>2</sup> становив 0,277 (ІМТ), 0,126 (ВЗЖ), 0,189 (ВВЖ) та 0,146 (ВБМ). Моделі мали такий вигляд: між ЕЗВД та ІМТ –  $y = -4,5297 + 0,865x$ , ВЗЖ –  $y = 10,7389 + 0,4x$ ; ВВЖ –  $y = 13,8119 + 1,0041x$ ; ВБМ –  $y = 52,7904 - 0,4464x$ . Між ними встановили статистично значущі кореляційні зв'язки від  $r = +0,335$  до  $r = +0,526$ .

**Висновки.** Результати показали, що функціональний стан ендотелію та його активність залежать від вмісту компонентів маси тіла в організмі.

**Key words:**  
endothelial dysfunction, body composition, vasodilation, young adult, obesity, correlation study, regression analysis.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (6), 784-790

### Simulation of endothelium-dependent vasodilation in young male persons based on the parameters of body weight components

O. P. Kentesh, M. I. Nemesh, O. S. Palamarchuk, Yu. M. Savka, Ya. I. Slyvka, V. P. Feketa

**The aim of the work.** To analyze the results of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in persons with different content of body weight components and to develop models for predicting the response of endothelium-dependent vasodilation based on the parameters of body weight components.

**Materials and methods.** In total, 31 young men were examined and divided into three groups depending on the total body fat value: 16 people (51.6 %) – group I, 11 people (35.5 %) – group II and 4 people (12.9 %) – group III. Determination of such parameters as body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), the percentage of total fat (TFP, %), the visceral fat content (VFC, units) and the content of free-fat mass (FFM, %) was performed using a bioimpedance analyzer TANITA BC-601.

Endothelial regulation was assessed on the basis of vasomotor dilation of the brachial artery activity before and after the occlusion test using a four-channel rheograph ReoCom (XAI-MEDICA).

**Results.** During the occlusion test, three types of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) were identified in individuals examined. 62.50 % of men in group I had a normoergic reaction of the brachial artery, 31.25 % had a hyperergic and 6.25 % had a hypoergic reaction. Among group II persons, a normoergic type of post-occlusive reaction was in 45.4 %, hyperergic – in 36.4 %, and hypoergic type – in 18.2 %. Regarding group III, 75 % of individuals had the hyperergic type of endothelium-dependent vasodilation, 25 % had the normoergic type, and no hypoergic type of reaction was observed at all.

To determine the endothelial vasoregulatory function on the basis of correlation-regression analysis, models were constructed with coefficients of determination R<sup>2</sup> of 0.277 (BMI), 0.126 (TFP), 0.189 (VFC) and 0.146 (FFM). The models themselves had the following form: between EDVD and BMI –  $y = -4.5297 + 0.865x$ ; TFP –  $y = 10.7389 + 0.4x$ ; VFC –  $y = 13.8119 + 1.0041x$ ; FFM –  $y = 52.7904 - 0.4464x$ . In addition, statistically significant correlations were found between them – from  $r = +0.335$  to  $r = +0.526$ .

**Conclusions.** The data obtained allow us to note that the functional state of the endothelium and its activity depends on the content of body weight components in the organism.

## Моделирование эндотелийзависимой вазодилатации у лиц мужского пола молодого возраста на основе параметров компонентов массы тела

О. П. Кентеш, М. И. Немеш, О. С. Паламарчук, Ю. М. Савка, Я. И. Сливка, В. П. Фекета

**Цель работы** – анализ результатов эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у лиц с различным содержанием компонентов массы тела и разработать модели прогнозирования реакции эндотелийзависимой вазодилатации на основе параметров компонентов массы тела.

**Материалы и методы.** Обследовали 31 мужчину молодого возраста, которых поделили на три группы в зависимости от содержания общего жира в организме: 16 (51,6 %) человек – I группа, 11 (35,5 %) – II, 4 (12,9 %) – III группа. Такие параметры, как индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), содержание общего жира (СОЖ, %), содержание висцерального жира (СВЖ, ед.) и содержание безжировой массы (СБМ, %) определяли с помощью биоимпедансного анализатора TANITA BC-601.

Эндотелиальную регуляцию оценивали на основе активности сосудодвигательного расширения плечевой артерии до и после окклюзионной пробы с помощью четырехканального реографа РеоКом (ХАИ-МЕДИКА).

**Результаты.** В результате проведения окклюзионной пробы выделили три типа эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). У 62,50 % мужчин I группы установлена нормоэргическая реакция плечевой артерии, 31,25 % – гиперэргическая, 6,25 % – гипозэргическая реакция. У 45,4 % обследованных II группы отмечен нормоэргический тип постокклюзионной реакции, 36,4 % – гиперэргический, 18,2 % – гипозэргический тип. В III группе у 75 % обследованных установлен гиперэргический тип ЭЗВД, у 25 % – нормоэргический, гипозэргический тип реакции не отмечен.

Для выяснения вазорегулирующей функции эндотелия на основе корреляционно-регрессионного анализа построены модели, коэффициент детерминации R<sup>2</sup> составлял 0,277 (ИМТ), 0,126 (СОЖ), 0,189 (СВЖ) и 0,146 (СБМ). Модели имели следующий вид: между ЭЗВД и ИМТ –  $y = -4,5297 + 0,865x$ ; СОЖ –  $y = 10,7389 + 0,4x$ ; СВЖ –  $y = 13,8119 + 1,0041x$ ; СБМ –  $y = 52,7904 - 0,4464x$ . Между ними установлены статистически значимые корреляционные связи от  $r = +0,335$  до  $r = +0,526$ .

**Выводы.** Результаты показали, что функциональное состояние эндотелия и его активность зависят от содержания компонентов массы тела в организме.

### Ключевые слова:

эндотелиальная дисфункция, компонентный состав массы тела, эндотелийзависимая вазодилатация, молодой возраст, ожирение, корреляционно-регрессионный анализ.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 784-790

За висновками міжнародного дослідження Глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease) за 2019 рік, питома вага захворювань серцево-судинної системи залишається основною причиною смертності й визначальним фактором інвалідизації в усьому світі [1]. У численних дослідженнях наголошено, що неправильний спосіб життя – основа для появи кардіометаболічних факторів ризику, як-от ожиріння, дисліпідемія, гіпертензія та інсулінорезистентність, що спричиняють і пришвидшують розвиток кардіальної патології [2].

Оскільки для сучасного суспільства властиве нерациональне харчування, малорухливий спосіб життя, постійне психоємційне перевантаження, то невпинно зростає кількість осіб із надмірною вагою та ожирінням [3]. Небажані наслідки для організму при ожирінні пов'язані з метаболічно-гормональною пертурбацією внаслідок зміни секреції та експресії жировою тканиною біологічно активних пептидів (адипокінів), які мають локальний і центральний впливи [4,5]. Один із наслідків – ліпотоксичність, тобто накопичення реактивних форм ліпідів у нежировій тканині, що викликає появу орган-специфічних реакцій, котрі виявляються як клітинна дисрегуляція та погіршення функціонального потенціалу тканин [6].

Прогресування ожиріння супроводжується також хронічним запаленням у жировій тканині, що змінює синтез, спрочиняє зростання секреції прозапальних факторів – гострофазових білків і запальних цитокінів, котрі є однією з причин розвитку оксидативного стресу з накопиченням вільних радикалів, патофізіологічного механізму формування хронічного системного запалення в осіб із надлишковим умістом жиру в організмі.

Отже, ожиріння, для якого характерна дисфункція жирової тканини, – основа формування багатьох патологічних станів і порушень функцій майже всіх органів.

Його наслідки вважають значущими для розвитку ендотеліальної дисфункції, що може бути визначена як неадекватне (збільшене або знижене) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин [7,8]. Наслідки ендотеліальної дисфункції прямо співвідносяться з патофізіологією атеросклерозу, зростанням жорсткості артерій, зміною реактивності судин і зрушеннями гемостатичного/фібринолітичного балансів, що є незалежними предикторами кардіоваскулярних патологій.

Наведені аргументи зумовлюють невпинний пошук факторів, які провокують появу ендотеліальної дисфункції для їхнього усунення. Однак у кейсах сьогодення відсутні чіткі дані щодо впливу компонентів маси тіла: вмісту загального жиру (ВЗЖ), вмісту висцерального жиру (ВВЖ) і вмісту безжирових мас (ВБМ) – на функціональний стан ендотелію та можливе формування ендотеліальної дисфункції при відхиленні їхніх референтних значень.

У рутинній медичній практиці все більшої популярності набуває імпедансометрія (порівняно з каліперометрією, номограмами, таблицями, формулами та іншими методами для визначення компонентного складу тіла), оскільки цей метод забезпечує оперативність та об'єктивність оцінювання широкого спектра морфологічних і фізіологічних параметрів організму [9,10]. Завдяки біоімпедансному аналізу складу тіла стає можливим контроль стану ліпідного, білкового й водного обмінів, що є запорукою фізіологічної гармонії організму.

### Мета роботи

Аналіз результатів ендотеліязалежної вазодилататії плечової артерії в осіб із різним вмістом компонентів маси тіла та розробити моделі прогнозування реакції ендотеліязалежної вазодилататії на основі параметрів компонентів маси тіла.

## Матеріали і методи дослідження

Для оцінювання функціонального стану ендотелію судин в осіб із різним співвідношенням компонентів маси тіла та з'ясування їхнього впливу на його стан обстежили 31 особу чоловічої статі. Вік учасників експерименту – 18–24 роки (середній вік становив  $22,00 \pm 2,46$  року), всі обстежені – європеоїдної раси. У вибірку не включали курців, осіб із недостатньою масою тіла, з будь-якою гострою на час здійснення експерименту, хронічною чи в анамнезі соматичною патологією, а також віком менше ніж 18 років та старше за 44 роки. Отже, контингент дослідження – практично здорові молоді особи. Поділ осіб на групи здійснили залежно від значення вмісту загального жиру в організмі. В результаті сформували 3 групи: I – 16 (51,6 %) осіб, в яких ВЗЖ становив 18,0–18,9 %; II – 11 (35,5 %) осіб із ВЗЖ 19,0–24,9 %; III – 4 (12,9 %) особи із ВЗЖ 25,0 % і більше.

Дослідження здійснили на базі кафедри фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2 ДВНЗ «Ужгородський національний університет» із дотриманням основних положень «Правил етичних принципів здійснення наукових медичних досліджень за участю людини», що затверджені Гельсінською декларацією [11, 12]. Перед дослідженням учасників проінформували про методи вимірювання компонентів маси тіла й оцінювання стану ендотелію судин; вони підписали інформовану добровільну згоду на участь.

Стан і функціональні можливості ендотелію оцінювали на підставі аналізу ендотеліюзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА), яку визначали шляхом проведення оклюзійної проби з реактивною гіперемією (РГ) («золотий стандарт») [13]. Вимірювання потокозалежної вазодилатації (ПЗВД) плечової артерії здійснювали за допомогою чотириканального реографа «РеоКом» (ХАІ-МЕДИКА) за методикою D. Celermajer. Обстеження за допомогою цього апарату передбачає використання виносних блоків RVG1 і RVG2, накладання на кожне передпліччя трьох стрічкових електродів. Для створення оклюзії необхідне накладання манжетки на праве плече, в ній створюється тиск на 30 мм рт. ст. більший від систолічного тиску конкретного обстеженого. Загальна тривалість проби – 13 хвилин зі створенням оклюзії в часовому інтервалі 150–450 секунд.

Збільшення внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії на 10–20 % від вихідного значення оцінювали як нормоергічний тип реакції, на 20–40 % – гіперергічний, відсутність реакції або збільшення діаметра до 10 % – гіпоергічний тип, а зменшення діаметра артерії – парадоксальний тип реакції [13].

Для діагностики структури тіла використовували ваги-аналізатори TANITA BC-601 (Японія), механізм роботи яких ґрунтується на методиці біоімпедансного аналізу, тобто вимірювання біоелектричного опору різних тканин організму при проходженні через тіло безпечного електричного струму з наступним комп'ютерним опрацюванням. За допомогою пристрою визначали індекс маси тіла (ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), ВЗЖ (%), ВВЖ (%), ВБМ (кг). Для зручності вміст безжирової маси з одиниць вимірювання кілограми конвертували у відсотки. Обстеження починалося з внесення інформації в комірку для вводу даних: вік, зріст, фізична підготовка, стать.

Потім обстежений ставав босоніж на платформу, в яку вмонтовано 4 електроди, щоб стопи не торкалися одна одної, та одночасно мав тримати витягнутими руками ручки ваги-аналізаторів, у яких також розміщено 4 електроди. Тривалість пропускання електричних сигналів через тканини організму – 10 секунд, після чого на екрані з'являлися результати визначення параметрів.

Значення ВЗЖ від 8,0 % до 18,9 %, ВВЖ від 1 до 4 од., ВБМ – від 70 % до 80 % оцінювали як належні для цієї вікової групи. ВЗЖ 19,0–24,9 % і ВВЖ 5–8 од. трактували як надмірний уміст жиру, показники ВЗЖ більше ніж 25 % і ВВЖ 9 і більше одиниць – як ожиріння. Якщо значення ВБМ становило понад 80 %, говорили про хороший розвиток скелетної мускулатури та постійне фізичне тренування, а менше ніж 70 % – про недостатність м'язової маси. Межі значень ІМТ відомі: 18,5–25,0  $\text{кг}/\text{м}^2$  – норма, менше ніж 18,5  $\text{кг}/\text{м}^2$  – дефіцит маси тіла, 25–30  $\text{кг}/\text{м}^2$  – надмірна вага, понад 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  – ожиріння.

Аналіз результатів здійснювали за допомогою програми для статистичного опрацювання даних Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., USA, ліцензійний № STA999K347156-W). Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою W-критерію Шапіро–Вілка. Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені як оцінки вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квартилі [Q1–Q3]. Статистичну значущість відмінностей середніх величин у групах оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу (Analysis of Variance, ANOVA). З-поміж непараметричних методів використовували критерій Краскела–Волліса, який є узагальненням U-критерію Манна–Вітні. Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

За допомогою кореляційно-регресійного аналізу побудували математичні моделі – рівняння регресії для з'ясування зв'язків, оцінювання вираженості та ступеня щільності між потокозалежною вазодилатацією та компонентами маси тіла (ІМТ, ВЗЖ, ВВЖ, ВБМ). Шляхом статистичного аналізу встановили коефіцієнти кореляції (r), коефіцієнти детермінації ( $R^2$ ), значення критеріїв Фішера (F), а також кількість ступенів вільності критеріїв Фішера та Стьюдента. На адекватність моделі перевіряли за допомогою критерію Фішера. Для перевірки значущості коефіцієнтів рівняння регресії  $b_0$  і  $b_1$  використовували встановлені значення критерію Стьюдента для кожного коефіцієнта та знаходили критичні значення критерію Стьюдента з рівнем значущості  $\alpha = 0,05$ . Висновок про близькість зв'язку між ознаками робили, ґрунтуючись на значенні коефіцієнта кореляції: якщо  $0,9 < |r_{xy}| < 1$ , то зв'язок щільний; якщо  $0,6 < |r_{xy}| < 0,9$  – достатній; якщо  $0,3 < |r_{xy}| < 0,6$  – слабкий; якщо  $0 < |r_{xy}| < 0,3$ , то зв'язку немає.

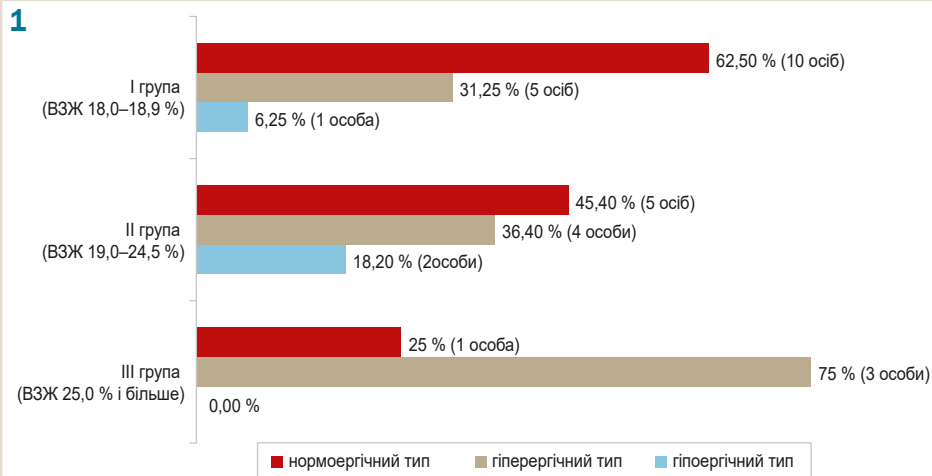
## Результати

Поділ осіб на групи дав змогу встановити вірогідну різницю між умістом кожного з компонентів маси тіла та з'ясувати тип реакції плечової артерії на оклюзійну пробу з «реактивною гіперемією».

Зіставляючи середнє збільшення діаметра плечової артерії у відповідь на оклюзію, не виявили вірогідну різницю між групами. Втім тип реакції плечової арте-

**Таблиця 1.** Поділ осіб чоловічої статі молодого віку на групи, враховуючи значення вмісту загального жиру в організмі

Показники	I група (n = 16)	II група (n = 11)	III група (n = 4)	Статистична значущість відмінності
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,681 ± 3,374	27,491 ± 2,599	31,725 ± 2,229	p < 0,001
ВЗЖ, %	13,900 ± 3,378	20,536 ± 1,513	29,050 ± 3,272	p < 0,001
ВВЖ, од.	2,188 ± 1,167	5,091 ± 1,136	9,750 ± 2,630	p < 0,001
ВБМ, %	82,001 ± 3,147	75,743 ± 1,568	67,275 ± 3,189	p < 0,001
ЕЗВД, %	17,025 ± 6,033	17,755 ± 7,703	22,850 ± 5,442	p = 0,301



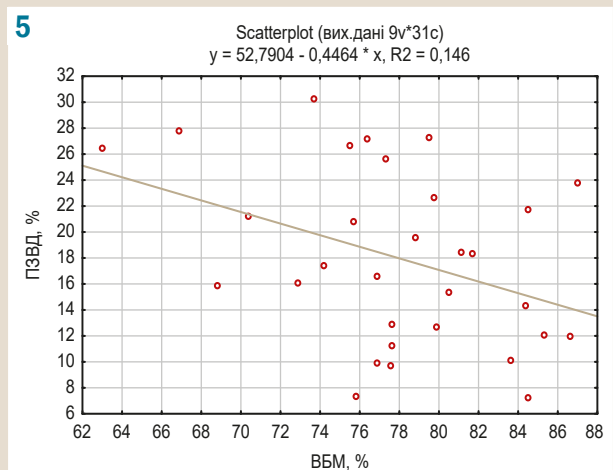
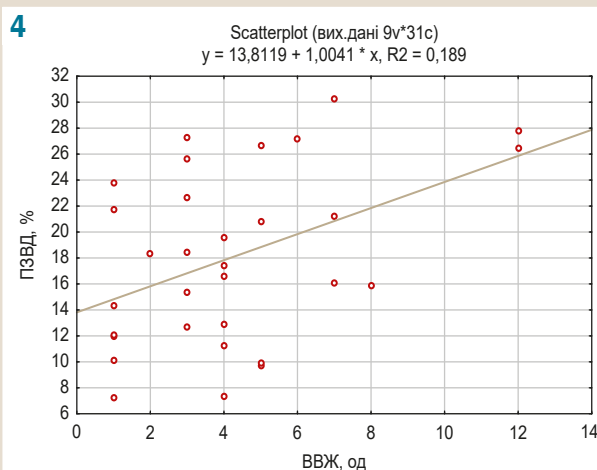
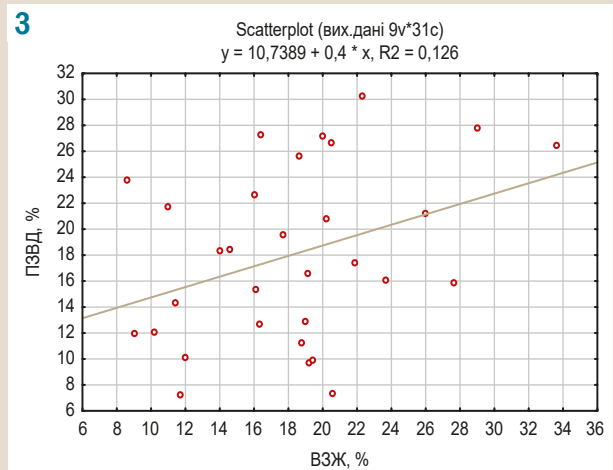
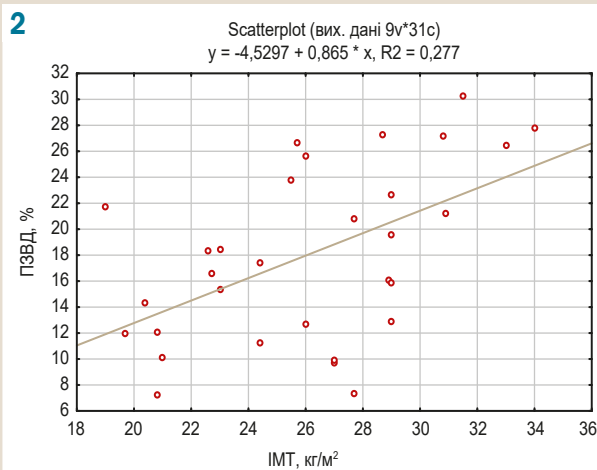
**Рис. 1.** Типи післяоклюзійної реакції плечової артерії у групах осіб із різним умістом загального жиру в організмі.

**Рис. 2.** Залежність між реакцією потокозалежної вазодилатації та значенням індексу маси тіла.

**Рис. 3.** Залежність між реакцією потокозалежної вазодилатації та вмістом загального жиру в організмі.

**Рис. 4.** Залежність між реакцією потокозалежної вазодилатації та вмістом вісцерального жиру в організмі.

**Рис. 5.** Залежність між реакцією потокозалежної вазодилатації та вмістом безжирових мас в організмі.



рії на оклюзію мав певні відмінності. Так, однакова післяоклюзійна реакція зафіксована в I та II групах: приріст діаметра плечової артерії на  $17,025 \pm 6,033$  % у I групі, на  $17,755 \pm 7,703$  % у II групі; це вказує на нормоергічний тип реакції. У III групі зареєстровано збільшення діаметра на  $22,850 \pm 5,442$  %, що свідчить про гіперергічний тип.

Після з'ясування типу реакції загалом у групах здійснили детальний аналіз збільшення діаметра плечової артерії на ішемічну компресію в кожній особі, яка ввійшла у вибірку (рис. 1). Серед чоловіків, які ввійшли у I групу, в 10 (62,50 %) зафіксували нормоергічний тип реакції плечової артерії, у 5 (31,25 %) – гіперергічний, у 1 (6,25 %) – гіпоергічний тип. У II групі, де вміст жиру відповідав «сірій зоні», нормоергічну реакцію плечової артерії мали 5 (45,4 %) осіб, гіперергічну – 4 (36,4 %), гіпоергічну – 2 (18,2 %) чоловіки. У III групі 3 (75 %) обстежених мали гіперергічний тип реакції, 1 (25 %) – нормоергічний.

Далі здійснили кореляційно-регресійний аналіз для з'ясування залежності ЕЗВД від компонентів маси тіла, а також оцінювання ступеня щільності встановлених між ними зв'язків.

Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність прямого зв'язку між реакцією ПЗВД і значенням ІМТ (рис. 2). Коефіцієнт кореляції між цими показниками виявився статистично значущим, однак вказує на слабкий зв'язок ( $r = +0,526$ ). Побудована регресійна модель мала такий вигляд:  $y = -4,5297 + 0,865x$ ; для перевірки значущості коефіцієнтів  $b_0$  і  $b_1$  використовували встановлені значення критерію Стьюдента для кожного коефіцієнта ( $t_{\text{спост.}}(b_0) = -0,662$ ,  $t_{\text{спост.}}(b_1) = 3,33$ ), а також розраховували критичне значення критерію Стьюдента з рівнем значущості  $\alpha = 0,05$  ( $t(29) = 2,04$ ). Оскільки встановлені значення критерію Стьюдента для кожного коефіцієнта були меншими за критичне значення, коефіцієнти  $b_0$  і  $b_1$  не вважали статистично значущими. На адекватність модель перевіряли за допомогою критерію Фішера. Так, значення критерію Фішера  $F_{\text{спост.}} = (F(1,29)) = 11,12$  більше за критичне значення  $F(1,29) = 4,183$ , а отже лінійна модель адекватна. Коефіцієнт детермінації ( $R^2 = 0,277$ ) показує, що 27,7 % варіацій ПЗВД зумовлені значенням ІМТ, а інші 72,3 % варіації ПЗВД залежать від варіацій факторів, що не включені в регресійну модель.

Також за допомогою цього аналізу моделювали залежність між зміною внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії та ВЗЖ в організмі. Залежність між цією парою показників показує прямий лінійний зв'язок (рис. 3).

Коефіцієнт кореляції ( $r = +0,355$ ) та оцінка адекватності лінійної регресійної моделі  $y = 10,7389 + 0,4x$  (значення F-критерію Фішера становило  $F_{\text{спост.}} = (F(1,29)) = 4,188$ , а його критичне значення – з рівнем значущості  $\alpha = 0,05$   $F = 4,183$ ) показують недостатній рівень кореляції між цією парою показників. Коефіцієнт детермінації ( $R^2 = 0,126$ ) показує, що варіація ПЗВД тільки на 12,6 % зумовлена ВЗЖ в організмі. Коефіцієнт залишкової детермінації (1,000–0,126) свідчить, що ПЗВД на 87,4 % залежить від інших чинників. Коефіцієнти рівняння  $b_0 = 10,7389$ ,  $b_1 = 0,4$  оцінені як статистично значущі, тому що встановлені значення критерію Стьюдента для кожного коефіцієнта  $t_{\text{спост.}}(b_0) = 2,872$  і  $t_{\text{спост.}}(b_1) = 2,046$

були більшими за критичне значення ( $t(29) = 2,045$ ). При цьому збільшення в організмі загального жиру на 1 % призведе до зростання внутрішньопросвітнього діаметра на 0,4 %.

За допомогою кореляційно-регресійного аналізу вдалося встановити кореляційну залежність між реакцією ПЗВД плечової артерії та значенням ВВЖ в організмі. Графічне зображення за допомогою кореляційного поля підтверджує наявність прямої лінійної залежності між цими показниками, однак коефіцієнт кореляції ( $r = 0,434$ ) вказує на слабкий зв'язок (рис. 4). Побудована модель мала вигляд  $y = 13,8119 + 1,0041x$ . Модель адекватна, оскільки значення критерію Фішера  $F_{\text{спост.}} = (F(1,29)) = 6,719$  є більшим за критичне значення з рівнем значущості  $\alpha = 0,05$   $F(1,29) = 4,183$ . Розглянувши результати цієї моделі, можна стверджувати, що збільшення ВВЖ в організмі на 1 од. спричинить приріст діаметра плечової артерії на 1,0041 %. Коефіцієнт детермінації цієї моделі становив  $R^2 = 0,189$ ; це означає, що на 18,9 % реакція ПЗВД залежить від зміни ВЗЖ, а  $(1-R^2) = 0,811$ , тобто на 81,1 % – від інших факторів.

Аналогічно побудували модель для ПЗВД і ВБМ. Оскільки регресійна залежність між активністю судинорухового розширення плечової артерії на ішемічну компресію та вмістом безжирових мас в організмі мала вигляд  $y = 52,7904 - 0,4464x$ , то можна стверджувати, що в цьому випадку залежність між факторами є обернено пропорційною, тобто має зворотний зв'язок (рис. 5). Аналізуючи параметри рівняння регресії, можна зробити висновок: при збільшенні ВБМ в організмі на 1 % внутрішньопросвітний діаметр плечової артерії зменшиться на 0,446 %, а якщо значення ВБМ дорівнюватимуть 0, то значення діаметра плечової артерії становитиме 52,7904. Оскільки  $F_{\text{спост.}} > F_{1,29}(F_{\text{спост.}} = 4,903$ ;  $F_{1,29}(0,05) = 4,183$ ), то побудовану регресійну модель вважали адекватною з імовірністю 0,95. Для перевірки значущості коефіцієнтів  $b_0$  і  $b_1$  розраховували значення критерію Стьюдента для кожного коефіцієнта та його критичне значення з рівнем вірогідності  $\alpha = 0,05$ ; оскільки значення ( $t_{\text{спост.}}(b_0) = 3,353$ ;  $t_{\text{спост.}}(b_1) = -2,214$ ) більші за  $t_{29}(0,05) = 2,045$ , то обчислені значення  $b_0$  і  $b_1$  є статистично значущими. Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,146$  свідчить, що тільки на 14,6 % значення результуючої ознаки (зміна внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії) визначається саме значеннями цієї пояснювальної змінної (ВБМ в організмі), а на 85,4 % – іншими факторами.

## Обговорення

Застосування методу кореляційно-регресійного аналізу для оцінювання ЕЗВД показало: варіації приросту діаметра плечової артерії на 27,7 % залежать від значення ІМТ, на 12,6 % – від ВЗЖ, на 18,9 % – ВВЖ, на 14,6 % – від ВБМ. Між реакцією ЕЗВД і значенням ІМТ, ВЗЖ і ВВЖ є прямий зв'язок, а з ВБМ – обернений.

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать: в осіб із надлишковою масою тіла розвиток ендотеліальної дисфункції пов'язаний із ліпід/цитокін-опосередкованими зрушеннями, що формуються під впливом збільшення жирової тканини в організмі,

а особливо вісцеральної [14]. Також опубліковано дані, що в осіб з ожирінням виявляють збільшення метаболітів оксиду азоту, зумовлене підвищенням у крові рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які стимулюють секрецію та активність індуцибельної синтази оксиду азоту адипоцитами [15]. Водночас є відомості, що провідним механізмом дисфункції ендотелію при ожирінні може бути активація локальної судинної ренін-ангіотензинової системи. Рівень ангіотензину у крові зростає внаслідок його секреції адипоцитами, що супроводжується вазоконстрикцією судинної стінки внаслідок стимуляції АТ1 рецепторів гладком'язових клітин, виділенням ендотеліоцитами ендотеліну 1 та супероксиду. Також відбувається синтез численних факторів росту та мітогенів (bFGF – фактор росту фібробластів, PDGF – тромбоцитарний фактор росту, TGF b1 – трансформувальний фактор росту бета тощо), під дією яких змінюється структура судинної стінки [16,17].

Отже, для людей із надлишковим умістом жирової тканини в організмі характерними є зміни локальної реакції судинної стінки на звичайні стимули. Враховуючи наведені дані, гіперергічний тип післяоклюзійної реакції у III групі може бути компенсаторною відповіддю на додаткове навантаження. Але з часом унаслідок виснаження механізмів компенсації можуть розвинути більші несприятливі типи реагування – гіпоергічний і парадоксальний.

## Висновки

1. Функціональний стан ендотелію та його активність залежать від умісту компонентів маси тіла в організмі.

2. У результаті кореляційного аналізу встановили, що на ендотеліозалежну вазодилатацію впливає компонентний склад тіла. Коефіцієнт кореляції між потокозалежною вазодилатацією та індексом маси тіла становить 0,526, умістом загального жиру – 0,355, вмістом вісцерального жиру – 0,435 та вмістом безжирових мас – 0,381.

3. Більшість моделей, що отримали в результаті кореляційно-регресійного аналізу, адекватні та статистично значущі. Застосування цих моделей дасть змогу прогнозувати ендотеліальну регуляцію зміни просвіту судин при зміні в організмі жирової та м'язової тканин.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у детальнішому вивченні стану ендотелію та його активності в осіб із некомпактним умістом жирової та м'язової тканин в організмі, визначенні можливостей поліпшення його вазорегулювальної функції за допомогою нормалізації компонентного складу тіла.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: «Функціональний стан вегетативних систем в залежності від співвідношення жирової та м'язової тканини в нормі і при патології», № держреєстрації 0118U000713.

Надійшла до редакції / Received: 14.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 05.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 13.07.2021

## Відомості про авторів:

Кентеш О. П., д-р філософії, асистент каф. фізіології та патології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6326-5178](https://orcid.org/0000-0001-6326-5178)

Немеш М. І., д-р філософії, асистент каф. фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8287-7225](https://orcid.org/0000-0001-8287-7225)

Паламарчук О. С., д-р філософії, асистент каф. фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8236-040X](https://orcid.org/0000-0002-8236-040X)

Савка Ю. М., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. фізіології та патології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0052-8537](https://orcid.org/0000-0003-0052-8537)

Сливка Я. І., канд. мед. наук, доцент каф. фізіології та патології медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9364-7254](https://orcid.org/0000-0002-9364-7254)

Фекета В. П., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4951-4040](https://orcid.org/0000-0002-4951-4040)

## Information about authors:

Kentesh O. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Nemesh M. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Medical Faculty No. 2, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Palamarchuk O. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Medical Faculty No. 2, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Savka Yu. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Slyvka Ya. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

Feketa V. P., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Medical Faculty No. 2, SHEI "Uzhhorod National University", Ukraine.

## Сведения об авторах:

Кентеш О. П., д-р философии, ассистент каф. физиологии и патофизиологии медицинского факультета, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Немеш М. И., д-р философии, ассистент каф. фундаментальных медицинских дисциплин медицинского факультета № 2, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Паламарчук О. С., д-р философии, ассистент каф. фундаментальных медицинских дисциплин медицинского факультета № 2, Украина.

Савка Ю. М., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. физиологии и патофизиологии медицинского факультета, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Сливка Я. И., канд. мед. наук, доцент каф. физиологии и патофизиологии медицинского факультета, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Фекета В. П., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фундаментальных медицинских дисциплин медицинского факультета № 2, ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

## Список литературы

- [1] Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження Глобального тягаря хвороб у 2019 році. Центр громадського здоров'я МОЗ України. 04 січня 2021. URL : <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>

- [2] 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R. H. Eckel et al. *Circulation*. 2014. Vol. 129. Issue 25. Suppl. 2. P. S76-S99. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>
- [3] Ермоленко Н. О., Зарудна О. І. Надлишкова маса тіла та основні фактори, що сприяють її розвитку. *Медсестринство*. 2016. № 2. С. 38-40. <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2016.2.7426>
- [4] Урбанович А. М. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. *Ендокринологія*. 2013. Т. 18. № 1. С. 69-72.
- [5] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*. 2014. Vol. 220. Issue 2. P. 47-59. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0339>
- [6] Роль липотоксичності в патогенезі сахарного діабета 2 типу і ожиріння / Ф. Р. Абдулкадірова, А. С. Аметов, Е. В. Доскіна, Р. А. Покровська. *Ожирение и метаболизм*. 2014. Т. 11. № 2. С. 8-12. <https://doi.org/10.14341/omet201428-12>
- [7] Коваленко О. М., Родіонова В. В. Корекція ендотеліальної дисфункції в терапевтичній стратегії серцево-судинної патології. *Кардіологія: от науки к практике*. 2016. № 2. С. 31-38.
- [8] Ждан В. М., Катеренчук І. П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1. С. 39-43.
- [9] Іванчикова С. М. Біоімпедансний аналіз компонентного складу тіла студентів університетів у процесі занять фітнесом. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова. Серія № 15. Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)*. 2016. Т. 3К. № 1. С. 13-16.
- [10] Bartels E. M., Sørensen E. R., Harrison A. P. Multi-frequency bioimpedance in human muscle assessment. *Physiological Reports*. 2015. Vol. 3. Issue 4. P. e12354. <https://doi.org/10.14814/phy2.12354>
- [11] WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *World Medical Association*. 09 July 2018. URL : <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- [12] Аксьонов С. В. Ендотеліальна дисфункція та шляхи її профілактики при проведенні рентгенендоваскулярних процедур по реканалізації коронарних артерій. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4. № 5. С. 102-108. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.05.102>
- [13] Квашніна Л. В., Ігнатова Т. Б. Профілактика порушень ендотеліальної функції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції. *Современная педиатрия*. 2016. № 5. С. 16-24. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.77.16>
- [14] Федонюк Л. Я. Роль дисфункції ендотелію у формуванні вад клапанів серця. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 3. С. 40-47. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v3.10507>
- [15] Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця / М. М. Долженко та ін. *Ліки України*. 2011. № 8. С. 73-77.
- [16] Жаринова В. Ю. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема. *Кровообіг та гемостаз*. 2015. № 1-2. С. 9-15.
- [17] The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair / K. Van der Heiden et al. *Cardiovascular Research*. 2013. Vol. 99. Issue 2. P. 269-275. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt090>
- [5] Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*, 220(2), T47-T59. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0339>
- [6] Abdulkadirova, F. R., Ametov, A. S., Doskina, E. V., & Pokrovskaya, R. A. (2014). Rol' lipotoksichnosti v patogeneze sakharnogo diabetu 2 tipa i ozhirenii [The role of the lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity]. *Ozhirenie i metabolizm*, 11(2), 8-12. [in Russian]. <https://doi.org/10.14341/omet201428-12>
- [7] Kovalenko, O. M., & Rodionova, V. V. (2016). Korektsiia endotelialnoi dysfunktsii v terapevtychnii strategii sercevo-sudynnoi patologii [Correction of endothelial dysfunction in therapeutic strategy for cardiovascular pathology]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, (2), 31-38. [in Russian].
- [8] Zhdan, V. M., & Katerenchuk, I. P. (2014). Optymizatsiia korektsii endotelialnoi dysfunktsii u patsientiv z metabolichnym syndromom u praktysi simeinoho likaria [Optimization of endothelial function correction in patients with metabolic syndrome in family doctors practice]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (1), 39-43. [in Ukrainian].
- [9] Ivanchikova, S. (2016). Bioimpedansnyi analiz komponentnogo skladu tila studentiv universytetiv u protsesi zaniat fitnesom [Bioimpedance analysis component of body composition of university students in the process of fitness]. *Naukovyi chasopys Natsionalnogo pedahohichnogo universytetu imeni M. P. Drahomanova. Seriya № 15. Naukovo-pedahohichni problemy fizychnoi kultury (fizychna kultura i sport)*, 3K(1), 13-16. [in Ukrainian].
- [10] Bartels, E. M., Sørensen, E. R., & Harrison, A. P. (2015). Multi-frequency bioimpedance in human muscle assessment. *Physiological Reports*, 3(4), Article e12354. <https://doi.org/10.14814/phy2.12354>
- [11] World Medical Association. (2018, July 9). WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- [12] Aksenov, E. V. (2019). Endotelialna dysfunktsiia ta shliakhy yii profilyaktyky pry provedenni rethenendovaskuliarnykh protsedur po rekanalizatsii koronarnykh arterii [Endothelial Dysfunction and Ways of its Prevention during Percutaneous Coronary Interventions by Recanalization of Coronary Arteries]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 4(5), 102-108. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.05.102> [in Ukrainian].
- [13] Kvashnina, L. V., & Ignatova, T. B. (2016). Profilyaktyka porushen endotelialnoi funktsii u ditei u period perekhodu vid zdorovia do syndromu vehetatyvnoi dysfunktsii [Prophylaxis of disturbances of endothelial function within the children during transition from health to a syndrome of vegetative dysfunction]. *Sovremennaya pediatriya*, (5), 16-24. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.77.16> [in Ukrainian].
- [14] Fedoniuk, L. Ya. (2019). Rol' dysfunktsii endoteliiu u formuvanni vad klapaniv sertsia [The role of the endothelial dysfunction in the formation of the heart valves defects]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (3), 40-47. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v3.10507> [in Ukrainian].
- [15] Dolzhenko, M. M., Bazylevych, A. Ya., Lyymar, Yu. V., Konoplianyk, L. I., & Volosheniuk, I. O. (2011). Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky yak novyi faktor ryzyku ishemichnoi khvorobi sertsia [Non-alcoholic fatty liver disease as a new risk factor for coronary heart disease]. *Liky Ukrainy*, (8), 73-77. [in Ukrainian].
- [16] Zharinova, V. Yu (2015). Endotelial'naya dysfunktsiya kak multidyshiplinarnaya problema [Endothelial dysfunction as a multidisciplinary problem]. *Krovoobih ta hemostaz*, (1-2), 9-15. [in Russian].
- [17] Van der Heiden, K., Gijzen, F. J., Narracott, A., Hsiao, S., Halliday, I., Gunn, J., Wentzel, J. J., & Evans, P. C. (2013). The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair. *Cardiovascular Research*, 99(2), 269-275. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt090>

## References

# Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктом кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою

М. М. Долженко<sup>ID</sup> A,C,F, С. А. Бондарчук<sup>ID</sup> \*A-E

Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

**Мета роботи** – дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) лізиноприлом або з блокатором рецепторів ангіотензину 2 (БРА 2) валсартаном у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), постінфарктом кардіосклерозом (ПІК), гіпертонічною хворобою (ГХ) щодо контролю артеріального тиску (АТ) і впливу на комбіновану кінцеву точку.

**Матеріали та методи.** На кафедрі кардіології НУОЗ імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 108 пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ протягом 12 місяців. Перша група – 50 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, які на тлі базової терапії отримували фіксовану комбінацію амлодипіну з лізиноприлом. Друга група – 58 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, котрі отримували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну з валсартаном. Початкові дози фіксованих комбінацій препаратів (АК + іАПФ та АК + БРА 2) визначали індивідуально залежно від добового профілю АТ із наступним титруванням і досягненням добової дози амлодипіну 10 мг із лізиноприлом 20 мг на добу або амлодипіну 10 мг із валсартаном 160 мг на добу. Спостереження за пацієнтами тривало 12 місяців, передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ), моніторинг комбінованої кінцевої точки. Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, декомпенсація супутніх захворювань. Статистичний аналіз даних виконали, використавши програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v. 23. Результати наведені як середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ) у разі нормального розподілу змінних; дані з розподілом, що відрізняється від нормального, наведені в форматі Me (Q25; Q75), де Me – медіана, Q25, Q75 – нижній і верхній квартилі, або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням  $\chi^2$  Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Результати.** За всіма статистичними критеріями показники АТ не відрізнялися у групах пацієнтів. Систолічний офісний АТ у першій групі становив 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., у другій – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст.; діастолічний офісний АТ у першій групі – 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., у другій – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст. Оцінюючи середні рівні АТ під час добового моніторингу, також не виявили статистично значущі відмінності груп дослідження. Індекс часу підвищення САТ перевищував норму в 58,0 % обстежених першої групи та 56,9 % пацієнтів другої групи ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $p = 0,53$ ). Оцінюючи індексовані показники часу підвищення ДАТ, виявили: 72,0 % осіб мали підвищення цього показника в першій групі, 75,9 % – у другій ( $\chi^2 = 0,2$ ,  $p = 0,4$ ). Порівнювали кількість пацієнтів з АТ понад 130/80 мм рт. ст. або нижче. Так, у першій групі було 56 % пацієнтів із систолічним АТ понад 130 мм рт. ст. та 44 % – нижче; у другій групі – 37,9 % та 62,1 % відповідно. Отже, відсоток пацієнтів із цільовими значеннями систолічного АТ більший у другій групі ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ). Під час аналізу комбінованої кінцевої точки виявили статистично вірогідне розходження кривих Каплана–Мейєра з використанням статистичного критерію за допомогою log-rank-тесту ( $p = 0,007$ ).

**Висновки.** Аналізуючи показники офісного АТ і результати добового моніторингу АТ, не виявили статистично значущу різницю у групах пацієнтів, які отримували амлодипін із лізиноприлом та амлодипін із валсартаном. Під час детального аналізу показників пацієнтів віком  $\leq 65$  років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст. встановили більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із лізиноприлом ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ). У результаті аналізу кінцевих точок показано позитивний вплив на прогноз комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ( $p = 0,007$ ) для хворих на ІХС, ПІК, ГХ.

## Ключові слова:

фіксована комбінація, інгібітор АПФ, амлодипін, блокатор ангіотензину 2, ішемічна хвороба серця, постінфарктом кардіосклероз, артеріальна гіпертензія, комбінована кінцева точка, артеріальний тиск.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 791-799

\*E-mail: bonsa@ukr.net

## Comparative efficacy and predictive value of fixed combination of amlodipine and angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in patients with coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis and hypertension

M. M. Dolzhenko, S. A. Bondarchuk

**The aim of the work** – to analyze the effectiveness of a fixed combination of amlodipine and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (lisinopril) or angiotensin II receptor blocker (valsartan) in patients with coronary heart disease (CHD), post-infarction cardiosclerosis (PIC), arterial hypertension (AH) regarding the blood pressure (BP) control and impact on a composite endpoint.



**Key words:**

combination drug therapy, ACE inhibitor, amlodipine, angiotensin 2 receptor blocker, coronary heart disease, post-cardiac cardiosclerosis, combination drug, blood pressure.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 791-799

**Materials and methods.** General clinical examination of 108 patients with PIC and AH was done at the Cardiology Department of Shupyk National Healthcare University of Ukraine within 12 months. Patients were divided into two groups. The first group patients (n = 50) were assigned to receive a fixed combination of valsartan and amlodipine (160 mg and 5 mg, respectively), and the second group patients (n = 58) were treated with a fixed combination of lisinopril and amlodipine (10 mg and 5 mg, respectively). Patients were followed-up for 12 months, including general clinical examination, office BP measurements, 24-hour BP monitoring, echodopplerography, monitoring of the composite endpoint. Exclusion criteria were hemodynamically significant heart valve lesions, permanent or temporary cardiac pacing, acute heart failure and implanted cardioverter-defibrillator, permanent form of atrial fibrillation, acute cerebrovascular disorder, decompensation of severe somatic pathology. Statistical analysis of the data obtained was performed using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v. 23. Descriptive data were presented as arithmetic mean  $\pm$  standard deviation (M  $\pm$  SD) in the case of normal distribution of variables, data with distribution other than normal were presented in Me format (Q25; Q75), where Me was the median, Q25, Q75 – lower and upper quartiles (Q25; Q75), or as a percentage for categorical values with Pearson's Chi-square ( $\chi^2$ ) calculation. Differences in mean values were considered statistically significant at a level of P < 0.05.

**Results.** According to all statistical criteria, BP indicators did not differ in both patient groups. Systolic office BP in the first group was 133.00 (123.00; 140.25) mm Hg., in the second group – 130.00 (122.00; 140.00) mm Hg. In the first group, diastolic office BP was 81.00 (79.50; 81.00) mm Hg and in the second group – 80.00 (75.00; 86.00) mm Hg. No statistically significant differences were found in the study groups when assessing mean BP levels during the 24-hour monitoring. In the assessment of index values, systolic BP load was higher than normal in 58 % of patients in the first group and in 56.9 % of patients in the second group ( $\chi^2 = 0.01$ ; P = 0.53). The assessment of diastolic BP load indices revealed increased diastolic BP index in 72 % of patient in the first group and in 75.9 % – in the second group ( $\chi^2 = 0.2$ ; P = 0.4). The number of patients with BP higher or less than 130/80 mm Hg was compared. Systolic BP was above and below 130 mm Hg in 56 % and 44 %, respectively, of the first group patients; the distribution was 37.9 % and 62.1 % in the second group. Therefore, the percentage of patients with target systolic BP was higher in the second group ( $\chi^2 = 3.52$ ; P = 0.046). Analyzing the composite endpoint, a statistically significant difference in the Kaplan–Meier curves via the statistical criterion using a log-rank test (P = 0.007) was detected.

**Conclusions.** No statistically significant differences were found in the analysis of office blood pressure and 24-hour blood pressure monitoring between amlodipine with lisinopril and amlodipine with valsartan groups. The detailed analysis revealed a greater percentage of patients with target blood pressure below 130/80 mm Hg among those under 65 years of age receiving amlodipine with lisinopril ( $\chi^2 = 3.52$ ; P = 0.046). The better prognostic value of the fixed combination of amlodipine with lisinopril compared to the combination of amlodipine with valsartan (P = 0.007) was demonstrated by the endpoint analysis.

**Ключевые слова:**

комбинированное лечебное воздействие, ингибитор АПФ, амлодипин, блокатор рецепторов ангиотензина 2, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, лекарства комбинированные, артериальное давление.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 791-799

## Сравнительная эффективность и прогностическое значение фиксированной комбинации амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина 2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом и гипертонической болезнью

М. Н. Долженко, С. А. Бондарчук

**Цель работы** – исследовать эффективность назначения фиксированной комбинации амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприлом или блокатором рецепторов ангиотензина 2 валсартаном у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИК), гипертонической болезнью (ГБ) в отношении контроля артериального давления (АД) и влияния на комбинированную конечную точку.

**Материалы и методы.** На кафедре кардиологии НУОЗ Украины имени П. Л. Шупика проведено общеклиническое обследование 108 пациентов с ИБС, ПИК, ГБ в течение 12 месяцев. Первую группу составили 50 больных ИБС, ПИК и ГБ, которые на фоне базовой терапии принимали фиксированную комбинацию антагониста кальция (АК) амлодипина с лизиноприлом. Вторую группу – 58 больных ИБС, ПИК и ГБ, которые получали базовую терапию и фиксированную комбинацию амлодипина с валсартаном. Начальные дозы фиксированных комбинаций препаратов (АК + иАПФ и АК + БРА 2) подбирали индивидуально в зависимости от суточного профиля АД с дальнейшим титрованием и достижением суточной дозы амлодипина 10 мг с лизиноприлом 20 мг в сутки или амлодипина 10 мг с валсартаном 160 мг в сутки. Наблюдение за пациентами продолжалось 12 месяцев, включало общеклиническое обследование, измерение офисного АД, суточный мониторинг АД (СМАД), мониторинг комбинированной конечной точки. Критерии исключения – гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, постоянная или временная кардиостимуляция, острая сердечная недостаточность и имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, постоянная форма фибрилляции предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжёлая соматическая патология, декомпенсация сопутствующих заболеваний. Статистический анализ данных проведен с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Описательные данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение (M  $\pm$  SD) в случае нормального распределения переменных; данные с распределением, отличающимся от нормального, представлены в формате Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25, Q75 – нижний и верхний квартили, либо в процентах для категориальных значений с вычислением хи-квадрата ( $\chi^2$ ) Пирсона. Различия средних значений считали статистически значимыми при p < 0,05.

**Результаты.** По всем статистическим критериям показатели АД не отличались в группах пациентов. Систолическое офисное АД в первой группе составляло 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., во второй – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст.; диастолическое офисное АД в первой группе – 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., во второй – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст. При оценке средних уровней АД во время суточного мониторинга установили статистически значимые различия групп исследования. Индекс времени повышения САД выше нормы у 58,0 % пациентов первой группы и 56,9 % – второй группы ( $\chi^2 = 0,01$ , p = 0,53). В ходе оценки индексированных показателей времени повышения ДАД установлено: 72,0 % пациентов имели повышенный индекс ДАД в первой группе, 75,9 % – во второй ( $\chi^2 = 0,2$ , p = 0,4).

Сравнивали количество пациентов с АД выше 130/80 мм рт. ст. или ниже. Так, в первой группе 56 % пациентов с систолическим АД выше 130 мм рт. ст. и 44 % – ниже; во второй группе – 37,9 % и 62,1 % соответственно. Таким образом, процент пациентов с целевыми значениями систолического АД выше во второй группе ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ). При анализе комбинированной конечной точки установлено статистически достоверное различие кривых Каплана–Мейера с использованием статистического критерия с помощью log-rank-теста ( $p = 0,007$ ).

**Выводы.** При анализе показателей офисного АД и показателей суточного мониторинга АД в группах амлодипина с лизиноприлом и амлодипина с валсартаном не обнаружены статистически значимые различия. При детальном анализе количества пациентов  $\leq 65$  лет с целевым уровнем АД ниже 130/80 мм рт. ст. установлен больший процент больных с целевым АД в группе, которая получала амлодипин с лизиноприлом ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ). В результате анализа конечных точек доказана лучшая прогностическая ценность назначения фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом по сравнению с комбинацией амлодипина с валсартаном ( $\chi^2 = 7,23$ ,  $p = 0,007$ ).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається головною причиною смерті та зумовлює майже третину всіх смертей у світі [1,2]. Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та ІХС – найпоширеніше в населення старшого віку, погіршує стан хворих [3].

Підвищений артеріальний тиск – найважливіший модифікований фактор, що впливає на прогресування та розвиток ускладнень ІХС. Доведено підвищена частота основних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією та ІХС [4].

Кілька досліджень показали істотне зниження рівня серцево-судинної смертності при покращенні контролю артеріального тиску [5–8]. Така залежність посилюється в пацієнтів з ІХС [9]. Є залежність у вигляді J-кривої щодо загострення проявів ІХС у пацієнтів при підвищених цифрах артеріального тиску (АТ) [10–13].

В останніх рекомендаціях ESC [14] підтверджено нові порогові значення для визначення гіпертонії залежно від способу вимірювання АТ. Доведено, що зниження АТ може суттєво знизити великий серцево-судинний ризик, включаючи ІХС [15].

Для пацієнтів з ІХС цільові рівні офісного АТ: систолічний АТ – 120–130 мм рт. ст. для загальної популяції, 130–140 мм рт. ст. – для пацієнтів похилого віку (вік >65 років).

У низці досліджень показано поліпшення серцево-судинних результатів під час лікування ГХ у пацієнтів з ІХС, що пояснюється зниженням систолічного АТ; це призводить до зниження післянавантаження лівого шлуночка (ЛШ) і потреби міокарда ЛШ у кисні. Триває дискусія щодо цільового рівня діастолічного АТ у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ, оскільки є певна межа, коли спостерігають зниження коронарної перфузії [16].

Безпека та ефективність тiazидних і тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів ангіотензинових рецепторів (БРА) та блокаторів кальцієвих каналів оцінювали в кількох випробуваннях [17–22]. Але більшість із них здійснені в популяціях із низькою поширеністю спільної ІХС і ГХ, що ускладнює підсумування даних і формування висновків.

Пацієнтам після гострого інфаркту міокарда (ІМ) рекомендоване призначення бета-блокаторів при комбінованій терапії блокаторами кальцієвих каналів і блокаторами ренін-ангіотензинової системи [23]. Але остаточно не з'ясовано питання щодо ефективності призначення фіксованої комбінованої терапії блокатора кальцієвих каналів з інгібітором АПФ або блокатора кальцієвих каналів із сартаном у хворих на ІХС, ПІК, ГХ через невелику кількість досліджень.

## Мета роботи

Дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором АПФ лизиноприлом або з блокатором рецепторів ангіотензину 2 валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ щодо контролю АТ і впливу на комбіновану кінцеву точку.

## Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 108 пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ протягом 12 місяців. Дослідження відбувалося за принципом біоетики, всі пацієнти підписали інформовану згоду. Середній вік хворих – 60,10  $\pm$  9,03 року, 78,9 % чоловіків, 21,1 % жінок. У дослідження залучали пацієнтів, в яких інфаркт міокарда діагностували понад 6 місяців і до 3 років тому. Наявність гіпертонічної хвороби (первинної гіпертензії) в пацієнтів підтверджена медичною документацією (амбулаторна картка, довідка пацієнта, який перебував на стаціонарному лікуванні), всі хворі отримували гіпотензивну терапію на час залучення в дослідження, ступінь підвищення АТ – від I до III. 4,63 % пацієнтів виконана операція АКШ, 44,4 % – ЧТКВ; 24,1 % хворих мали цукровий діабет 2 типу.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію за чинними рекомендаціями лікування стабільної ІХС, включаючи антитромбоцитарну терапію, бета-блокатори, статини [24].

Спостереження за пацієнтами тривало 12 місяців, передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою апарата АВРМ-04 Meditech (Угорщина) з автоматичним розрахунком стандартних показників, еходоплерографічне дослідження з використанням ехокардіографічного апарата Kontron Medical Imagic Agile під час залучення в дослідження (візит М0) та через 12 місяців (візит М12) для оцінювання впливу фіксованих комбінацій на внутрішньосерцеву гемодинаміку (аналіз результатів – в окремій статті), моніторинг комбінованої кінцевої точки: кардіо-васкулярна смерть, повторний ІМ, перкутанне коронарне втручання (ПКВ), АКШ, ТІА, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН).

Початкові дози призначених фіксованих комбінацій препаратів (АК + іАПФ та АК + БРА 2) визначали індивідуально залежно від добового профілю АТ із наступним титруванням і досягненням добової дози амлодипіну 10 мг із лизиноприлом 20 мг на добу або амлодипіну 10 мг із валсартаном 160 мг на добу при хорошій переносності дозування та досягнення цільових цифр АТ.

Таблиця 1. Показники офісного АТ та АТ під час добового моніторування у групах пацієнтів через 12 місяців спостереження

Показники, одиниці вимірювання		Перша група (n = 50)	Друга група (n = 58)	p*	p**
АТ офісний систолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	133,00 (123,00; 140,25)	130,00 (122,00; 140,00)	0,82	0,33
	Min-max	100,00–175,00	110,00–171,00		
АТ офісний діастолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	81,00 (79,50; 81,00)	80,00 (75,00; 86,00)	0,07	0,46
	Min-max	60,00–113,00	60,00–109,00		
Середньодобовий АТ систолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	129,00 (119,00; 136,50)	126,00 (120,00; 136,00)	0,82	0,69
	Min-max	100,00–156,00	108,00–162,00		
Середній АТ систолічний удень, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	137,50 (123,75; 143,25)	132,00 (125,75; 140,00)	0,96	0,27
	Min-max	102,00–164,00	112,00–169,00		
Середній АТ систолічний уночі, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	120,50 (112,00; 128,25)	118,50 (110,00–124,25)	0,72	0,30
	Min-max	94,00–140,00	100,00–146,00		
Середньодобовий АТ діастолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	77,00 (75,00; 83,00)	78,00 (74,00; 82,00)	0,72	0,99
	Min-max	65,00–99,00	63,00–99,00		
Середній АТ діастолічний удень, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	84,00 (82,75; 89,50)	82,00 (78,00; 86,00)	0,60	0,05
	Min-max	68,00–114,00	69,00–111,00		
Середній АТ діастолічний уночі, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	73,00 (70,50; 77,25)	74,00 (71,00; 78,00)	0,38	0,96
	Min-max	62,00–91,00	61,00–91,00		

Середній вік пацієнтів першої та другої груп становив  $61,04 \pm 1,10$  та  $59,60 \pm 1,31$  року відповідно, різниця статистично невірогідна. Групи дослідження не відрізнялися за статтю пацієнтів: у першій групі – 74 % чоловіків, 26 % жінок; у другій – 82,8 % та 17,2 % відповідно ( $\chi^2 = 2,46$ ,  $p = 0,12$ ). Групи пацієнтів не відрізнялися за показниками АТ, під час обстеження хворих на візиті МО.

Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, декомпенсація супутніх захворювань.

Статистичний аналіз результатів виконали, використавши програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Дані наведено як середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ) у разі нормального розподілу змінних; дані з розподілом, що відрізняється від нормального, – у форматі Me (Q25; Q75), де Me – медіана, Q25, Q75 – нижній і верхній квартилі, або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням  $\chi^2$  Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Характер розподілу даних визначали розрахунковими методами: враховували характер розподілу ознак із визначенням критерію Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Вілка (гіпотезу про нормальність розподілу відхиляли при значеннях  $p < 0,2$  та  $p < 0,05$  відповідно). Оскільки характер розподілу всіх ознак не відповідав нормальному, використовували непараметричну статистику для незалежних вибірок. Аналіз кінцевих точок здійснили за допомогою кривої Каплана–Меєра. Статистично значущі відмінності кривих виживаності оцінювали за допомогою log-rank-тесту ( $p < 0,05$ ).

## Результати

Ефективність призначення фіксованих комбінацій препаратів щодо контролю АТ у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ оцінювали через 12 місяців після первинного візиту в центр шляхом вимірювання офісного АТ, аналізу даних добового моніторування АТ і відстежування кінцевих точок протягом цього періоду.

Середні рівні офісного АТ і показників АТ, що одержані під час добового моніторування, наведені в таблиці 1. Оскільки під час перевірки розподілу показників АТ графічно та розрахунковими методами виявили невідповідність закону нормального розподілу, використовували непараметричні методи аналізу показників: критерій екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок ( $p^*$ ), критерій Колмогорова–Смирнова ( $p^{**}$ ) для незалежних вибірок. За всіма статистичними критеріями показники АТ не відрізнялися у групах пацієнтів. Систолічний офісний АТ у першій групі становив 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., у другій – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст.; діастолічний офісний АТ у першій групі – 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., у другій – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст.

Оцінюючи середні рівні АТ під час добового моніторування, також не виявили статистично значущі відмінності груп дослідження. Середньодобовий САТ становив 129,00 (119,00; 136,50) мм рт. ст. у першій групі, 126,00 (120,00; 136,00) мм рт. ст. – у другій; середній САТ удень – 137,50 (123,75; 143,25) мм рт. ст. та 132,00 (125,75; 140,00) мм рт. ст. відповідно; середній САТ уночі – 120,50 (112,00; 128,25) мм рт. ст. та 118,50 (110,00; 124,25) мм рт. ст. у групах відповідно. Середньодобовий ДАТ становив 77,00 (75,00; 83,00) мм рт. ст. у першій групі та 78,00 (74,00; 82,00) мм рт. ст. – у другій; середній ДАТ удень – 84,00 (82,75; 89,50) мм рт. ст. та 82,00 (78,00; 86,00) мм рт. ст. відповідно; середній ДАТ уночі – 73,00 (70,50; 77,25) мм рт. ст. і 74,00 (71,00; 78,00) мм рт. ст. у групах відповідно. Під час оцінювання індексованих показників встановили: індекс часу підвищення САТ перевищував норму в 58,0 % пацієнтів першої групи та 56,9 % – другої ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $p = 0,53$ ). Оцінюючи індексовані показники часу підвищення ДАТ, визначили: у першій групі мали підвищений індекс ДАТ 72,0 % пацієнтів, у другій – 75,9 % ( $\chi^2 = 0,20$ ,  $p = 0,40$ ).

Виконали детальніший аналіз показників АТ – порівняли кількість пацієнтів з АТ понад 130/80 мм рт. ст. або нижче. Так, у першій групі 56 % пацієнтів із систолічним АТ понад 130 мм рт. ст. та 44 % – нижче; у другій групі – 37,9 % та 62,1 % відповідно. Отже, хоча середні показники тиску не відрізнялися у групах дослідження, відсоток пацієнтів із цільовими значеннями систолічного АТ вищий у другій групі ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ).

Залежно від характеру змін АТ уночі проаналізували розподіл пацієнтів на dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker у групах дослідження. Встановили: 42 % пацієнтів першої групи та 53,4 % другої групи – dipper; 56 % та 25 % відповідно – non-dipper, 2 % та 52 % хворих – over-dipper; різниця не набула статистичної значущості ( $\chi^2 = 2,65$ ,  $p = 0,27$ ) (табл. 2).

Через малу кількість летальних випадків під час аналізу кінцевих точок використовували комбіновану кінцеву точку, що включала кардіоваскулярну смерть, повторний ІМ, ПКВ, АКШ, ТІА, інсульт, госпіталізацію з приводу СН. У результаті виявили статистично вірогідне розходження кривих Каплана–Меєра з використанням статистичного критерію за допомогою log-rank-тесту ( $p = 0,007$ ) (рис. 1). Отже, доведено позитивний вплив на прогноз фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ( $p = 0,007$ ) для хворих на ІХС, ПІК, ГХ.

## Обговорення

Використання комбінацій препаратів, що блокують ренін-ангіотензинову систему, як-от іАПФ або БРА, з АК, зокрема фіксованих, сприяє оптимальній кардіопротекції та має антиангінальний, антиішемічний ефекти [6,7]. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну і з інгібітором АПФ лізиноприлом, і з валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ показало ефективність щодо контролю АТ у нашому дослідженні.

Хоча й виявлено статистично значущі розбіжності у групах дослідження, під час детального аналізу визначили більший відсоток пацієнтів із цільовим АТ у групі, яка отримувала амлодипін із лізиноприлом.

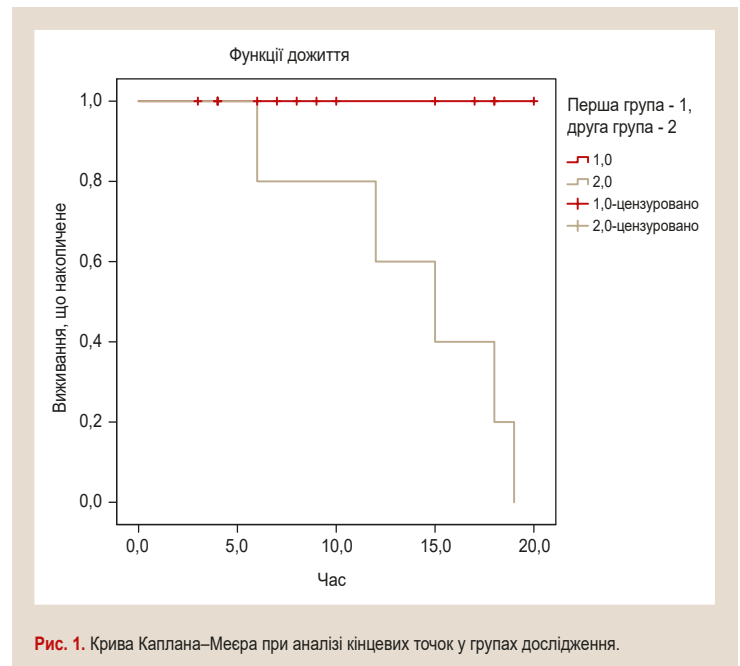
Дискусія про переваги чи недоліки препаратів, що впливають на РААС, триває від часу появи обох класів іАПФ і БРА в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, в яких обидва класи антигіпертензивних препаратів виявилися ефективними для запобігання кардіоваскулярним подіям без вірогідної різниці між ними [18,22]. Так, дослідники реєстру REACH [18] виявили: призначення БРА призвело до зменшення частоти смертності на 10 % від серцево-судинних захворювань, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту, а також забезпечували кращий захист від серцево-судинних захворювань, ніж іАПФ у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком.

У великий метааналіз [5] включили 27 рандомізованих контрольованих досліджень із 143 095 учасниками та тривалістю лікування не менше ніж 12 місяців. Залучали пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ. Виявили, що порівняно з плацебо інгібітори АПФ (співвідношення ризику 0,85, 95 % ДІ 0,78–0,92), БРА (коефіцієнт ризику 0,92, 95 % ДІ 0,87–0,98) та діуретики (коефіцієнт ризику 0,77, 95 % ДІ 0,66–0,90) суттєво знижували ризик серцево-судинних подій. Крім цього, іАПФ істотно зменшили частоту всіх вторинних подій, а блокатори кальцієвих каналів та діуретики суттєво зменшили частоту інсультів.

У найбільшому дослідженні ALLHAT (понад 42 тис. пацієнтів з АГ високого ризику) лізиноприл знижував не тільки рівень АТ, але й ризик розвитку тяжких ускладнень (смерть, мозковий інсульт, інфаркт міокарда), нових випадків цукрового діабету, та навіть виявився

**Таблиця 2.** Аналіз даних АТ залежно від характеру змін уночі через 12 місяців спостереження

Групи пацієнтів	Перша група (n = 50)	Друга група (n = 58)	$\chi^2$	p
Dipper, n (%)	21 (42,0 %)	31 (53,4 %)	2,65	0,27
Non-dipper, n (%)	28 (56,0 %)	24 (41,4 %)		
Over-dipper, n (%)	1 (2,0 %)	3 (5,2 %)		
Night-peaker, n (%)	0	0		



**Рис. 1.** Крива Каплана–Меєра при аналізі кінцевих точок у групах дослідження.

ефективнішим за амлодипін для профілактики розвитку хронічної серцевої недостатності [17].

У результаті клінічного дослідження ATLAS зробили висновок: тривала терапія лізиноприлом позитивно впливає на виживання на всіх етапах розвитку СН [25].

Сприятливий вплив лізиноприлу на смертність показано і в дослідженні GISSI-3, в якому цей препарат призначали на першу добу розвитку гострого ІМ. Загальна кількість залучених пацієнтів – 19 394, період спостереження – 5 років. Вірогідне зниження ризику смерті пацієнтів у перші 6 тижнів від початку захворювання становило 12 % [26].

Валсартан – добре вивчений БРА, що широко використовують; показав ефективність і безпеку під час лікування пацієнтів високого ризику у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях.

У японському дослідженні KYOTO HEART за участю пацієнтів з АГ високого ризику оцінювали додатковий вплив валсартану на захворюваність і смертність у групі хворих, які отримували цей препарат на тлі стандартної терапії. В цьому дослідженні застосування валсартану забезпечило вірогідне зниження частоти первинної точки (серцево-судинні або цереброваскулярні події, що виникли вперше, або погіршення перебігу наявних захворювань) на 45 %, зниження ризику виникнення інсульту – на 45 %, стенокардії – на 49 % порівняно з показниками для стандартної терапії, незважаючи на зіставне зниження артеріального тиску в обох групах [27].

Висока ефективність і безпека амлодипіну доведена в пацієнтів з АГ і високим ризиком серцево-судинних ускладнень порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів (діуретики, іАПФ, БРА) в дослідженнях ALLHAT і VALUE [17,21].

Комбінації амлодипіну з лізиноприлом або валсартаном мають чимало переваг, характеризуються посиленими органопротекторними властивостями внаслідок адитивності клініко-фармакологічних ефектів.

В оглядовому дослідженні Khan et al. цільового рівня АТ досягли 57 % пацієнтів групи фіксованої комбінації амлодипіну з валсартаном. Більшість пацієнтів оцінили ефективність, переносність терапії як хорошу або дуже хорошу [28].

У дослідженні Allemann et al. повідомляють, що до 16 тижня досягли бажаних рівнів АТ 72,7 % пацієнтів, які отримували амлодипін/валсартан 5/160 мг, а з-поміж хворих, які одержували амлодипін/валсартан 10/160 мг, бажаних рівнів АТ до 16 тижня досягли 74,8 % осіб. Ці результати показали переваги додаткової антигіпертензивної терапії щодо зниження АТ препаратом амлодипін/валсартан у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, неконтрольованою попередньою монотерапією [29]. На відміну від цього, в нашому дослідженні через 12 місяців спостереження в першій групі було 44,0 % пацієнтів із цільовим рівнем АТ, у другій групі – 62,1 %.

У клінічному дослідженні Assaad-Khalil et al. встановили, що досягнення цільових рівнів, зниження систолічного та діастолічного АТ становило 49,3 %, 91,1 % і 91,4 % відповідно. Фіксована комбінація амлодипін/валсартан забезпечувала клінічно значуще зниження АТ і, як правило, пацієнти з артеріальною гіпертензією її добре переносили [30].

Хворі на неконтрольовану гіпертензію зазвичай потребують два або більше засобів для досягнення бажаного рівня АТ. Фіксована комбінована терапія, як правило, потребує менших доз препаратів для досягнення цільових рівнів АТ, добре переноситься та є ефективнішою, ніж монотерапія високими дозами.

У дослідженні Smith et al. пацієнтів рандомізували в групи амлодипіну, валсартану, комбіновану терапію в тих самих діапазонах доз або плацебо. Комбінована терапія амлодипін/валсартан асоціювалася з більшими ефектами зниження АТ порівняно з кожною групою монотерапії та плацебо. Ці висновки збігаються з результатами первинного аналізу ефективності, одержані в популяційних дослідженнях, і свідчать: усі пацієнти зазвичай добре переносять фіксовані комбінації препаратів [31].

У дослідженні Tung et al. порівнювали дві стратегії лікування гіпертонії в амбулаторних, невідкладних і стаціонарних відділеннях: комбіновану дозовану комбінацію амлодипін/валсартан проти вільних комбінацій БРА та блокаторів кальцієвих каналів. Після спостереження, що тривало в середньому 15,2 місяця, у групі фіксованої комбінації – вірогідно більша частка днів із досягненням цільових значень АТ (80,35 % проти 72,57 %) порівняно з групою вільної комбінації. Група фіксованої комбінації також мала кращу прогностичну значущість щодо зниження частоти розвитку серцевої недостатності, злякисних аритмій і черезшкірного коронарного втручання [32].

В Угорщині здійснили багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване випробування HAMLET (Hungarian multicenter study). Порівнювали ефективність і стерпність монотерапії лізиноприлом (10 мг/добу) або амлодипіном (5 мг/добу) з комбінованим застосуванням препаратів у тих самих дозах. У дослідженні брали участь чоловіки і жінки віком 18–65 років із нелікованою чи погано контрольованою есенціальною АГ (АТ 140–179/90–99 мм рт. ст.). Результати показали: фіксована комбінація лізиноприлу й амлодипіну не тільки ефективно знижує артеріальний тиск, але й сприяє зниженню ризику кардіоваскулярних подій, пацієнти добре її переносять, мають хороший комплаєнс [33].

Не здійснювали дослідження з прямого порівняння фіксованих комбінацій препаратів валсартан/амлодипін проти лізиноприл/амлодипін. У нашому дослідженні виявлена краща ефективність фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін щодо досягнення цільових рівнів АТ і краща прогностична цінність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіна з валсартаном для хворих на ІХС, ПІК, ГХ.

## Висновки

1. Аналізуючи показники офісного АТ і показники добового моніторування АТ груп пацієнтів, які отримували амлодипін з лізиноприлом та амлодипін з валсартаном, не виявили статистично значущі розбіжності через 12 місяців спостереження.

2. Під час детального аналізу показників пацієнтів віком  $\leq 65$  років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст. встановили більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із лізиноприлом ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ), через 12 місяців спостереження.

3. У результаті аналізу кінцевих точок показано позитивний вплив на прогноз фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ( $\chi^2 = 7,23$ ,  $p = 0,007$ ) для хворих на ІХС, ПІК, ГХ за 12 місяців спостереження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.12.2020

Після доопрацювання / Revised: 30.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

## Відомості про авторів:

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8559-9598](https://orcid.org/0000-0002-8559-9598)

Бондарчук С. А., аспірант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0928-0833](https://orcid.org/0000-0002-0928-0833)

## Information about authors:

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Bondarchuk S. A., MD, Postgraduate student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

## Сведения об авторах:

Долженко М. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кардиологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.  
Бондарчук С. А., аспирант каф. кардиологии, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

## Список літератури

- [1] National Center for Health Statistics. Health, United States, 2019. *National Center for Health Statistics (US)*. 2021. <https://doi.org/10.15620/cdc.100685>
- [2] Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 18. P. 1426-1435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
- [3] Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135. Issue 10. P. e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- [4] Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions / K. Kotseva et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016. Vol. 23. Issue 18. P. 2007-2018. <https://doi.org/10.1177/2047487316667784>
- [5] Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10022. P. 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [6] Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Brunström et al. *JAMA Internal Medicine*. 2018. Vol. 178. Issue 1. P. 28-36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
- [7] Canoy D., Rahimi K. Blood pressure-lowering treatment lowers mortality and cardiovascular disease risk, but whether effects differ at an arbitrary threshold of 140 mm Hg systolic blood pressure requires further research. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018. Vol. 23. Issue 5. P. 189-190. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110934>
- [8] Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis / X. Xie et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10017. P. 435-443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
- [9] Mortality implications of lower DBP with lower achieved systolic pressures in coronary artery disease: long-term mortality results from the International Verapamil-trandolapril Study US cohort / A. Wokhlu et al. *Journal of Hypertension*. 2018. Vol. 36. Issue 2. P. 419-427. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001559>
- [10] Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? / F. H. Messerli et al. *Annals of Internal Medicine*. 2006. Vol. 144. Issue 12. P. 884-893. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005>
- [11] The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study / G. Bilo et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. Vol. 27. Issue 4. P. 355-364. <https://doi.org/10.1177/2047487319872572>
- [12] Cruickshank J. M. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *British Medical Journal*. 1988. Vol. 297. Issue 6658. P. 1227-1230. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6658.1227>
- [13] Inter-arm systolic blood pressure differences, relations with future vascular events and mortality in patients with and without manifest vascular disease / G. Kranenburg et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 244. P. 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.044>
- [14] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [15] Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10022. P. 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [16] Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases / M. Svantesson et al. *RMD Open*. 2017. Vol. 3. Issue 2. P. e000544. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000544>
- [17] Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs DiureticThe Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2002. Vol. 288. Issue 23. P. 2981-2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
- [18] Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk / L. Potier et al. *Heart*. 2017. Vol. 103. Issue 17. P. 1339-1346. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310705>
- [19] Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / J. F. Mann et al. *The Lancet*. 2008. Vol. 372. Issue 9638. P. 547-553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
- [20] Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease / E. Braunwald et al. *The New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. Issue 20. P. 2058-2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739>
- [21] Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius et al. *The Lancet*. 2004. Vol. 363. Issue 9426. P. 2022-2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
- [22] Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation-results of the VALVACE trial / S. Peters et al. *International Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 98. Issue 2. P. 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
- [23] Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / W. Xie et al. *Journal of Hypertension*. 2018. Vol. 36. Issue 6. P. 1256-1265. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001720>
- [24] 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti et al. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 3. P. 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- [25] Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure / L. Pilote et al. *CMAJ*. 2008. Vol. 178. Issue 10. P. 1303-1311. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060068>
- [26] Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial / G. Pedrazzini et al. *American Heart Journal*. 2008. Vol. 155. Issue 2. P. 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.015>
- [27] Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30:2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363] / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlöf, H. Matsubara. *European Heart Journal*. 2009. Vol. 34. Issue 14. P. 1023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi030>
- [28] Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan / W. Khan et al. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2014. Vol. 8. Issue 2. P. 45-55. <https://doi.org/10.1177/1753944714525496>
- [29] Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) Study / Y. Allemann et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008. Vol. 10. Issue 3. P. 185-194. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>
- [30] Assaad-Khalil S. H., Nashaat N. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs – Real World Outcomes*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 307-315. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0082-5>
- [31] Amlodipine and Valsartan Combined and as Monotherapy in Stage 2, Elderly, and Black Hypertensive Patients: Subgroup Analyses of 2 Randomized, Placebo-Controlled Studies / T. R. Smith et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007. Vol. 9. Issue 5. P. 355-364. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x>
- [32] Clinical Outcomes and Healthcare Costs in Hypertensive Patients Treated With a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Valsartan / Y. C. Tung et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015. Vol. 17. Issue 1. P. 51-58. <https://doi.org/10.1111/jch.12449>
- [33] Komplex célszerv-védelem korszeru vérnyomáscsökkentőkkel [Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents] / D. Páll, E. Katona, M. Juhász, G. Paragh. *Orvosi hetilap*. 2006. Vol. 147. Issue 32. P. 1505-1511.

## References

- [1] National Center for Health Statistics. (2021). *Health, United States, 2019*. <https://doi.org/10.15620/cdc.100685>
- [2] Reeh, J., Thering, C. B., Heitmann, M., Højberg, S., Sørum, C., Bech, J., Husum, D., Dominguez, H., Sehested, T., Hermann, T., Hansen, K. W., Simonsen, L., Galatius, S., & Prescott, E. (2019). Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*, 40(18), 1426-1435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
- [3] Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., de Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Mackey, R. H., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- [4] Kotseva, K., De Bacquer, D., De Backer, G., Rydén, L., Jennings, C., Gyberg, V., Abreu, A., Aguiar, C., Conde, A. C., Davletov, K., Diic, M., Dolzhenko, M., Gaita, D., Georgiev, B., Gotcheva, N., Lalic, N., Laucevicius, A., Lovic, D., Mancas, S., Miličić, D., ... On Behalf Of The Euroaspiire Investigators. (2016). Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(18), 2007-2018. <https://doi.org/10.1177/2047487316667784>
- [5] Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [6] Brunström, M., & Carlberg, B. (2018). Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 178(1), 28-36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
- [7] Canoy, D., & Rahimi, K. (2018). Blood pressure-lowering treatment lowers mortality and cardiovascular disease risk, but whether effects differ at an arbitrary threshold of 140 mm Hg systolic blood pressure requires further research. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 23(5), 189-190. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110934>
- [8] Xie, X., Atkins, E., Lv, J., Bennett, A., Neal, B., Ninomiya, T., Woodward, M., MacMahon, S., Turnbull, F., Hillis, G. S., Chalmers, J., Mant, J., Salam, A., Rahimi, K., Perkovic, V., & Rodgers, A. (2016). Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10017), 435-443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
- [9] Wokhlu, A., Smith, S. M., Gong, Y., Handberg, E. M., Elgendy, I. Y., Bavry, A. A., Cooper-DeHoff, R. M., & Pepine, C. J. (2018). Mortality implications of lower DBP with lower achieved systolic pressures in coronary artery disease: long-term mortality results from the International Verapamil-trandolapril STudy US cohort. *Journal of Hypertension*, 36(2), 419-427. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001559>
- [10] Messerli, F. H., Mancia, G., Conti, C. R., Hewkin, A. C., Kupfer, S., Champion, A., Kolloch, R., Benetos, A., & Pepine, C. J. (2006). Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Annals of Internal Medicine*, 144(12), 884-893. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00005>
- [11] Bilo, G., Dolan, E., O'Brien, E., Facchetti, R., Soranna, D., Zambon, A., Mancia, G., & Parati, G. (2020). The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(4), 355-364. <https://doi.org/10.1177/2047487319872572>
- [12] Cruickshank, J. M. (1988). Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *British Medical Journal*, 297(6658), 1227-1230. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6658.1227>
- [13] Kranenburg, G., Spiering, W., de Jong, P. A., Kappelle, L. J., de Borst, G. J., Cramer, M. J., Visseren, F., Abovyan, V., Westerink, J., & SMART study group. (2017). Inter-arm systolic blood pressure differences, relations with future vascular events and mortality in patients with and without manifest vascular disease. *International Journal of Cardiology*, 244, 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.044>
- [14] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [15] Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [16] Svantesson, M., Rollefstad, S., Kløw, N. E., Hisdal, J., Ikdahl, E., Semb, A. G., & Haig, Y. (2017). Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *RMD Open*, 3(2), Article e000544. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000544>
- [17] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. (2002). Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23), 2981-2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
- [18] Potier, L., Roussel, R., Elbez, Y., Marre, M., Zeymer, U., Reid, C. M., Ohman, M., Eagle, K. A., Bhatt, D. L., Steg, P. G., & REACH Registry Investigators. (2017). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart*, 103(17), 1339-1346. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310705>
- [19] Mann, J. F., Schmieder, R. E., McQueen, M., Dyal, L., Schumacher, H., Pogue, J., Wang, X., Maggioni, A., Budaj, A., Chaitiraphan, S., Dickstein, K., Keltai, M., Metsärinne, K., Oto, A., Parkhomenko, A., Piegas, L. S., Svendsen, T. L., Teo, K. K., Yusuf, S., & ONTARGET investigators. (2008). Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 372(9638), 547-553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
- [20] Braunwald, E., Domanski, M. J., Fowler, S. E., Geller, N. L., Gersh, B. J., Hsia, J., Pfeffer, M. A., Rice, M. M., Rosenberg, Y. D., Rouleau, J. L., & PEACE Trial Investigators. (2004). Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine*, 351(20), 2058-2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA042739>
- [21] Julius, S., Kjeldsen, S. E., Weber, M., Brunner, H. R., Ekman, S., Hansson, L., Hua, T., Laragh, J., McInnes, G. T., Mitchell, L., Plat, F., Schork, A., Smith, B., Zanchetti, A., & VALUE trial group. (2004). Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*, 363(9426), 2022-2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
- [22] Peters, S., Trümmel, M., Meyners, W., Koehler, B., & Westermann, K. (2005). Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation-results of the VALVACE trial. *International Journal of Cardiology*, 98(2), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
- [23] Xie, W., Zheng, F., Evangelou, E., Liu, O., Yang, Z., Chan, Q., Elliott, P., & Wu, Y. (2018). Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 36(6), 1256-1265. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001720>
- [24] Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsson, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- [25] Pilote, L., Abrahamowicz, M., Eisenberg, M., Humphries, K., Behloul, H., & Tu, J. V. (2008). Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ*, 178(10), 1303-1311. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060068>
- [26] Pedrazzini, G., Santoro, E., Latini, R., Fromm, L., Franzosi, M. G., Mocetti, T., Staszewsky, L., Barlera, S., Tognoni, G., Maggioni, A. P., & GISSI-3 Investigators. (2008). Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial. *American Heart Journal*, 155(2), 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.015>
- [27] Sawada, T., Yamada, H., Dahlof, B., & Matsubara, H. (2013). Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30:2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363]. *European Heart Journal*, 34(14), 1023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp363>

- [28] Khan, W., Moin, N., Iktidar, S., Sakrani, J., Abid, R., Afzal, J., Maheshwary, N., Kumar, K., Siddiqi, A., & Qadir, M. (2014). Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 8(2), 45-55. <https://doi.org/10.1177/1753944714525496>
- [29] Allemann, Y., Fraile, B., Lambert, M., Barbier, M., Ferber, P., & Izzo, J. L., Jr. (2008). Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) Study. *The Journal of Clinical Hypertension*, 10(3), 185-194. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>
- [30] Assaad-Khalil, S. H., & Nashaat, N. (2016). Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs – Real World Outcomes*, 3(3), 307-315. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0082-5>
- [31] Smith, T. R., Philipp, T., Vaisse, B., Bakris, G. L., Wernsing, M., Yen, J., & Glazer, R. (2007). Amlodipine and Valsartan Combined and as Monotherapy in Stage 2, Elderly, and Black Hypertensive Patients: Subgroup Analyses of 2 Randomized, Placebo-Controlled Studies. *The Journal of Clinical Hypertension*, 9(5), 355-364. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x>
- [32] Tung, Y. C., Lin, Y. S., Wu, L. S., Chang, C. J., & Chu, P. H. (2015). Clinical Outcomes and Healthcare Costs in Hypertensive Patients Treated With a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Valsartan. *The Journal of Clinical Hypertension*, 17(1), 51-58. <https://doi.org/10.1111/jch.12449>
- [33] Páll, D., Katona, E., Juhász, M., & Paragh, G. (2006). Komplex célszerv-védelem korszerű vérnyomáscsökkentőkkel [Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents]. *Orvosi hetilap*, 147(32), 1505-1511.



## Prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism

A. O. Radchenko<sup>ID</sup>\*<sup>B,C,D</sup>, O. V. Kolesnikova<sup>ID</sup><sup>A,E,F</sup>

GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv

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

### Key words:

cardiometabolic risk factors, metabolic syndrome, lipid profile, hypertension, subclinical hypothyroidism.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 800-805

### \*E-mail:

anastasha.radchenko@gmail.com

It is known that the presence of overt hypothyroidism carries additional risks of developing cardiovascular diseases due to impaired lipid and carbohydrate metabolism. But whether subclinical hypothyroidism (SH) has the same negative impact is still controversial. The assessment of its role is especially important in patients with existing arterial hypertension (AH) in the early stages of the disease in order to prevent future complications.

**The aim** of this work is to identify and assess the prevalence of early cardiometabolic risk factors in patients with AH combined with SH.

**Materials and methods.** 66 patients (55.4 % women) aged from 25 to 59 years with a median age of 51.1 years were included in the study during 2019–2020 years. All the patients were divided into 3 groups, randomized by age and sex: group 1 (n = 21) – volunteers without AH and SH; group 2 (n = 25) – euthyroid patients with stage 1–2 grade 1–2 AH and low-to-moderate cardiovascular risk (CVR); group 3 (n = 20) – patients with stage 1–2 grade 1–2 AH and low-to-moderate CVR in combination with SH. Blood pressure was measured, anthropometric data were assessed, glucose levels and lipid profile indicators were determined in all patients.

**Results.** Comparative characteristics of the groups showed a rise in the frequency of detecting increased waist circumference and the waist-to-hip ratio, obesity, metabolic syndrome, its individual components and lipid profile disorders, especially the levels of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in patients with SH even in the early stages of AH and CVR of low gradations. However, dyslipidemias in general and hypertriglyceridemia in particular were more common in euthyroid hypertensive patients compared to patients with AH and concomitant SH.

There was also a tendency towards an increase in gynoid obesity and a worsening of the lipid and carbohydrate profile disorders in SH patients in comparison to euthyroid patients with AH, although the differences were not statistically significant.

**Conclusions.** Evaluation of cardiometabolic risk factors revealed the increase in severity of female obesity and worsening of abnormalities in lipid and carbohydrate profiles with the SH development in patients even in the early stages of AH and low-CVR, that additionally increases the risk of cardiovascular complications.

### Ключові слова:

кардіометаболічні фактори ризику, метаболічний синдром, ліпідний профіль, артеріальна гіпертензія, субклінічний гіпотиреоз.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 800-805

## Поширеність кардіометаболічних факторів ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом

A. O. Radchenko, O. V. Kolesnikova

Відомо, що наявність маніфестного гіпотиреозу спричиняє додаткові ризики для розвитку серцево-судинних захворювань внаслідок порушення ліпідного й вуглеводного обміну. Але питання про те, чи має субклінічний гіпотиреоз (СГ) такий самий негативний вплив, залишається суперечливим.

Оцінювання його ролі особливо важливе в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) на ранніх стадіях захворювання для запобігання майбутнім ускладненням.

**Мета роботи** – виявити та оцінити поширеність ранніх кардіометаболічних факторів ризику у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ.

**Матеріали та методи.** У 2019–2020 рр. у дослідження залучили 66 пацієнтів (55,4 % жінок) віком 25–59 років (медіана – 51,1 року). Сформували 3 групи, рандомізовані за віком і статтю: група 1 (n = 21) – група добровольців без АГ і СГ; група 2 (n = 25) – еутиреоїдні пацієнти з АГ 1–2 стадії, 1–2 ступеня та низьким/помірним кардіоваскулярним ризиком (КВР); група 3 (n = 20) – хворі на АГ 1–2 стадії, 1–2 ступеня з низьким/середнім КВР у поєднанні з СГ. Усім обстеженим виміряли артеріальний тиск, оцінили антропометричні дані, визначили рівень глюкози, показники ліпідного профілю.

**Результати.** Порівняльна характеристика груп показала збільшення частоти виявлення збільшеного обводу талії та співвідношення обводу талії до обводу стегон, ожиріння, метаболічного синдрому, окремих його компонентів і порушень ліпідного профілю, особливо рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів високої щільності у пацієнтів з появою СГ навіть на ранніх стадіях АГ і КВР низьких градацій. Однак дисліпідемії в цілому та гіпертригліцеридемія зокрема були поширенішими в еутиреоїдних пацієнтів з АГ порівняно з хворими на АГ із супутнім СГ.

Виявили тенденцію до посилення гіноїдного типу ожиріння і поглиблення порушень ліпідного та вуглеводного профілів у пацієнтів із приєднанням СГ порівняно з еутиреоїдними хворими на АГ, хоча відмінності не були статистично значущими.

**Висновки.** Оцінювання кардіометаболічних факторів ризику показало збільшення вираженості ожиріння за жіночим типом і поглиблення порушень у ліпідному та вуглеводному профілях у пацієнтів навіть на ранніх стадіях АГ і КВР низьких ступенів із появою СГ, що додатково збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

## Распространённость кардиометаболических факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом

А. О. Радченко, Е. В. Колесникова

Известно, что наличие манифестного гипотиреоза несет дополнительные риски развития сердечно-сосудистых заболеваний из-за нарушения липидного и углеводного обмена. Но вопрос о том, оказывает ли субклинический гипотиреоз (СГ) такое же негативное влияние, остается спорным. Оценка его роли особенно важна у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на ранних стадиях заболевания для предупреждения будущих осложнений.

**Цель работы** – установить и оценить распространенность ранних кардиометаболических факторов риска у пациентов с АГ в сочетании с СГ.

**Материалы и методы.** В 2019–2020 гг. в исследование включили 66 пациентов (55,4 % женщин) в возрасте 25–59 лет (медиана – 51,1 года). Сформировали 3 группы, рандомизированные по возрасту и полу: группа 1 (n = 21) – группа добровольцев без АГ и СГ; группа 2 (n = 25) – эутиреоидные пациенты с АГ 1–2 стадии, 1–2 степени и низким/умеренным кардиоваскулярным риском (КВР); группа 3 (n = 20) – больные АГ 1–2 стадии, 1–2 степени с низким/средним КВР в сочетании с СГ. Всем обследованным измерили артериальное давление, оценили антропометрические данные, определили уровень глюкозы, показатели липидного профиля.

**Результаты.** Сравнительная характеристика групп показала увеличение частоты выявления повышенного объема талии и соотношения объема талии к объему бедер, ожирения, метаболического синдрома, отдельных его компонентов и нарушений липидного профиля, особенно уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с появлением СГ даже на ранних стадиях АГ и КВР низких градаций. Однако дислипидемии в целом и гипертриглицеридемии в частности более распространены у эутиреоидных пациентов с АГ по сравнению с больными АГ с сопутствующим СГ.

Отмечена тенденция к усилению гиноидного типа ожирения и углубление нарушений липидного и углеводного профиля у пациентов с присоединением СГ в сравнении с эутиреоидными больными АГ, хотя различия не были статистически значимыми.

**Выводы.** Оценка кардиометаболических факторов риска показала увеличение выраженности ожирения по женскому типу и углубление нарушений в липидном и углеводном профилях у пациентов даже на ранних стадиях АГ и КВР низких степеней с появлением СГ, что дополнительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** кардиометаболические факторы риска, метаболический синдром, липидный профиль, артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 800-805

Arterial hypertension (AH) is diagnosed in more than 40 % of the world population and this number is constantly growing, especially among the population of Central and Eastern Europe [1]. One of the negative consequences of this disease is disability. The average number of total years of life lost and disability adjusted life years (DALYs) due to disability and premature mortality caused by cardiovascular disease (CVD) was 10.000 per 100.000 Ukrainian population in 2017 [2]. The number of DALYs due to AH increased by 31 % over the period 2007 to 2017 [3]. At the same time, the prevalence of hypothyroidism in Ukraine has also been growing in recent years. Subclinical hypothyroidism (SH) is a pathological condition that precedes the development of overt (manifest) hypothyroidism. It is characterized by an increase in thyroid-stimulating hormone (TSH) levels above normal with normal laboratory values of thyroxine and triiodothyronine. The prevalence of SH is about 10 % among the population. The frequency of AH detection in patients with SH is quite high, which indicates the common links in the pathogenesis of both diseases. In the South Indian Population Study, AH was found in 24.6 % of patients with SH, and E. Piantanida et al. (2016) found that masked AH was revealed in 26.3 % of SH patients [4,5]. The negative impact of overt hypothyroidism on CVD has been proven by a large number of studies. For instance, it is known that increase in TSH is a statistically significant predictor of lipid and carbohydrate metabolism disorders, and decrease in thyroid function leads to the development of dyslipidemia, insulin resistance, obesity, metabolic syndrome (MS), hyperuricemia [6]. Lipid and carbohydrate metabolism disorders have also been found to be the most important cardiovascular risk (CVR) factors resulting in the develop-

ment of age-associated diseases [7]. An assessment of subclinical thyroid dysfunction has been made possible only recently owing to new highly sensitive methods of laboratory diagnosis. Thus, current data on the impact of SH on the progression of CVD, namely AH, are limited and quite contradictory [8,9].

Diagnostic suspicion of SH in the population, especially among non-elderly patients without severe comorbid pathologies, is often absent in the routine practice of primary and secondary care physicians. Therefore, it is interesting to study the influence of SH on the CVR factors occurrence in patients with AH in the early stages of the disease. Existing studies suggest that elevated levels of TSH and low levels of free thyroxine, even within baseline ranges, are associated with a higher risk of carbohydrate metabolism disorders, the development of type 2 diabetes mellitus (DM) and an increased risk of AH [10,11]. The highest percentile of highly sensitive TSH among patients in Taiwan with a significantly increased risk of overweight, central obesity, high blood pressure, dyslipidemia, and MS is a case in point [12]. The occurrence and severity of many CVR factors, especially their combination, in patients with a combined course of AH and SH can cause more severe disorders and accelerate the progression of both diseases. Therefore, it is important to correctly assess the impact of SH on the CVR to optimize preventive measures for AH patients.

### Aim

The aim of this study was to identify and evaluate the prevalence of early cardiometabolic risk factors in patients with AH combined with SH.

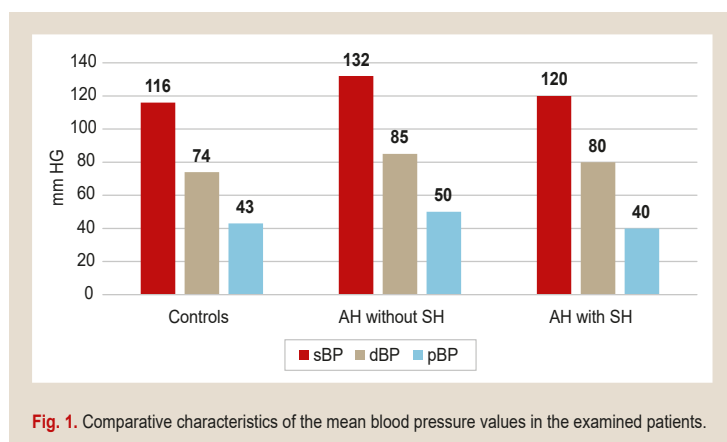


Fig. 1. Comparative characteristics of the mean blood pressure values in the examined patients.

Table 1. Anthropometric characteristics of the studied patients

Indicators, units	Controls (n = 21)	AH without SH (n = 25)	AH with SH (n = 20)	P <sup>1</sup> P <sup>2</sup> P <sup>3</sup>
Weight, kg	66.5 [60.0; 82.8]	88.0 [75.8; 95.5]	78.0 [71.0; 88.0]	<b>0.004</b> 0.053 0.284
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.8 [21.5; 27.2]	27.3 [25.4; 28.6]	27.1 [26.4; 29.8]	0.022 <b>0.005</b> 0.423
WC, m	0.805 [0.755; 0.921]	0.938 [0.798; 1.013]	0.930 [0.920; 1.030]	<b>0.008</b> <b>0.003</b> 0.878
HC, m	0.985 [0.958; 1.053]	1.010 [0.923; 1.063]	1.050 [1.020; 1.100]	0.541 <b>0.004</b> <b>0.027</b>
WC/HC	0.80 [0.77; 0.90]	0.92 [0.88; 0.95]	0.88 [0.87; 0.90]	<b>0.003</b> <b>0.035</b> 0.125

P<sup>1</sup>: controls vs AH without SH; P<sup>2</sup>: controls vs AH with SH; P<sup>3</sup>: AH without SH vs AH with SH.

## Materials and methods

The study included 66 patients with low-to-moderate CVR and mean age of 51.1 [41.7; 56.2] years who underwent outpatient or inpatient treatment at the GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (L. T. Malaya NIT NAMSU) from 2019 to 2020 and signed an informed consent to participate in the study. Among the subjects, women accounted for 55.4% (n = 41). The research protocol was approved at a meeting of the Ethics Commission of the L. T. Malaya NIT NAMSU. The methods of examination used in this work correspond to the principles of the Helsinki Declaration on the Ethical Principles of Medical Research Relating to Human Subjects and its Revisions (2008), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (2007) and recommendations of the Bioethics Committee at the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (2002).

All the patients were divided into 3 groups, randomized by age and sex: group 1 – 21 volunteers without AH and SH (hereinafter – controls); group 2 – 25 euthyroid patients with stage 1–2 grade 1–2 AH and low-to-moderate CVR (hereinafter – AH without SH) and with signs of autoimmune thyroiditis (AIT); group 3 – 20 patients with stage 1–2 grade 1–2 AH and low-to-moderate CVR combined with SH and with signs of AIT (hereinafter – AH with SH). The diagnosis of AH was made on the basis of 2018 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines

for the management of AH. All the patients received standard therapy for AH. The diagnosis of AIT was verified by ultrasound examination of the thyroid gland, determination of thyroperoxidase antibody (ATO-Ab) and thyroid function in all patients. The presence of SH in patients was assessed according to the 2013 European Thyroid Association clinical guidelines for SH.

The inclusion criteria were age 25–59 years, stage 1–2 grade 1–2 AH.

Exclusion criteria were: the presence of acute or exacerbation of chronic inflammatory diseases at the beginning of the study; cerebrovascular diseases; heart disease (a history of coronary heart disease, myocardial infarction, coronary revascularization, chronic heart failure stage IIB and III); overt hypothyroidism; severe renal and hepatic failure; oncological diseases; rheumatic diseases; allergic, viral and autoimmune diseases; pregnancy; patient refusal to participate in the study.

All the patients underwent clinical examination that included blood pressure (BP) and anthropometric measurements (height, weight, waist (WC) and hip circumferences (HC), body mass index (BMI), WC to HC ratio. The gynoid morphotype (low WC to HC ratio: for women <0.8; for men <0.9) in patients was evaluated as one of the protective factors against cardiometabolic risks. Lipid profile (total cholesterol (TC); triglycerides (TG); very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C); high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C); atherogenic coefficient (AC); low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)), carbohydrate profile (fasting glucose level; homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) were also determined. The presence of MS and its components as cardiometabolic risk factors were determined according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF) (2006).

Statistical processing of the results was performed using the application package Statistica (GRDKR-JFFPD-B34B-3GBV9-QTTHJ), with the serial number X12-53766. Since most of the variables were not normally distributed, the results were presented as the median (Me) and interquartile ranges – 25 (Q1) and 75 (Q3) percentiles – Me (Q1; Q3). The non-parametric Mann–Whitney U test was used to compare indicators between groups. Equality of group variances was checked using Fisher's exact (one-sided) test in four-field tables. Statistically significant differences were determined at a level of P < 0.05.

## Results

An objective examination showed that patients in group 3 had better systolic BP (sBP) control (P = 0.013) compared with group 2, as well as lower levels of diastolic BP (dBP), but the results were not statistically significant (Fig. 1). In our study, BP in patients with AH and SH was even lower compared to that in patients without SH. It is still unclear whether mild thyroid dysfunction affects BP, that requires further study using the results of daily BP monitoring.

According to the results of anthropometric measurements (Table 1), the highest mean values of weight, BMI, BP and WC to HC ratio were in group 2 patients. In patients with AH and SH, all anthropometric parameters, except for weight, were statistically higher than those in controls, but not as much as the corresponding values in group 2.

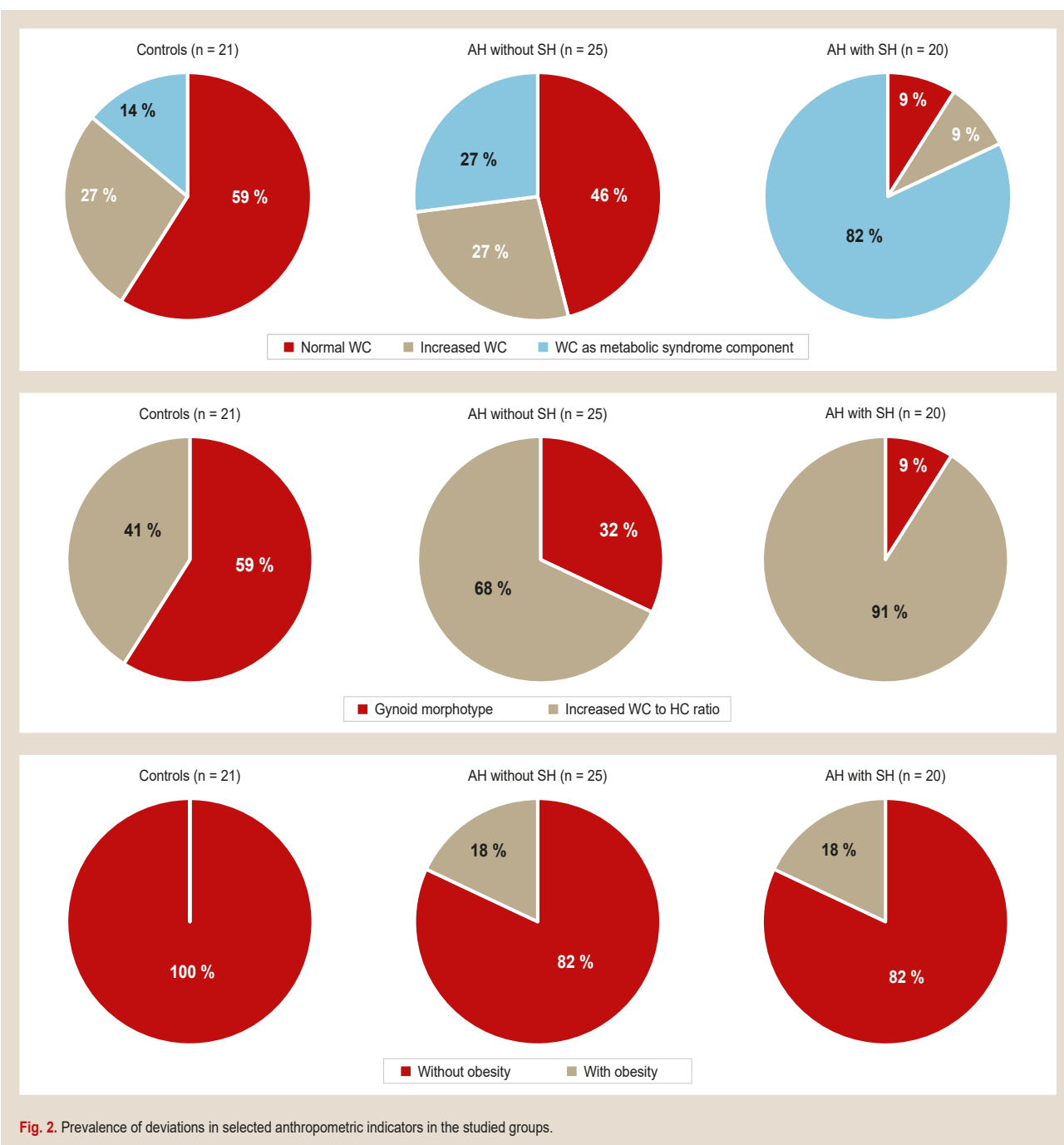


Fig. 2. Prevalence of deviations in selected anthropometric indicators in the studied groups.

Noteworthy statistically significant WC increase and, as a consequence, the better WC to HC ratio were seen in group 3 patients compared with group 2.

Further distribution of the obtained results into groups depending on the values of WC, WC to HC ratio and BMI revealed an increase in the degree of visceral obesity from the control group to the group of patients with AH and SH (Fig. 2). The proportion of individuals with normal WC among patients with AH and SH decreased, and the percentage of patients with increased and excessive WC as an obligatory component of MS, increased. In addition, the gynoid morphotype was predominant among controls, while this ratio changed in group 2, and in group 3, such a protective profile had only 9% of patients.

Statistically significant differences were found in the levels of TG, LDL-C and HOMA-IR between the controls and AH patients without SH, and in the levels of HOMA-IR between the controls and AH patients with SH (Table 2). There was also a tendency for increased levels of glucose, TC, LDL-C, AC in group 3 patients compared with those in group 2.

Analysis of the MS prevalence, its components, as well as different types of dyslipidemia among patients of different groups (Table 3) showed that the best metabolic profile in terms of CVD prevention was more common in patients with AH without SH in comparison to AH patients with SH. The prevalence of MS was doubled in patients with SH. Notably, in group 3 patients, there was an increase in the frequency of lipid disorders and their combinations

**Table 2.** Fasting glucose levels and lipid profile in the studied patients

Indicators, units	Controls (n = 21)	AH without SH (n = 25)	AH with SH (n = 20)	P <sup>1</sup> P <sup>2</sup> P <sup>3</sup>
Glucose, mmol/l	5.05 [4.87; 5.37]	5.27 [4.86; 5.60]	5.36 [4.85; 5.74]	0.315 0.320 0.607
HOMA-IR	2.52 [2.26; 2.97]	3.92 [2.96; 6.12]	4.32 [2.87; 7.25]	<b>0.034</b> <b>0.021</b> 0.114
TC, mmol/l	5.08 [4.68; 5.84]	5.47 [4.58; 6.11]	6.12 [4.37; 7.41]	0.460 0.252 0.336
TG, mmol/l	1.15 [0.88; 1.37]	1.48 [1.12; 2.25]	1.17 [1.02; 1.51]	<b>0.027</b> 0.433 0.266
VLDL-C, mmol/l	0.56 [0.39; 0.62]	0.67 [0.51; 1.02]	0.67 [0.46; 0.72]	<b>0.045</b> 0.181 0.578
HDL-C, mmol/l	1.51 [1.18; 1.67]	1.23 [1.08; 1.59]	1.31 [1.19; 1.62]	0.071 0.528 0.343
AC	2.76 [2.07; 3.34]	3.12 [2.02; 4.27]	3.41 [2.21; 4.40]	0.121 0.214 0.956
LDL-C, mmol/L	3.13 [2.84; 3.58]	3.34 [2.59; 4.18]	4.05 [2.28; 4.96]	0.307 0.207 0.297

P<sup>1</sup>: controls vs AH without SH; P<sup>2</sup>: controls vs AH with SH; P<sup>3</sup>: AH without SH vs AH with SH.

**Table 3.** Frequency of metabolic syndrome detection, its components and different types of dyslipidemia in the studied groups

Indicators, units	Controls (n = 21)	AH without SH (n = 25)	AH with SH (n = 20)
MS, %	0.0	9.1	18.2
Dyslipidemia, %	68.2	78.8	72.7
<b>Components of MS</b>			
↑TG + ↓HDL-C, %	0.0	12.1	18.2
↑TG + ↑glucose, %	4.5	15.2	9.1
↓HDL-C + ↑glucose, %	4.5	15.2	9.1
↑glucose, %	18.2	30.3	36.4
↑HOMA-IR, %	9.0	36.0	65.0
<b>Types of dyslipidemia</b>			
↑TC, %	45.5	60.6	63.6
↑TG, %	4.5	36.4	18.2
↓HDL-C, %	22.7	27.3	36.4
↑LDL-C, %	50.0	63.6	63.6
↑TC + ↑TG, %	0.0	24.2	18.2
↑TC + ↑LDL-C, %	40.9	57.6	63.36
↑TC + ↓HDL-C, %	9.1	15.2	27.3
↑LDL-C + ↓HDL-C, %	13.6	21.2	27.3
↑LDL-C + ↑VLDL-C + ↓HDL-C, %	0.0	9.1	18.2

in addition to the tendency for deterioration of mean lipid values compared with other groups.

## Discussion

Although patients with overt hypothyroidism often complain of weight gain, the association between SH and weight was less clear, especially in AH patients. Dey A., Kanneganti V., Das D. (2019) found that among SH patients with a mean age of  $35.1 \pm 10.26$  years, 12 % were overweight, 24 % were obese, 44 % had a high waist-to-hip ratio, indicating on central obesity, 20 % had high both BMI and waist-to-hip ratio [13]. A significant relationship between central obesity and SH was found by T. M. J. Santhoshakumari, M. Sneha

(2019) [14]. On the other hand, there was an assumption that weight gain contributed to the further development of SH. Zynat J. et al. (2020) found that abdominal obesity was a risk factor for elevated levels of antibodies to thyroid peroxidase in men [15]. The results of another study showed that the average level of TSH increased with increasing BMI [16]. The results of our study indicated a decrease in the severity of constitutional deviation in patients with AH and concomitant SH. However, we did not evaluate the level of antibodies to thyroperoxidase or antithyroid antibodies in patients. It is interesting, that in patients with AH and SH, the waist-to-hip ratio was better than in patients without SH. Therefore, there is a need for a more in-depth study of the "safe" limits of HC in AH patients with SH. After all, it is impossible to exclude the formation of a specific morphotype in patients with AH and SH in order to improve the processes of catabolism and protect the body from excessive accumulation of adipose tissue.

According to C. Xu et al. (2019), the proportion of individuals with high glucose levels in the group of people with SH was much higher than in controls. The risk of diabetes mellitus was likewise 2.29 times increased among people with SH [17]. In the current study, fasting glucose levels and HOMA-IR were increased, as well as the prevalence of elevated glucose levels and insulin resistance in people with AH and SH, but these changes were not significant.

The results of the available studies emphasize that SH patients have higher lipid levels, which may not correspond to the range of dyslipidemias, but contribute to the CVR in patients. Dey A., Kanneganti V., Das D. (2019) found that 92 % of SH patients had dyslipidemia. Among them, there were 36 % of hypertriglyceridemia cases, 36 % – hypercholesterolemia, 32 % – increased LDL-C, 64 % – increased LDL-C, 68 % – reduced HDL-C [13]. Evaluation of our study results revealed the tendency for the lipid profile deterioration and increase in the incidence of dyslipidemia in patients with AH and SH. The levels of TG and HDL-C were slightly better in patients with AH and SH compared to those in group 2, but the differences were not statistically significant. The detected changes may be related to lipid metabolism in the liver and require careful study on the lipid profile changes in patients with AH and SH depending on the liver functional status in this category of patients.

In a study of R. Li et al. (2020), a multivariate analysis conducted among patients in China identified SH as an independent risk factor for the development of MS [18]. Interestingly, the multivariate logistic regression analysis performed by L. Jiang et al. (2020), demonstrated the opposite impact, namely BMI and BP were independent predictors of SH development in women [19]. In our study, the prevalence of MS among patients with AH and SH was also higher as compared with patients of other groups.

## Conclusions

1. HC is statistically increased in patients with AH and SH compared with euthyroid AH patients.

2. In patients with AH and SH compared with the group of euthyroid AH patients, the increase in the values of fasting glucose, TC, LDL-C, AC is seen, while the levels of TG, HDL-C, on the contrary, tend to improve, although these changes are not statistically significant.

3. The prevalence of combined lipid profile disorders is higher among patients with AH and SH compared with euthyroid AH patients.

4. Metabolic profile is generally deteriorated in patients with AH even in the early stages and low-to-moderate CVR in combination with SH, that further increases the risk of other CVD and type 2 diabetes mellitus development.

5. Timely detection of SH in AH patients and a better monitoring of anthropometric parameters and the lipid and carbohydrate profile indices are necessary in order to prevent complications.

**Prospects for further research** are to study the relationship between inflammatory markers, oxidative stress indicators and cardiometabolic parameters in AH patients depending on thyroid dysfunction.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.05.2021  
Після доопрацювання / Revised: 14.06.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 01.07.2021

#### Information about authors:

Radchenko A. O., MD, PhD-student of the Department of Study of Aging Processes and Prevention of Metabolic-Associated Diseases, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv. ORCID ID: [0000-0002-9687-8218](https://orcid.org/0000-0002-9687-8218)  
Kolesnikova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of Study of Aging Processes and Prevention of Metabolic-Associated Diseases, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv. ORCID ID: [0000-0001-5606-6621](https://orcid.org/0000-0001-5606-6621)

#### Відомості про авторів:

Радченко А. О., PhD-аспірант відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно асоційованих захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.  
Колеснікова О. В., д-р мед. наук, професор, заст. директора з наукової роботи, зав. відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно асоційованих захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

#### Сведения об авторах:

Радченко А. О., PhD-аспірант отдела изучения процессов старения и профилактики метаболически ассоциированных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.  
Колесникова Е. В., д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. отделом изучения процессов старения и профилактики метаболически ассоциированных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

#### References

- [1] Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Burns, R., Rayner, M., & Townsend, N. (2017). *European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition*. European Heart Network, Brussels. <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>
- [2] (2020). Corrigendum to: European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*, 41(47), 4507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa062>
- [3] Stanaway, J. D., Afshin, A., Gakidou, E., Lim, S. S., Abate, D., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, M., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., & Abruham, A. R. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1923-1994. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32225-6)
- [4] Nair, S. N., Kumar, H., Raveendran, M., & Menon, V. U. (2018). Subclinical Hypothyroidism and Cardiac Risk: Lessons from a South Indian Population Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(2), 217-222. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_298\\_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_298_17)
- [5] Piantanida, E., Gallo, D., Veronesi, G., Pariani, N., Masiello, E., Premoli, P., Sassi, L., Lai, A., Tanda, M. L., Ferrario, M., & Bartalena, L. (2016). Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(10), 1131-1138. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0488-7>
- [6] Delitala, A. P., Scuteri, A., Maioli, M., Mangatia, P., Vilardi, L., & Erre, G. L. (2019). Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Medica*, 110(6), 530-545. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06292-X>
- [7] Zaprovalna, O. Ye., Kolesnikova, O. V., Radchenko, A. O., Bondar, T. M., & Potapenko, A. V. (2021). Pokaznyky peredchasnoho starinnya u patsientiv iz pomirnym kardiovaskuliarnym ryzykom [Premature aging indices in patients with moderate cardiovascular risk]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, 27(1), 5-9. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-1> [in Ukrainian].
- [8] Inoue, K., Ritz, B., Brent, G. A., Ebrahimi, R., Rhee, C. M., & Leung, A. M. (2020). Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease With Mortality. *JAMA Network Open*, 3(2), Article e1920745. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20745>
- [9] Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., & Manolis, A. S. (2020). Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(2), 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011>
- [10] He, W., Li, S., Wang, B., Mu, K., Shao, X., Yao, Q., Li, L., Li, Q., & Zhang, J. A. (2019). Dose-response relationship between thyroid stimulating hormone and hypertension risk in euthyroid individuals. *Journal of Hypertension*, 37(1), 144-153. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001826>
- [11] Korevaar, T. I. M. (2016). Thyroid-Function Changes Within the Normal Range Are a Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Thyroidology*, 28(12), 379-381. <https://doi.org/10.1089/ct.2016.28.379-381>
- [12] Chang, Y. C., Hua, S. C., Chang, C. H., Kao, W. Y., Lee, H. L., Chuang, L. M., Huang, Y. T., & Lai, M. S. (2019). High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6), Article 817. <https://doi.org/10.3390/jcm8060817>
- [13] Dey, A., Kanneganti, V., & Das, D. (2019). A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(7), 2439-2444. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_348\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19)
- [14] Santhoshakumari, T. M. J., & Sneha, M. (2019). Association between abdominal obesity and subclinical hypothyroidism. *Biomedical Research*, 30(5), 760-763. <https://doi.org/10.35841/biomedicalresearch.30-19-294>
- [15] Zynat, J., Li, S., Ma, Y., Han, L., Ma, F., Zhang, Y., Xing, B., Wang, X., & Guo, Y. (2020). Impact of Abdominal Obesity on Thyroid Auto-Antibody Positivity: Abdominal Obesity Can Enhance the Risk of Thyroid Autoimmunity in Men. *International Journal of Endocrinology*, 2020, Article 6816198. <https://doi.org/10.1155/2020/6816198>
- [16] Baral, B. R., Koirala, M., Lamichhane, B. S., Paudel, S. R., Banstola, L., Nepal, A., & Sharma, S. (2019). Correlation of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults. *Medical Journal of Pokhara Academy of Health Sciences*, 2(1), 116-120. <https://doi.org/10.3126/mjpaah.v2i3.26104>
- [17] Xu, C., Zhou, L., Wu, K., Li, Y., Xu, J., Jiang, D., & Gao, L. (2019). Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Are Induced via the IRE1a/XBP-1 Pathway in Subclinical Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, 10, Article 303. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00303>
- [18] Li, R. C., Zhang, L., Luo, H., Lei, Y., Zeng, L., Zhu, J., & Tang, H. (2020). Subclinical hypothyroidism and anxiety may contribute to metabolic syndrome in Sichuan of China: a hospital-based population study. *Scientific Reports*, 10(1), Article 2261. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58973-w>
- [19] Jiang, L., Du, J., Wu, W., Fang, J., Wang, J., & Ding, J. (2020). Sex differences in subclinical hypothyroidism and associations with metabolic risk factors: a health examination-based study in mainland China. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1), Article 100. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00586-5>

# Дихальні тренування з РЕЕР: ефективність і тривалість при корекції функціонального стану серцево-судинної системи в пацієнтів похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень

Е. О. Асанов  \*<sup>1,A,C,D,F</sup>, Ю. І. Голубова  <sup>1,B,C,D,E</sup>, І. А. Дыба  <sup>1,B,C,D</sup>, С. О. Асанова  <sup>2,B,C,D,E</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, <sup>2</sup>Компанія фармаркетингу «Здраво», м. Київ, Україна

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

**Ключові слова:**  
хронічне  
обструктивне  
захворювання  
легень, похилої  
вік, дихальні  
тренування з РЕЕР,  
серцево-судинна  
система.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 806-812

\*E-mail:  
[eoasanov@ukr.net](mailto:eoasanov@ukr.net)

**Key words:**  
COPD, elderly,  
breathing  
exercises, PEEP,  
cardiovascular  
system.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (6), 806-812

**Мета роботи** – з'ясувати ефективність і тривалість впливу на стан серцево-судинної системи дихальних тренувань із РЕЕР у пацієнтів похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 35 хворих на ХОЗЛ віком 60–74 роки. Пацієнтів поділили на дві групи: основну (18 осіб), якій призначали дихальні тренування з РЕЕР, та контрольну (17 осіб), у якій застосовували імітовані тренування. Оцінювали стан серцево-судинної системи. Дослідження виконали у вихідному стані (до тренувань), відразу після, через 1 та 3 місяці після курсового застосування тренувань.

**Результати.** Внаслідок дихальних тренувань із РЕЕР у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ відбувалося поліпшення стану серцево-судинної системи. Втім тривалість дії дихальних тренувань із РЕЕР коротка, їхній ефект не зберігався вже через місяць після завершення курсу. Встановлена залежність між зсувами SpO<sub>2</sub> та зсувами хвилинного об'єму кровообігу, а також між зсувами SpO<sub>2</sub> та зсувами периферичного судинного опору відразу після дихальних тренувань із РЕЕР у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ. Істотніший і триваліший вплив дихальних тренувань із РЕЕР на функціональний стан серцево-судинної системи спостерігали у хворих на ХОЗЛ похилого віку з вираженішою симптоматикою.

**Висновки.** Під впливом дихальних тренувань із РЕЕР підвищується ефективність функціонування серцево-судинної системи в пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ. Це пов'язано з підвищенням оксигенації крові в легенях. Ефект дихальних тренувань із РЕЕР не зберігається вже через місяць після курсу тренувань, стійкіший і триваліший у хворих із вираженою клінічною симптоматикою. У пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ курси дихальних тренувань із РЕЕР бажано повторювати щомісяця.

## Breathing exercises with PEEP: efficiency and duration for correcting the cardiovascular system functional state in older patients with COPD

E. O. Asanov, Yu. I. Holubova, I. A. Dyba, S. O. Asanova

**The aim** of the work is to find out the effectiveness and duration of the breathing exercises with PEEP action on the cardiovascular system state in older patients with COPD.

**Materials and methods.** A total of 35 patients with COPD aged 60–74 years were examined. All the patients were divided into two groups: the main group (18 people) who received breathing exercises with PEEP, and the control group (17 people) who received simulated exercises. The cardiovascular system state was assessed. The examinations were performed in the initial state (before training), immediately after, one month later, and three months after the training course.

**Results.** The cardiovascular system state improved as a result of breathing exercises with PEEP in older patients with COPD. At the same time, the duration of the breathing exercises with PEEP action was short; the effect of their use was not preserved in a month. Relationships between shifts in SpO<sub>2</sub> and cardiac output, as well as between shifts in SpO<sub>2</sub> and peripheral vascular resistance immediately after the use of breathing exercises with PEEP in older patients with COPD have been established. A more significant and prolonged effect of breathing exercises with PEEP on the cardiovascular system functional state was observed in older COPD patients with more severe symptoms of the disease.

**Conclusions.** The increase in cardiovascular performance was influenced by breathing exercises with PEEP in older COPD patients due to the improved lung oxygenation capacity. The effect of breathing exercises with PEEP remained within a month after the training course and was more stable and longer in patients with severe clinical symptoms. Older COPD patients are advised to repeat the courses of breathing exercises with PEEP every month.

## Дыхательные тренировки с РЕЕР: эффективность и длительность при коррекции функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью лёгких

Э. О. Асанов, Ю. И. Голубова, И. А. Дыба, С. О. Асанова

**Цель работы** – установить эффективность и длительность влияния на состояние сердечно-сосудистой системы дыхательных тренировок с РЕЕР у пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

**Матеріали і методи.** Обстежували 35 хворих ХОБЛ в віці 60–74 роки. Пацієнтів поділили на дві групи: основну (18 осіб), до якої призначали дихальні тренувальні с РЕЕР, і контрольну (17 осіб), до якої проводили імітовані тренувальні. Оцінювали стан серцево-судинної системи. Дослідження виконані в початковому стані (до тренувань), одразу після, через 1 і 3 місяці після курсового застосування тренувань.

**Результати.** Внаслідок дихальних тренувань с РЕЕР у пацієнтів похилого віку з ХОБЛ відбувалося покращення стану серцево-судинної системи. В той же час тривалість дії дихальних тренувань с РЕЕР була короткою, і вже через місяць після закінчення курсу їх ефект не зберігався. Встановлено зв'язок між змінами  $SpO_2$  і змінами миттєвого об'єму кровообігу, а також між змінами  $SpO_2$  і змінами периферического судинного опору одразу після дихальних тренувань с РЕЕР у хворих ХОБЛ похилого віку. Більш значиме і триваліше вплив дихальних тренувань с РЕЕР на функціональний стан серцево-судинної системи відзначено у пацієнтів похилого віку з ХОБЛ більш вираженою симптоматикою.

**Висновки.** Під впливом дихальних тренувань с РЕЕР підвищується ефективність функціонування серцево-судинної системи у хворих ХОБЛ похилого віку. Це пов'язано з підвищенням оксигенації крові в легенях. Ефект дихальних тренувань с РЕЕР не зберігався вже через місяць після курсу тренувань, більш стійкий і триваліший у пацієнтів з вираженою клінічною симптоматикою. У хворих ХОБЛ похилого віку курси дихальних тренувань с РЕЕР бажано повторювати щомісячно.

**Ключові слова:** хронічна обструктивна хвороба легень, похилого віку, дихальні тренувальні с РЕЕР, серцево-судинна система.

Запорозький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 806-812

Як відомо, процес старіння супроводжується поступовим зниженням ефективності функціонування респіраторної системи організму. Поряд з інволютивними змінами бронхолегеневого апарату під час старіння відбувається зниження інтенсивності тканинного дихання. Зменшення функціонального резерву, адаптивних можливостей зовнішнього дихання, пригнічення процесів тканинного дихання призводять до дефіциту енергозабезпечення організму в похилому віці. Все це спричиняє розвиток гіпоксії та гіпоксичних зрушень під час старіння. Внаслідок цього в осіб похилого віку формуються передумови розвитку захворювань легень, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [1,2].

Збільшення поширеності ХОЗЛ тісно пов'язане зі старінням населення. Поряд з курінням і забрудненням атмосфери старіння населення істотно впливає на епідеміологію ХОЗЛ [3–5]. Питома вага хворих похилого віку продовжує зростати у віковій структурі захворюваності на ХОЗЛ [4].

В осіб похилого віку розвиток ХОЗЛ відбувається на тлі вікових гіпоксичних змін. Незважаючи на розвиток адаптаційних реакцій, при розвитку ХОЗЛ прогресують артеріальна гіпоксемія та тканинна гіпоксія [1]. Їхнє поглиблення негативно позначається на функціональній здатності й адаптаційних можливостях організму, зокрема серцево-судинної системи (ССС) хворих на ХОЗЛ похилого віку [6]. Хронічна гіпоксія, що є наслідком цього, може викликати дистрофічні зміни в міокарді та порушення його скорочувальної здатності [7]. Відомо, що ССС забезпечує доставлення кисню тканинам. При розвитку ХОЗЛ у людей похилого віку відбувається нагромадження патологічних процесів на віковій гіпоксичній зміні, що призводить до збільшення артеріальної гіпоксемії та тканинної гіпоксії [1,2,4,8], саме тому ХОЗЛ характеризується високим серцево-судинним ризиком [9].

При розвитку артеріальної гіпоксемії, що відбувається при ХОЗЛ, зростає роль ССС як однієї з ланок механізмів компенсації. Негативний вплив хронічної гіпоксії реалізується розвитком серцево-судинної патології в пацієнтів із ХОЗЛ. Так, виявили прямий зв'язок між ХОЗЛ і різними патологічними станами ССС, смертністю від інфаркту міокарда [7,9–11]. Вважають, що прогресування бронхіальної обструкції при ХОЗЛ може призводити до порушень діяльності ССС [12]. На думку Л. І. Дворецького, ХОЗЛ у похилому віці спричиняє розвиток

легенево-серцевої недостатності [13]. Вікові зміни ССС можуть зумовлювати порушення її функціонування у хворих на ХОЗЛ [13]. Показано, що при розвитку ХОЗЛ у літньому віці спостерігають перевантаження серця опором та об'ємом [14], яке зумовлює формування резистентної серцевої недостатності у цих хворих.

Стає зрозумілою необхідність терапевтичного впливу на ССС у хворих на ХОЗЛ, особливо старшого віку.

Зважаючи на ризик розвитку небажаних явищ у хворих похилого віку внаслідок поліморбідності та поліпрагмації, використання медикаментозної терапії в похилому віці часто обмежене. Тому під час лікування осіб похилого та старшого віку актуальними є безмедикаментозні методи, для яких характерні низький ризик розвитку чи навіть відсутність побічних явищ.

Розглянута можливість використання у хворих похилого віку з ХОЗЛ дихальних тренувань із позитивним тиском наприкінці видиху (positive end-expiratory pressure – РЕЕР).

Аналіз відомостей наукової літератури показав: створення позитивного тиску наприкінці видиху позитивно впливає на систему зовнішнього дихання, підвищуючи функціональні можливості цієї системи та надаючи лікувальний вплив при захворюваннях легень [15,16], а також поліпшує функцію газообміну в легенях, передусім завдяки запобіганню бронхіальному колапсу та зниженню опору бронхів на видиху. Дихальні тренувальні з позитивним тиском наприкінці видиху підвищують легеневиї комплаєнс, знижують еластичний опір диханню, емфізематозність легень, збільшують силу експіраторних дихальних м'язів [15,17].

Досліджень щодо впливу дихальних тренувань із РЕЕР на стан ССС у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ у доступній фаховій літературі недостатньо. Раніше досліджували ефективність впливу дихальних тренувань із РЕЕР у хворих на ХОЗЛ похилого віку [18]. Нез'ясованими залишаються питання щодо впливу дихальних тренувань із РЕЕР на стан ССС, а також термін збереження їхнього ефекту в пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ.

## Мета роботи

З'ясувати ефективність і тривалість впливу на стан серцево-судинної системи дихальних тренувань



із РЕЕР у пацієнтів похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили у відділі клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, загальноотерапевтичному відділенні ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». Всі процедури дослідження, інформація для пацієнта, форма інформованої згоди погоджені комісією з питань етики клінічного сектора ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». Участь у дослідженні добровільна, всі пацієнти отримали детальну інформацію про дослідження та підписали інформовану згоду.

Обстежили 35 пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ поза загостренням, давність захворювання – від 7 до 27 років, I–II ст. бронхіальної обструкції (GOLD I–II), клінічні групи А і В. Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно до рекомендацій GOLD і наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [19].

Критерії залучення в дослідження:

1. датована форма письмової інформованої згоди, підписана перед участю в дослідженні;
2. вік від 60 до 74 років;
3. встановлений діагноз ХОЗЛ I–II ступеня, фаза ремісії за визначенням Американської торакальної спілки/Європейського респіраторного товариства, GOLD 2020, наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.;
4. підтримувальна терапія з приводу ХОЗЛ тривалістю щонайменше 2 місяці перед залученням у дослідження (агоністи  $\beta$ -рецепторів або М-холінолітики короткої дії, агоністи  $\beta$ -рецепторів або М-холінолітики тривалої дії, їхня комбінація).

Критерії виключення з дослідження: наявність бронхіальної астми чи інших захворювань легень з активним перебігом; імуносупресія або інші фактори ризику розвитку пневмонії; пневмонія та/або середньої тяжкості чи важке загострення ХОЗЛ, які не закінчилися щонайменше за 14 днів до залучення в дослідження; інфекція дихальних шляхів; наявність в анамнезі або визначені на час початку дослідження ознаки інших клінічно значущих захворювань; патологічні та клінічно значущі показники ЕКГ у 12 відведеннях; злякисні новоутворення з тривалістю ремісії менше за 5 років; із дослідження виключали пацієнтів, які потенційно можуть порушувати режим лікування, а також не можуть виконувати процедури, передбачені в дослідженні.

Протягом дослідження пацієнти отримували стандартну терапію, що включала  $b_2$ -агоніст, М-холінолітик тривалої дії чи їхню комбінацію, а також сальбутамол за потреби як препарат невідкладної допомоги для полегшення симптомів ХОЗЛ. Бронхолітична терапія була призначена не менше ніж за 2 місяці до залучення в дослідження.

Пацієнтів поділили на дві групи: основну (18 осіб), якій призначали дихальні тренування з РЕЕР, та контрольну (17 осіб), в якій застосовували імітовані тренування (IT). Поділ на групи здійснили методом простої рандомізації за допомогою таблиці випадкових чисел.

Тип і ступінь вираженості порушень вентиляційної функції легень оцінювали за показниками спірографії та кривої «потік – об'єм» форсованого видиху на апараті Spirobank (Mir, Італія).

Оцінювали показники ССС: частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ) і сатурацію крові ( $SpO_2$ ) реєстрували за допомогою монітора ЮМ-300 (ЮТАС, Україна), а ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм кровообігу (ХОК), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) визначали методом реографії на апараті Регіна (Україна).

Для підвищення ефективності функціонування ССС у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ застосовували дихальні тренування з РЕЕР.

Найважливіша складова лікувальної дії дихальних тренувань із РЕЕР, необхідна для досягнення бажаного ефекту, – рівень тиску наприкінці видиху. Цей тиск повинен бути не надто низьким, бо не буде ефекту від використання тренажера, а занадто високий тиск може викликати небажані зміни гемодинаміки, пов'язані з ускладненням венозного повернення крові (зниження серцевого викиду, легеневого кровотоку, підвищення внутрішньочерепного тиску) [20,21]. Названі небажані ефекти дихання з РЕЕР виникають при доволі високому рівні тиску наприкінці видиху та залежать від особливостей гемодинаміки конкретної людини. Відомо, що в осіб похилого віку знижується венозне повернення крові, ХОК, легеневий і мозковий кровотік. Тому несприятливі ефекти РЕЕР у них можуть розвиватися при нижчих величинах тиску наприкінці видиху.

Визначаючи опір видиху для здійснення дихальних тренувань, виходили з результатів попередніх досліджень [22], де виявили, що для літніх людей із фізіологічним старінням дихальної системи оптимальним є дихання з опором видиху 10 см вод. ст., а для літніх людей із прискореним старінням дихальної системи – 5 см вод. ст. [22]. Зважаючи на те, що ХОЗЛ є клінічною моделлю прискореного старіння дихальної системи, у цьому дослідженні під час дихальних тренувань із РЕЕР використовували рівень опору видиху 5 см вод. ст.

Курс дихальних тренувань із РЕЕР – 10 щоденних сеансів, кожен сеанс передбачав 15-хвилинне дихання з РЕЕР 5 см вод. ст. Дихальні тренування з РЕЕР здійснювали за допомогою дихального тренажера Threshold PEP (ФРН).

Обстеження виконували до, після завершення курсу тренувань, а також через 1 і 3 місяці.

Результати опрацювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Statistica 7.0 for Windows. Усі показники мали розподіл, близький до нормального, тому використали параметричні статистичні процедури. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою тесту Коломогорова–Смирнова та Шапіро–Вілка. Нормальним вважали розподіл даних при  $p > 0,05$ . Розраховували середні значення показників (М) та їхнє стандартне відхилення (SD). Для визначення статистичної значущості відмінностей використовували дисперсійний однофакторний post-hoc аналіз ANOVA з застосуванням поправки Бонфероні. Для встановлення залежностей використовували кореляційний аналіз. Статистично значущим рівнем вірогідності вважали  $p < 0,05$ .

### Результати

Результати спостереження в динаміці показали певні зміни функціонування ССС у пацієнтів похилого віку з

**Таблиця 1.** Вплив дихальних тренувань із РЕЕР на стан ССС у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ (М ± SD)

Показники, одиниці вимірювання	Вихідний стан	Відразу після РЕЕР	Через 1 місяць після РЕЕР	Через 3 місяці після РЕЕР
САТ, мм рт. ст.	138,4 ± 2,3	127,5 ± 2,0*	139,4 ± 2,3*	140,7 ± 2,8
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	75,56 ± 1,14	69,22 ± 1,21*	74,34 ± 1,19	75,62 ± 1,24
УО, л	0,058 ± 0,001	0,067 ± 0,001*	0,060 ± 0,002	0,057 ± 0,001
ХОК, л/хв	4,38 ± 0,11	4,64 ± 0,10*	4,46 ± 0,14	4,31 ± 0,12
ЗПСО, кПа·с/л	259,23 ± 11,43	185,58 ± 9,26*	248,19 ± 10,35	255,12 ± 10,43
SpO <sub>2</sub> , %	94,73 ± 0,17	95,85 ± 0,13*	95,74 ± 0,11*	94,82 ± 0,13

\*: відмінності порівняно з вихідним станом вірогідні,  $p < 0,01$ ; використовували дисперсійний однофакторний post-hoc аналіз ANOVA із застосуванням поправки Бонфероні.

ХОЗЛ під впливом курсового застосування дихальних тренувань із РЕЕР (табл. 1). Відразу після лікування під впливом дихальних тренувань із РЕЕР у хворих на ХОЗЛ похилого віку підвищувалась скорочувальна здатність міокарда, про що свідчить підвищення ХОК – інтегрального показника центральної гемодинаміки.

Збільшення ХОК після курсового застосування дихальних тренувань із РЕЕР у хворих на ХОЗЛ похилого віку відбувалося внаслідок підвищення УО (табл. 1).

Курсове застосування дихальних тренувань із РЕЕР позитивно впливало на стан судин. Так, відразу після курсу дихальних тренувань із РЕЕР у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ відбувалося зменшення периферичного судинного опору, яке закономірно призводило до зниження САТ (табл. 1).

Нормалізація артеріального тиску, зниження периферичного судинного опору в пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ свідчать про поліпшення регуляції судинного тону внаслідок впливу дихальних тренувань із РЕЕР.

Позитивний вплив дихальних тренувань із РЕЕР пов'язаний зі зниженням артеріальної гіпоксемії та поліпшенням кисневого забезпечення організму. Саме це призводить до поліпшення метаболізму, зокрема ССС, а також підвищення ефективності її функціонування у хворих на ХОЗЛ похилого віку після дихальних тренувань із РЕЕР.

Але тривалість дії дихальних тренувань із РЕЕР коротка, ефект від їхнього виконання за більшістю показників (крім САТ) не зберігався навіть через 1 місяць (табл. 1).

Поліпшення стану ССС унаслідок застосування дихальних тренувань із РЕЕР у хворих на ХОЗЛ похилого віку залежало від підвищення SpO<sub>2</sub>. Кореляційний аналіз показав залежність між зсувами SpO<sub>2</sub> та зсувами ХОК відразу після дихальних тренувань з РЕЕР у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ). Зниження судинного опору також залежало від поліпшення кисневого постачання організму за результатами дихальних тренувань із РЕЕР у хворих на ХОЗЛ похилого віку. Про це свідчить залежність між зсувами SpO<sub>2</sub> та зсувами ЗПСО відразу після дихальних тренувань з РЕЕР в осіб похилого віку з ХОЗЛ ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ).

Як відомо, ефективність конкретного терапевтичного методу визначається також клінічними проявами хвороби. Тому важливо оцінювати вплив дихальних тренувань із РЕЕР на функціональний стан ССС залежно від вираженості клінічних проявів у хворих на ХОЗЛ похилого віку. Для цього визначили вплив фактора симптоматики хвороби («багато» або «мало» симптомів – клінічна група А або В) на зміни показників функціонального стану ССС відразу після дихальних тренувань із РЕЕР в обстежених. Результати свідчать про значущі відмінності ( $p < 0,05$ )

**Таблиця 2.** Зсуви показників функціонального стану ССС і SpO<sub>2</sub> у хворих на ХОЗЛ похилого віку різних клінічних груп відразу після дихальних тренувань із РЕЕР (М ± SD)

Показники, зсуви	Група А	Група В
ΔСАТ, мм рт. ст.	-6,3 ± 1,1	-13,4 ± 1,2*
ΔЧСС, хв <sup>-1</sup>	-6,12 ± 0,91	-6,56 ± 0,84
ΔУО, л	0,006 ± 0,001	0,012 ± 0,001
ΔХОК, л/хв	0,21 ± 0,01	0,27 ± 0,01*
ΔЗПСО, кПа·с/л	-52,65 ± 4,42	-73,65 ± 4,40
ΔSpO <sub>2</sub> , %	1,08 ± 0,23	1,21 ± 0,22

\*: вірогідні відмінності порівняно з групою А,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 3.** Зсуви показників функціонального стану ССС і SpO<sub>2</sub> у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ різних клінічних груп через 1 місяць після дихальних тренувань із РЕЕР (М ± SD)

Показники, зсуви	Група А	Група В
ΔСАТ, мм рт. ст.	1,8 ± 0,5	-4,2 ± 0,8*
ΔЧСС, хв <sup>-1</sup>	1,23 ± 0,21	-2,47 ± 0,33
ΔУО, л	0,000 ± 0,001	0,060 ± 0,001*
ΔХОК, л/хв	0,05 ± 0,02	0,13 ± 0,01*
ΔЗПСО, кПа·с/л	53,74 ± 5,11	64,38 ± 3,90
ΔSpO <sub>2</sub> , %	0,68 ± 0,26	0,81 ± 0,27*

\*: вірогідні відмінності порівняно з групою А,  $p < 0,05$ .

впливу дихальних тренувань із РЕЕР на функціональний стан ССС між клінічними групами А і В (табл. 2). Як показали результати дослідження, в пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ клінічної групи В зсуви SpO<sub>2</sub> істотніші, ніж у хворих похилого віку клінічної групи А (табл. 2).

Спостерігали істотніший позитивний вплив дихальних тренувань із РЕЕР на функціональний стан ССС у пацієнтів із вираженою симптоматикою хвороби. У динаміці через 1 місяць спостереження ці відмінності дещо зменшувались, але залишалися статистично значущими (табл. 3).

Використання імітованих тренувань, як показав аналіз результатів дослідження, не призводило до поліпшення стану ССС у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ на жодній із контрольних точок (табл. 4).

## Обговорення

Вивчаючи питання щодо механізмів впливу дихальних тренувань із РЕЕР на стан ССС, необхідно мати на увазі передусім зміни, що відбуваються в пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ.

Відомо, що розвиток артеріальної гіпоксемії при ХОЗЛ спричиняє компенсаторні зміни з боку ССС, спрямовані на збільшення доставлення кисню тканинам – зростання ЧСС і серцевого викиду. Раніше показали, що з віком ця реакція зменшується [1]. Це пов'язано,

Таблиця 4. Вплив імітованих тренувань на стан ССС у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ

Показники, одиниці вимірювання	Вихідний стан	Відразу після ІТ	Через 1 місяць після ІТ	Через 3 місяці після ІТ
САТ, мм рт. ст.	139,1 ± 1,8	136,9 ± 1,3	137,2 ± 1,2	138,3 ± 1,6
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	74,31 ± 1,69	73,31 ± 1,02	72,81 ± 1,07	72,56 ± 1,28
УО, л	0,063 ± 0,002	0,064 ± 0,001	0,064 ± 0,002	0,063 ± 0,002
ХОК, л/хв	4,70 ± 0,14	4,69 ± 0,10	4,63 ± 0,11	4,60 ± 0,15
ЗПСО, кПа*с/л	250,81 ± 10,39	227,94 ± 8,89	241,88 ± 7,93	253,50 ± 7,76
SpO <sub>2</sub> , %	94,82 ± 0,26	94,96 ± 0,19	94,74 ± 0,17	94,74 ± 0,17

ймовірно, зі зменшенням чутливості синусового вузла до вегетативних впливів під час старіння ССС [1].

Зміни артеріального тиску при артеріальній гіпоксемії мають складний ґенез. Зниження рО<sub>2</sub> в артеріальній крові викликає розширення артерій і збільшення кровотоку. Така реакція спрямована на компенсацію зниження рО<sub>2</sub> в тканинах. Розширення судин має призводити до зниження артеріального тиску. Водночас у пацієнтів із ХОЗЛ спостерігають складні зміни регуляції автономної нервової системи, що також впливають на тонус судин. Гіпоксія призводить до активації симпатoadреналової системи, а при ХОЗЛ збільшується активність парасимпатичного відділу автономної нервової системи. Сумарна складна дія цих факторів спрямована на компенсацію артеріальної гіпоксемії та тканинної гіпоксії. Це реалізується за допомогою перерозподілу кровотоку на користь життєво важливих органів (централізація гемодинаміки). Проявом цього є звуження судин – гіпоксична вазоконстрикція, збільшення пульсу, а отже підвищення артеріального тиску.

Вплив дихальних тренувань із РЕЕР у хворих на ХОЗЛ складний. Позитивний тиск наприкінці видиху перешкоджає тиску закриття дихальних шляхів, запобігає спаданню альвеол, а отже стабілізує та «включає» їх у газообмін. Також дихання з позитивним тиском наприкінці видиху зменшує шунтування крові та збільшує тривалість видиху, поліпшуючи вентиляційно-перфузійні співвідношення та сприяючи оксигенації крові. У хворих на ХОЗЛ, особливо похилого віку, спостерігають динамічну гіперінфляцію, тому нормалізація вентиляційно-перфузійних співвідношень для них вкрай важлива.

Отже, інтегральна реалізація наведених механізмів дихальних тренувань із РЕЕР призводить до поліпшення оксигенації крові в легенях, зменшення артеріальної гіпоксемії та підвищення кисневого забезпечення організму хворих на ХОЗЛ похилого віку. Можна припустити, що позитивний вплив дихальних тренувань із РЕЕР на стан ССС відбувається внаслідок зменшення важкості артеріальної гіпоксемії, поліпшення кисневого забезпечення організму, а отже зниження гіпоксичної вазоконстрикції, а також зниження артеріального тиску та збільшення скорочувальної здатності міокарда.

Дійсно, результати дослідження показали, що під впливом дихальних тренувань із РЕЕР у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ збільшується SpO<sub>2</sub>. Але це підвищення відбувалось лише відразу після курсу тренувань. Уже через місяць, а тим більше через три місяці показник SpO<sub>2</sub> повертався до вихідного рівня (табл. 1).

Цікавими є особливості впливу дихальних тренувань з РЕЕР в осіб похилого віку, які хворі на ХОЗЛ, залежно від вираженості клінічної симптоматики. На нашу думку, істотніший і триваліший ефект дихальних тренувань із РЕЕР у пацієнтів клінічної групи В порівняно з клінічною

групою А можна пояснити суттєвішим підвищенням оксигенації в легенях унаслідок застосування дихальних тренувань із РЕЕР. Саме підвищення кисневого забезпечення призводить до поліпшення функціональної здатності ССС у хворих на ХОЗЛ похилого віку. У результаті дослідження встановили залежність між рівнем оксигенації та функціональною здатністю ССС.

## Висновки

1. Використання дихальних тренувань із РЕЕР призводить до поліпшення стану серцево-судинної системи в пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ.
2. Поліпшення стану серцево-судинної системи у хворих на ХОЗЛ похилого віку після курсу дихальних тренувань із РЕЕР пов'язане з підвищенням оксигенації крові в легенях.
3. Ефект дихальних тренувань із РЕЕР у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ нестійкий, не зберігався вже через місяць після завершення курсу.
4. У хворих на ХОЗЛ похилого віку з вираженою клінічною симптоматикою ефект дихальних тренувань із РЕЕР стійкіший і триваліший.
5. Для збереження позитивного впливу на стан серцево-судинної системи у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ курси дихальних тренувань із РЕЕР бажано повторювати щомісяця.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у з'ясуванні механізмів дії дихальних тренувань із РЕЕР у хворих на ХОЗЛ похилого віку.

**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:

Асанов Е. О., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4021-1710](https://orcid.org/0000-0003-4021-1710)

Голубова Ю. І., молодший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9988-9628](https://orcid.org/0000-0001-9988-9628)

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

ORCID ID: [0000-0002-4212-8868](https://orcid.org/0000-0002-4212-8868)

Асанова С. О., медицинский представитель, компания фармаркетинг «Здраво», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1659-0212](https://orcid.org/0000-0003-1659-0212)

#### Information about authors:

Asanov E. O., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Holubova Yu. I., Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

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

Asanova S. O., Medical Representative, "Zdravo" Pharmaceutical Company, Kyiv, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

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

Голубова Ю. И., младший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины имени Д. Ф. Чеботарёва», г. Киев.

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

Асанова С. О., медицинский представитель, компания фармаркетинга «Здраво», г. Киев, Украина.

#### Список літератури

- [1] Возрастные и патологические изменения вентиляционной функции легких, газообмена и транспорта кислорода у больных хроническим обструктивным бронхитом пожилого возраста / О. В. Коркушко, Н. Д. Чеботарев, А. В. Писарук, Э. О. Асанов. *Український пульмонологічний журнал*. 2001. № 1. С. 13-16.
- [2] Bush A. Lung Development and Aging. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016. Vol. 13. Suppl. 5. P. S438-S446. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-112AW>
- [3] Ito K., Barnes P. J. COPD as a Disease of Accelerated Lung Aging. *Chest*. 2009. Vol. 135. Issue 1. P. 173-180. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1419>
- [4] Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? / C.-A. Brandsma et al. *European Respiratory Review*. 2017. Vol. 26. Issue 146. P. 170073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2017>
- [5] López-Campos J. L., Tan W., Soriano J. B. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016. Vol. 21. Issue 1. P. 14-23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
- [6] COPD significantly increases cerebral and cardiovascular events in hypertensives / M. Perticone et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 7884. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86963-z>
- [7] Predictors of outcome after coronary artery bypass grafting in patients older than 75 years of age / F. Islamoglu et al. *Medical Science Monitor*. 2003. Vol. 9. Issue 8. P. CR369-376. URL : <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/13104>
- [8] MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease? *Annals of the American Thoracic Society*. 2016. Vol. 13. Suppl. 5. P. S429-S437. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-124AW>
- [9] Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2009. Vol. 4. P. 337-349. <https://doi.org/10.2147/copd.s6400>
- [10] Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease / R. Dankner, U. Goldbourt, V. Boyko, H. Reicher-Reiss. *American Journal of Cardiology*. 2003. Vol. 91. Issue 2. P. 121-127. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03095-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03095-3)
- [11] Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study / P. Buch et al. *European Respiratory Journal*. 2003. Vol. 21. Issue 6. P. 1012-1016. <https://doi.org/10.1183/09031936.0300051502>

- [12] Occurrence and Prognostic Significance of Ventricular Arrhythmia Is Related to Pulmonary Function. A Study From «Men Born in 1914,» Malmö, Sweden / G. Engström et al. *Circulation*. 2001. Vol. 103. Issue 25. P. 3086-3091. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.25.3086>
- [13] Дворецкий Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. Москва : Литтерра. 2005. 216 с.
- [14] Влияние хронической обструктивной болезни легких на клинико-функциональное состояние миокарда у больных ишемической болезнью сердца / И. М. Фуштей и др. *Сімейна медицина*. 2018. № 1. С. 73-76. URL : <http://family-medicine.com.ua/article/view/135216/132011>
- [15] «Best» PEEP during one-lung ventilation / S. Inomata, T. Nishikawa, S. Saito, S. Kihara. *British Journal of Anaesthesia*. 1997. Vol. 78. Issue 6. P. 754-756. <https://doi.org/10.1093/bja/78.6.754>
- [16] Does a Higher Positive End Expiratory Pressure Decrease Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome? A Systematic Review and Meta-analysis / S. I. Phoenix et al. *Anesthesiology*. 2009. Vol. 110. Issue 5. P. 1098-1105. <https://doi.org/10.1097/ain.0b013e31819fae06>
- [17] Путиенко Ж. Е. Эффективность применения положительного давления в конце выдоха в коррекции легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом. *Український пульмонологічний журнал*. 1999. № 2. С. 42-44. URL : [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/99/upj\\_1999\\_2\\_ref.htm#14](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/99/upj_1999_2_ref.htm#14)
- [18] Асанов Э. О., Дыба И. А. Влияние дыхательных тренировок с положительным давлением в конце выдоха на вентиляцию и газообмен в легких у больных пожилого возраста с ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*. 2018. № 3. С. 38-43.
- [19] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019 / D. Singh et al. *European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 53. Issue 5. P. 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [20] The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics / M. D. Boone et al. *Neurocritical Care*. 2017. Vol. 26. Issue 2. P. 174-181. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0328-9>
- [21] Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level / L. Gattinoni et al. *Annals of Translational Medicine*. 2017. Vol. 5. Issue 14. P. 288. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.64>
- [22] Асанов Э. О., Дыба И. А., Осьмак Е. Д. Газообмен в легких у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы: влияние дыхательных тренировок с позитивным давлением на выдохе. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 3. С. 64-67. URL : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/14/pdf14-3/64.pdf>

#### References

- [1] Korkushko, O. V., Chebotarev, N. D., Pisaruk, A. V., & Asanov, E. O. (2001). Vozrastnye i patologicheskie izmeneniya ventilyatsionnoi funktsii legkikh, gazoobmena i transporta kisloroda u bol'nykh khronicheskim obstruktivnym bronkhitom pozhilogo vozrasta [Age-specific and pathological changes of lung ventilation function, gas exchange and oxygen transport in aged chronic obstructive bronchitis patients]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (1), 13-16. [in Russian].
- [2] Bush, A. (2016). Lung Development and Aging. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(Suppl. 5), S438-S446. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-112AW>
- [3] Ito, K., & Barnes, P. J. (2009). COPD as a Disease of Accelerated Lung Aging. *Chest*, 135(1), 173-180. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1419>
- [4] Brandsma, C. -A., de Vries, M., Costa, R., Woldhuis, R. R., Königshoff, M., & Timens, W. (2017). Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *European Respiratory Review*, 26(146), Article 170073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2017>
- [5] López-Campos, J. L., Tan, W., & Soriano, J. B. (2016). Global burden of COPD. *Respirology*, 21(1), 14-23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
- [6] Perticone, M., Maio, R., Caroleo, B., Suraci, E., Corrao, S., Sesti, G., & Perticone, F. (2021). COPD significantly increases cerebral and cardiovascular events in hypertensives. *Scientific Reports*, 11(1), Article 7884. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86963-z>
- [7] Islamoglu, F., Reyhanoglu, H., Berber, O., Ozbaran, M., Buket, S., Yüksel, M., Telli, A., & Durmaz, I. (2003). Predictors of outcome after coronary artery bypass grafting in patients older than 75 years of age. *Medical Science Monitor*, 9(8), CR369-376. <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/13104>
- [8] MacNee, W. (2016). Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease? *Annals of the American Thoracic Society*, 13(Suppl. 5), S429-S437. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-124AW>
- [9] Finkelstein, J., Cha, E., & Scharf, S. M. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4, 337-349. <https://doi.org/10.2147/copd.s6400>

- [10] Dankner, R., Goldbourt, U., Boyko, V., & Reicher-Reiss, H. (2003). Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 91(2), 121-127. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03095-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03095-3)
- [11] Buch, P., Friberg, J., Scharling, H., Lange, P., & Prescott, E. (2003). Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *European Respiratory Journal*, 21(6), 1012-1016. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00051502>
- [12] Engström, G., Wollmer, P., Hedblad, B., Juul-Möller, S., Valind, S., & Janzon, L. (2001). Occurrence and Prognostic Significance of Ventricular Arrhythmia Is Related to Pulmonary Function. A Study From «Men Born in 1914,» Malmö, Sweden. *Circulation*, 103(25), 3086-3091. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.25.3086>
- [13] Dvoretiskii, L. I. (2005). *Vedenie pozhilogo bol'nogo KhOBL [Management of COPD in older patients]*. Littera. [in Russian].
- [14] Fustey, I. M., Podsevahina, S. L., Palamarchuk, A. I., Tkachenko, O. V., & Cabanna, E. S. (2018). Vliyanie khronicheskoi obstruktsionnoi bolezni legkikh na kliniko-funktsional'noe sostoyanie miokarda u bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa [The effect of chronic obstructive pulmonary disease on the clinical and functional state of myocardium in patients with ischemic heart disease]. *Simeina medytsyna*, (1), 73-76. <http://family-medicine.com.ua/article/view/135216/132011> [in Russian].
- [15] Inomata, S., Nishikawa, T., Saito, S., & Kihara, S. (1997). «Best» PEEP during one-lung ventilation. *British Journal of Anaesthesia*, 78(6), 754-756. <https://doi.org/10.1093/bja/78.6.754>
- [16] Phoenix, S. I., Paravastu, S., Columb, M., Vincent, J. L., & Nirmlan, M. (2009). Does a Higher Positive End Expiratory Pressure Decrease Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome? A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*, 110(5), 1098-1105. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e31819fae06>
- [17] Putienko, Zh. E. (1999). Effektivnost' primeniya polozhitel'nogo davleniya v kontse vydokha v korrektsii legochnoi ventilyatsii u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i khronicheskim obstruktyvnym bronhitom [Efficiency of using positive end-expiratory pressure in correcting pulmonary ventilation in patients with bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (2), 42-44. [http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/99/upj\\_1999\\_2\\_ref.htm#14](http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/99/upj_1999_2_ref.htm#14) [in Russian].
- [18] Asanov, E. O., & Dyba, I. A. (2018). Vliyanie dykhatel'nykh trenirovok s polozhitel'nym davleniem v kontse vydokha na ventilyatsiyu i gazoobmen v legkikh u bol'nykh pozhilogo vozrasta s KhOZL [Influence of respiratory training with positive end-expiratory pressure on the ventilation and gas exchange in lungs of elderly patients with COPD]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (3), 38-43. [in Russian].
- [19] Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Halpin, D., Han, M., López Varela, M. V., Martínez, F., Montes de Oca, M., Papi, A., Pavord, I. D., Roche, N., Sin, D. D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A., ... Vogelmeier, C. (2019). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, 53(5), Article 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [20] Boone, M. D., Jinadasa, S. P., Mueller, A., Shaefi, S., Kasper, E. M., Hanafy, K. A., O'Gara, B. P., & Talmor, D. S. (2017). The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocritical Care*, 26(2), 174-181. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0328-9>
- [21] Gattinoni, L., Collino, F., Maiolo, G., Rapetti, F., Romitti, F., Tonetti, T., Vasques, F., & Quintel, M. (2017). Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level. *Annals of Translational Medicine*, 5(14), Article 288. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.64>
- [22] Asanov, E. O., Dyba, I. A., & Osmak, E. D. (2014). Gazoobmen v legkikh u pozhilykh lyudei s fiziologicheskimi i uskorennyimi starenii dykhatel'noi sistemy: vliyanie dykhatel'nykh trenirovok s pozitivnym davleniem na vydokhe [Pulmonary gas exchange in elderly people with physiological and accelerated aging of the respiratory system: effect of respiratory training with positive end expiratory pressure]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (3), 64-67. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/14/pdf14-3/64.pdf> [in Russian].

## Особливості ендovasкулярної емболізації церебральних аневризм у гострому періоді субарахноїдального крововиливу

О. Ю. Полковніков<sup>1,A,B,C,D,F</sup>, А. М. Матерухін<sup>1,B</sup>, Н. В. Ізбицька<sup>2,B,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, 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** – оцінити переваги сучасних методик ендovasкулярної оклюзії розірваних церебральних аневризм у гострому періоді субарахноїдального крововиливу (САК).

**Матеріали та методи.** Проаналізували медичну документацію пацієнтів, які отримували лікування гострого періоду аневризматичного САК у 2010–2021 рр. Визначили 2 групи: I – використання стандартних операційних катетерів, мінімальне використання асистувальних методик під час емболізації аневризм (2010–2016 рр.), II – рутинне використання триаксіальних систем доступу, інтраартеріальне введення німодипіну, активне застосування асистувальних методик при емболізації аневризм, антитромбоцитарна терапія, починаючи інтраопераційно безпосередньо після оклюзії аневризми (розчин ацелізіну 500 мг в/в крапельно; 2017–2021 рр.). Аналізували ступінь тяжкості САК за шкалами Hunt–Hess, Fisher, результат лікування за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), локалізацію та розмір аневризм, а також інтраопераційні ускладнення.

**Результати.** У першій групі 156 спостережень, у другій – 91. Середній вік пацієнтів у I групі – 48,26 року, у II – 51,44 року. За гендерною ознакою в обох групах більшість становили жінки. В усіх спостереженнях переважали аневризми комплексу передньої мозкової – передньої сполучної артерії, друга за частотою локалізація – внутрішня сонна артерія. За ступенем важкості САК за схваленими шкалами (Hunt–Hess, Fisher) вірогідних відмінностей не було.

Койлінг застосували в 100 % випадків, балон-асистенцію – в 6,48 % у I групі та 14,80 % у II, стент-асистенцію – у 2,56 % і 9,30 % спостережень відповідно за групами, «дистальний» доступ із використанням триаксіальної системи не виконували в I групі, у другій – 57,4 % випадків. Фармакоангіопластика з використанням розчину німодипіну застосована в 16,6 % спостережень I групи та 22,2 % II групи. Введення ацелізіну 0,5 г в/в крапельно безпосередньо після оклюзії аневризми здійснили у 22,2 % випадків II групи.

Інтраопераційний розрив аневризми виявили у 5,1 % випадків I групи та 1,1 % спостережень II групи. Міграцію спіралей у дистальне русло або материнську артерію спостерігали в 6,41 % випадків I групи та 2,20 % II групи. Тромбоемболічні ускладнення зареєстрували в 7,69 % спостережень I групи та 2,20 % II групи. Середнє значення ступеня порушення функції за мШР у I групі становило 2,27, у II – 1,45. Хороший результат лікування (1–2 ст. за мШР) визначили у 71,2 % спостережень I групи та 87,9 % II групи. Летальність у I групі – 12,82 % випадків, у II – 7,62 %.

**Висновки.** Рутинне використання триаксіальних систем доступу та внутрішньоартеріальна фармакопластика німодипіном дають змогу здійснювати адекватну профілактику маніпуляційного ангіоспазму під час катетеризації порожнини аневризми. Стабільність триаксіальної системи доступу забезпечує кращу керованість мікропровідника й мікрокатетера, зменшуючи ризик перфорації стінки аневризми під час катетеризації. Використання асистувальних методик емболізації розірваних церебральних аневризм у гострому періоді САК і профілактична інфузія розчину ацелізіну після оклюзії аневризми вірогідно знижують частоту тромбоемболічних ускладнень. Максимально рання оклюзія церебральної аневризми, що розірвалась, є не тільки профілактикою повторного розриву, але й розширює можливості інтенсивної терапії у профілактиці вторинних ускладнень САК.

### Ключові слова:

ендovasкулярна емболізація, ускладнення, субарахноїдальний крововилив.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 813-819

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

## Specifics of endovascular embolization for cerebral aneurysms in the acute period of subarachnoid hemorrhage

O. Yu. Polkovnikov, A. M. Materukhin, N. V. Izbytska

**Aim** – to assess the benefits of modern methods for endovascular occlusion of ruptured cerebral aneurysms in the acute period of subarachnoid hemorrhage (SAH).

**Materials and methods.** Medical records of patients undergoing treatment in the acute period of aneurysmal SAH between 2010–2021 were analyzed. 2 groups were formed: I – the use of standard surgical catheters, minimal use of adjunctive techniques for aneurysm embolization (2010–2016), II – routine use of triaxial access systems, intraarterial infusion of nimodipine, active use of adjunctive techniques for aneurysm embolization, intraoperative antiplatelet therapy immediately after aneurysm occlusion – 500 mg of solution Acelysin administrated intravenously (2017–2021). The severity of SAH according to the Hunt–Hess, Fisher scales, the treatment outcome according to the modified Rankin Scale (mSR), the location and size of aneurysms and intraoperative complications were analyzed.

**Results.** There were 156 observations in group I, 91 – in group II. The median age was 48.26 years in group I, 51.44 years – in group II. On the basis of gender status, there was a majority of women in both groups. Aneurysms of the anterior cerebral-anterior communicating artery complex predominated in both groups; the internal carotid artery was the second most frequent localization. The severity of SAH according to the generally accepted scales (Hunt–Hess, Fisher) did not differ significantly.

### Key words:

endovascular embolization, complications, subarachnoid hemorrhage.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 813-819

Coin embolization was used in 100 % of cases, balloon-assisted coiling was used in 6.48 % in group I and in 14.80 % – in group II, stent-assisted coiling – in 2.56 % and 9.30 %, respectively, distal access catheter with the triaxial system was not used in group I and it was performed in 57.4 % of cases in group II. Pharmacangioplasty using nimodipine solution was used in 16.6 % in group I and in 22.2 % in group II. Intravenous drip infusion of 0.5 g Acelysin was performed immediately after aneurysm occlusion in 22.2 % of cases in group II. Intraoperative aneurysm rupture was observed in 5.1 % in group I and in 1.1 % in group II. Distal coil migration or into the maternal artery occurred in 6.41 % in group I and in 2.20 % in group II. Thromboembolic complications were noted in 7.69 % and in 2.20 %, respectively. The mean value of dysfunction degree on mSR amounted to 2.27 in group I and 1.45 – in group II. A good treatment outcome (mRS score 1–2) was defined in 71.2 % of observations in group I and in 87.9 % – in group II. The death rate was 12.82 % and 7.62 %, respectively.

**Conclusions.** Routine use of triaxial access systems and intraarterial pharmacoplasty with nimodipine allow adequate prevention of mechanically induced vasospasm during catheterization of the aneurysm cavity. The triaxial access system stability provides better control of the microguidewire and microcatheters reducing the risk of aneurysmal wall perforation during catheterization. The use of adjunctive techniques for embolization of ruptured cerebral aneurysms in the acute period of SAH and prophylactic infusion of Acelysin solution after aneurysm occlusion significantly reduces the incidence of thromboembolic complications. The earliest possible occlusion of a ruptured cerebral aneurysm is not only the prevention of re-rupture, but also expands the possibilities of intensive care for preventing secondary complications of SAH.

#### Ключевые слова:

эндоваскулярная эмболизация, осложнения, субарахноидальное кровоизлияние.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 813-819

## Особенности эндоваскулярной эмболизации церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния

А. Ю. Полковников, А. Н. Матерухин, Н. В. Избицкая

**Цель работы** – оценить преимущества современных методик эндоваскулярной окклюзии разорванных церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния (САК).

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинской документации пациентов, проходивших лечение острого периода аневризматического САК в 2010–2021 гг. Выделили 2 группы: I – использование стандартных операционных катетеров, минимальное использование ассистирующих методик при эмболизации аневризм (2010–2016 гг.), II – рутинное использование триаксиальных систем доступа, интраартериальное введение нимодипина, активное применение ассистирующих методик при эмболизации аневризм, антитромбоцитарная терапия интраоперационно непосредственно после окклюзии аневризмы (раствор ацелизина 500 мг в/в капельно; 2017–2021 гг.). Анализировали степень тяжести САК по шкалам Hunt–Hess, Fisher, результат лечения по модифицированной шкале Ренкина (мШР), локализацию и размер аневризм, а также интраоперационные осложнения.

**Результаты.** В первой группе 156 наблюдений, во второй – 91. Средний возраст в I группе – 48,26 года, во II – 51,44 года. По гендерному признаку в обеих группах большинство составляли женщины. В обеих группах преобладали аневризмы комплекса передней мозговой – передней соединительной артерии, вторая по частоте локализация – внутренняя сонная артерия. По степени тяжести САК по общепринятым шкалам (Hunt–Hess, Fisher) достоверных различий не было. Койлинг использован в 100 % случаев, баллон-ассистенция – в 6,48 % в I группе и 14,8 % во II, стент-ассистенция – 2,56 % и 9,30 % соответственно в группах, «дистальный» доступ с применением триаксиальных систем не проводили в I группе, во второй – 57,4 % случаев. Фармакоангиопластика с использованием раствора нимодипина выполнена в 16,6 % наблюдений I группы и 22,2 % II группы. Введение ацелизина 0,5 г в/в капельно непосредственно после окклюзии аневризмы проведено в 22,2 % случаев II группы.

Интраоперационный разрыв аневризмы отмечен в 5,1 % случаев I группы и 1,1 % наблюдений II группы. Миграцию спиралей в дистальное русло или материнскую артерию наблюдали в 6,41 % случаев I группы и 2,2 % II группы. Тромбоэмболические осложнения зарегистрировали в 7,69 % наблюдений I группы и 2,20 % II группы. Среднее значение степени нарушения функции по мШР в I группе составило 2,27, во II – 1,45. Хороший результат лечения (1–2 ст. по мШР) отмечен в 71,2 % наблюдений I группы и 87,9 % II группы. Летальность в I группе – 12,82 %, во II – 7,62 %.

**Выводы.** Рутинное использование триаксиальных систем доступа и внутриартериальная фармакопластика нимодипином позволяют проводить адекватную профилактику манипуляционного ангиоспазма при катетеризации полости аневризмы. Стабильность триаксиальной системы доступа обеспечивает лучшую управляемость микропроводника и микрокатетера, что снижает риск перфорации стенки аневризмы. Использование ассистирующих методик эмболизации разорванных церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния и профилактическая инфузия раствора ацелизина после окклюзии аневризмы достоверно снижают частоту тромбоэмболических осложнений. Максимально ранняя окклюзия разорвавшейся церебральной аневризмы является не только профилактикой повторного разрыва, но и расширяет возможности интенсивной терапии в профилактике вторичных осложнений САК.

Аневризматичний субарахноїдальний крововилив (САК) – важке гостре захворювання з частотою розвитку в середньому 9 на 100 тисяч населення на рік із певними регіональними відмінностями та переважанням жінок віком понад 60 років [1]. Смертність та інвалідизація залежать не тільки від тяжкості ініціального крововиливу, але і від розвитку ускладнень. Одне з них – повторний розрив аневризми. Повідомляли про повторні кровотечі протягом перших 24 годин у 9–17 % пацієнтів, більшість

із них відбувалась протягом 6 годин після первинного крововиливу [2]. Кумулятивні показники летальності залежно від терміну після САК: 1 день – 25–30 %; 1 тиждень – 40–45 %; перший місяць – 50–60 %; шостий місяць – 55–60 %; 1 рік – 65 %, 5 років після крововиливу – 65–70 %. Майже 12 % пацієнтів помирають, не звернувшись за медичною допомогою [3].

Зважаючи на особливості перебігу захворювання, оклюзія аневризми – ключовий етап лікування. Згідно

з рекомендаціями Європейської інсультної організації (ESO), в логістичному та технічному аспектах оклюзії аневризми треба виконувати якомога раніше для зниження ризику повторної кровотечі; якщо це можливо, втручання необхідно здійснити протягом 72 годин після появи перших симптомів [4]. У рекомендаціях Американської інсультної організації (ASA) та Американської асоціації серця (AHA) наголошено, що хірургічне кліпування або ендovasкулярний койлінг розірваної аневризми потрібно виконувати якомога раніше, оскільки це дасть змогу знизити частоту повторного крововиливу після аневризматичного САК у більшості пацієнтів [5].

Ендovasкулярна емболізація церебральних аневризм – рутинний метод хірургічного лікування з хорошими клінічними результатами, що забезпечує адекватний захист від рецидиву крововиливу. Втім, незважаючи на поліпшення матеріально-технічного забезпечення і накопичення досвіду фахівцями, все-таки виникають ускладнення під час ендovasкулярної оклюзії.

Розрізняють такі ускладнення ендovasкулярної емболізації: внутрішньочерепні; пов'язані з екстракраніальними артеріями та встановленням напрямного катетера; пов'язані з місцем пункції [6]. Основні внутрішньочерепні ускладнення ендovasкулярної емболізації – інтраопераційна перфорація аневризми мікрокатетером, мікропровідником або спіраллю, тромбоемболічні події [6]; одним із чинників несприятливого прогнозу є інтраопераційний ангіоспазм [7].

## Мета роботи

Оцінити переваги сучасних методик ендovasкулярної оклюзії розірваних церебральних аневризм у гострому періоді субарахноїдального крововиливу.

## Матеріали і методи дослідження

Проаналізували медичну документацію пацієнтів, які отримували лікування гострого періоду аневризматичного САК у нейрохірургічному відділенні КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР у 2010–2021 рр. Усім пацієнтам виконали ендovasкулярну оклюзію аневризм.

Визначили 2 групи: I – використання стандартних операційних катетерів, мінімальне використання асистувальних методик під час емболізації аневризм (2010–2016 рр.), II – рутинне використання триаксіальних систем доступу, інтраартеріальне введення німодипіну, активне застосування асистувальних методик при емболізації аневризм, антитромбоцитарна терапія, починаючи інтраопераційно безпосередньо після оклюзії аневризми (розчин ацелізіну 500 мг в/в крапельно; 2017–2021 рр.).

Аналізували ступінь тяжкості САК за шкалами Hunt-Hess, Fisher, результат лікування за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР), локалізацію і розмір аневризм, а також інтраопераційні ускладнення. Для виявлення інтраопераційних ускладнень вивчали протоколи оперативних втручань, дані цифрового радіологічного архіву.

Кількісні результати вносили в комп'ютерну базу даних і формували загальною таблицю. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою Microsoft Excel 2016 із пакетом статистичної обробки AtteStat 12.

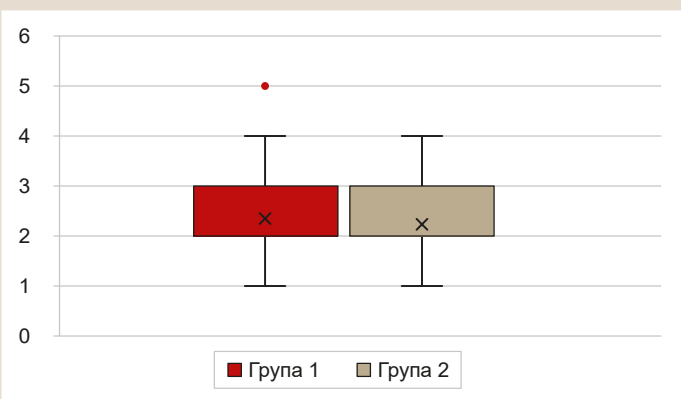


Рис. 1. Тяжкість субарахноїдального крововиливу за шкалою Hunt-Hess (середнє значення) у групах порівняння.

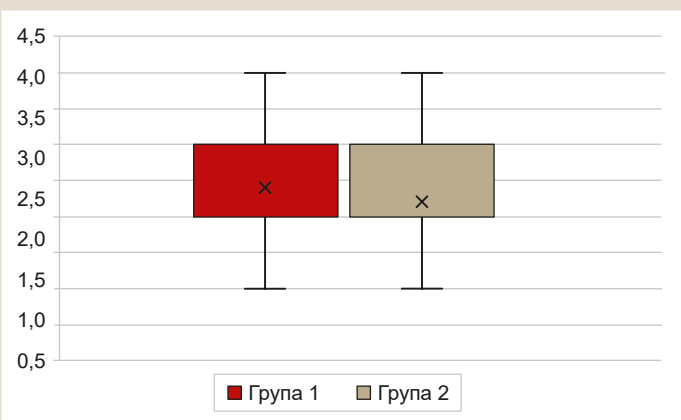


Рис. 2. Тяжкість САК за шкалою Fisher (середнє значення) у групах порівняння.

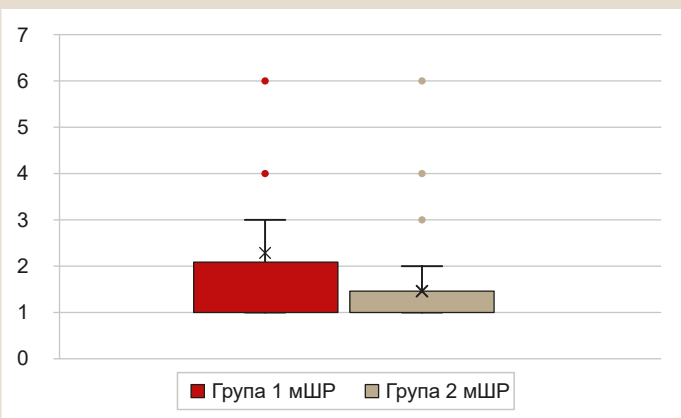


Рис. 3. Стан пацієнтів на час виписування зі стаціонара за модифікованою шкалою Ренкіна.

## Результати

У першій групі 156 спостережень, у другій – 91. Вікова градація та гендерні відмінності у групах порівняння не мали вірогідної різниці.

Середній вік у I групі – 48,26 року (від 23 до 74 років), у II групі – 51,44 року (від 19 до 68 років). За гендерною ознакою в обох групах більшість становили жінки: I група –  $n = 81$  (51,92 %), II –  $n = 53$  (58,24 %).

Визначили майже однакову кількість аневризм комплексу передньої мозкової – передньої сполучної артерії





**Рис. 4.** Використання триаксальної системи (довгий інтродьюсер IVA 6F 80 cm, операційний катетер дистального доступу Fargo Max, мікрокатетер Vasco 10D) для оклюзії розірваної аневризми ПСА.

(ПМА–ПСА): 72 (46,2 %) – в I групі, 43 (47,3 %) – у II групі. Друга за частотою локалізація – внутрішня сонна артерія (ВСА): в I групі – 61 (39,1 %), у II групі – 33 (36,3 %). Аневризми середньої мозкової артерії виявили у 13 (8,3 %) хворих I групи та 8 (8,7 %) осіб другої; аневризми ВББ у I групі діагностували в 10 (6,4 %) випадках, у II групі – 7 (7,7 %).

Терміни оклюзії аневризми з моменту розриву в I групі: до 72 годин – 8 (5,1 %) спостережень, 4–14 днів – 104 (66,7 %) спостереження, понад 15 днів – 44 (28,2 %). У II групі в терміни до 72 годин прооперували 6 (6,6 %) пацієнтів, 4–14 днів – 68 (74,7 %), понад 15 днів – 17 (18,7 %) осіб.

За ступенем тяжкості субарахноїдального крововиливу (середнє значення) вірогідних відмінностей не було: Hunt–Hess у I групі – 2,1, у II – 2,7 (рис. 1).

Тяжкість САК за радіологічною шкалою Fisher (середнє значення) становила в I групі 2,38, у II – 2,20 (рис. 2).

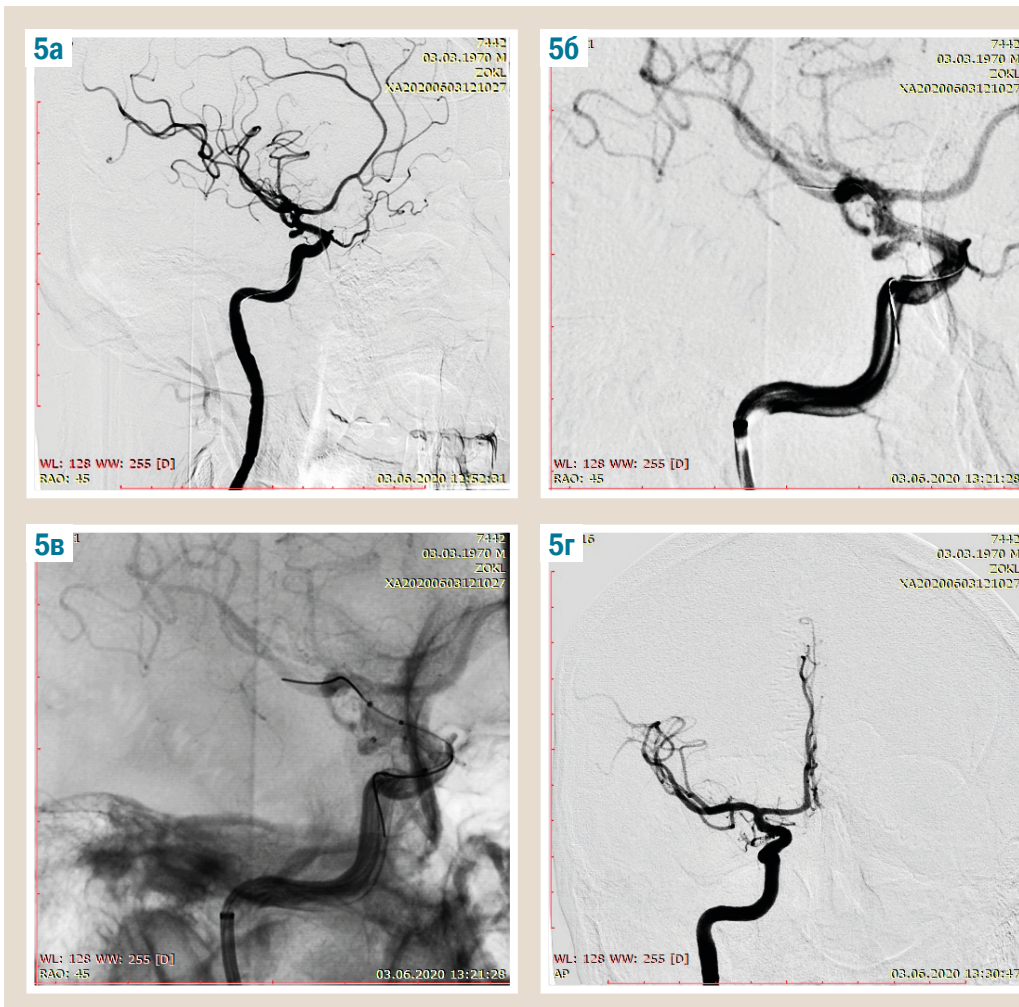
У результаті аналізу використаних методик ендovasкулярної оклюзії аневризм встановили: койлінг здійснили у 100 % випадків, балон-асистенцію – в 10 (6,48 %) випадках I групи та 14 (14,80 %) другої, стент-асистенцію – 4 (2,56 %) в 9 (9,30 %) спостережень у групах відповідно, «дистальний» доступ із використанням триаксальної системи у I групі не виконували, у II – 53 (57,4 %) випадки.

Фармакоангіопластика з використанням розчину німодипіну застосована в 26 (16,6 %) випадках I групи та 31 (22,2 %) другої. Введення ацелізину 0,5 г в/в крапельно безпосередньо після оклюзії аневризми здійснили у 21 (22,2 %) випадку II групи.

Інтраопераційний розрив аневризми ускладнив хірургічне втручання у 8 (5,1 %) спостереженнях I групи (4 закінчилися летально) та в 1 (1,1 %) випадку II групи. За локалізацією серед випадків ІПР вірогідно переважали аневризми комплексу ПМА–ПЗА – 8 (88,9 %) випадків, в одному спостереженні була аневризма ВСА. У більшості випадків (8 спостережень – 88,9 %) розмір аневризми не перевищував 4 мм.

Міграцію спіралей у дистальне русло або материнську артерію спостерігали в 10 (6,41 %) спостереженнях I групи і 2 (2,2 %) випадках II групи. Погіршення стану в ранньому післяопераційному періоді пов'язане з ішемією, яку діагностували у 12 (7,69 %) пацієнтів I групи та 2 (2,2 %) спостереженнях II групи.

Результати лікування оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР). Як хороший результат лікування оцінювали спостереження з 1–2 ступенем за мШР, задовільний – із 3 ступенем, незадовільний – із 4–5 ступенем. Середнє значення ступеня порушення функції за мШР у I групі становило 2,27, у II групі – 1,45. Хороший результат лікування (1–2 ст. за мШР) визначили у 111 (71,2 %) випадках I групи, 80 (87,9 %) спостереженнях



**Рис. 5.** Використання балон-асистенції під час оклюзії аневризми гирла 33А з використанням триаксальної системи (інтраопераційний розрив).

II групи. Летальність у I групі – 20 (12,82 %) випадків, у II групі – 7 (7,62 %) (рис. 3).

Повторний розрив аневризми під час перебування у стаціонарі до хірургічного лікування у 2010–2016 роках зафіксували у 32 хворих, у 2017–2020 роках – 14.

## Обговорення

Поліпшення результатів ендovasкулярної емболізації церебральних аневризм в останні роки пов'язане не тільки з удосконаленням технічного забезпечення ендovasкулярних нейроінтервенцій внаслідок розвитку ангіографічних комплексів і розроблення нових пристроїв, але і завдяки накопиченню досвіду фахівцями та доопрацюванню наявних методик оклюзії аневризм.

Ускладнення, пов'язані зі встановленням прямого катетера, успішно компенсуються в низці випадків застосуванням трансрадіального доступу, а також використанням «довгих» інтродьюсерів у складі три- і квадрияксальних систем. Ендovasкулярне втручання може бути простим і успішним при адекватному та стабільному доступі до внутрішньочерепних судинних аномалій. Однак анатомічні особливості будови дуги аорти та супрааортальних судин можуть ускладнити доступ до інтракраніальної судинної мережі. Недостатня підтримка й «жорсткість» системи доступу може призвести до ковзання та викиду провідникового катетера в аорту.

За даними фахової літератури, звивистість судин – найпоширеніша причина неефективності лікування в пацієнтів, яким планували стентування при стенотичних ураженнях інтракраніальних артерій [8].

Стабільність і керованість мікрокатетера та мікропровідника під час втручання необхідні для безпечної та ефективноної емболізації інтракраніальних аневризм. Підвищена реактивність судинної стінки в гострий період крововиливу, особливо в разі здійснення ендovasкулярної операції у строк понад 3 доби після розриву аневризми, спричиняє підвищення ризику розвитку інтраопераційних ускладнень, передусім так званого індукованого спазму, а ризик його розвитку залежить від тривалості й обсягу внутрішньосудинних маніпуляцій (рис. 4).

Найчастіше труднощі виникають при суперселективній катетеризації аневризм комплексу ПМА–ПСА, особливо при гострих кутах відходження А1 сегмента на тлі патологічної звивистості й атеросклеротичного ураження дуги аорти та її гілок. Відсутність достатньої проксимальної підтримки призводить до нестабільності провідникового катетера, недостатньої керованості мікрокатетера й мікропровідника. Останнє спричиняє розвиток маніпуляційного спазму в проксимальних і дистальних гілках ПМА.

У пацієнтів із церебральними аневризмами, яким виконали койлінг' або койлінг' із балон-асистенцією,

тромбоемболічні події частіші, ніж інтраопераційні розриви. Частота несприятливих клінічних результатів і смерті внаслідок тромбоемболічних подій та інтраопераційних розривів аневризм не відрізнялася. Ризик тромбоемболічних подій вищий у жінок і при аневризмах середньої мозкової артерії, а ризик інтраопераційного розриву вищий для аневризм меншого розміру, аневризм комплексу ПМА–ПЗА [9].

Інтраопераційний розрив аневризми (ІРА) під час ендovasкулярної емболізації розрваних внутрішньо-черепних аневризм є руйнівним і може призвести до серйозних клінічних наслідків (перипроцедуральний неврологічний дефіцит і смерть). Краще розуміння і передопераційне системне оцінювання факторів ризику ІРА може сприяти запобіганню розвитку останнього та поліпшенню результатів лікування [10]. Порівнюючи частоту ІРА у двох групах, визначили позитивну динаміку за зниженням частоти розвитку цього загрозового для життя ускладнення з 5,1 % серед спостережень I групи до 1,1 % у II групі. Це підтверджує ефективність застосування поліаксіальних систем доступу до інтракраніальних судинних уражень і не перевищує частоту ІРА, яку встановили інші автори [11,12].

За даними сучасних досліджень, малий розмір аневризми пов'язаний із ризиком ІРА у пацієнтів із розрваними аневризмами головного мозку та тими, що не розірвалися [13,14]. Ба більше, чинниками, що пов'язані з ІРА, вважають жіночу стать, біфуркаційний тип, розмір аневризми <5 мм, екстрену хірургію, місцеву анестезію та балон-асистенцію [15]. Останнє підтверджено у нашому дослідженні, але використання балон-асистенції під час ендovasкулярної оклюзії аневризми може бути способом припинення кровотечі, коли можлива перфорація стінки аневризми. В одному з випадків використовували інсуфляцію балона, який містився у проєкції шийки аневризми ВСА для її тимчасової оклюзії; це дало змогу здійснити койлінг і запобігти продовженню кровотечі (рис. 5).

Фактори, що пов'язані з ішемічними ускладненнями, – важкий ступінь САК WFNS, аневризма з широкою шийкою, емболізація зі стент-асистенцією [15]. Але причиною розвитку ішемії можуть бути міграція спіралей у просвіт материнської артерії, а також маніпуляційний спазм. У нашій серії спостережень виявили зниження кількості тромбоемболічних подій із 7,69 % в I групі до 2,20 % у II (із використанням поліаксіальних систем доступу й асистувальних методик оклюзії аневризм). У випадках, коли використовували балон- або стент-асистенцію, тромбоемболічних ускладнень і розвитку ішемії в ранньому післяопераційному періоді не зафіксували.

## Висновки

1. Рутинне використання триаксіальних систем доступу та внутрішньоартеріальна фармакопластика німодипіном дають змогу здійснювати адекватну профілактику маніпуляційного ангіоспазму під час катетеризації порожнини аневризми. Стабільність триаксіальної системи доступу забезпечує кращу керованість мікропроводника і мікрокатетера, знижуючи ризик перфорації стінки аневризми під час катетеризації.

2. Використання асистувальних методик емболізації розрваних церебральних аневризм у гострому періоді САК і профілактична інфузія розчину ацелізіну після оклюзії аневризми вірогідно знижують частоту тромбоемболічних ускладнень.

3. Максимально рання оклюзія церебральної аневризми, що розірвалася, є не тільки профілактикою повторного розриву, але й розширює можливості інтенсивної терапії у профілактиці вторинних ускладнень САК.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 01.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0003-2174-9849](https://orcid.org/0000-0003-2174-9849)

Матерухін А. М., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2856-6703](https://orcid.org/0000-0003-2856-6703)

Ізбицька Н. В., лікар-нейрохірург, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОС, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5178-9142](https://orcid.org/0000-0001-5178-9142)

## Information about authors:

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

Materukhin A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Izbytska N. V., MD, Neurosurgeon, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

## Сведения об авторах:

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

Матерухин А. М., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Избицкая Н. В., врач-нейрохирург, КНП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОР, Украина.

## Список літератури

- [1] Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends / N. K. de Rooij et al. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007. Vol. 78. Issue 12. P. 1365-1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>
- [2] Starke R. M., Connolly E. S. Jr., Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2011. Vol. 15. Issue 2. P. 241. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9581-0>
- [3] Huang J., van Gelder J. M. The Probability of Sudden Death from Rupture of Intracranial Aneurysms: A Meta-analysis. *Neurosurgery*. 2002. Vol. 51. Issue 5. P. 1101-1107. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00001>
- [4] European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage / T. Steiner et al. *Cerebrovascular Diseases*. 2013. Vol. 35. Issue 2. P. 93-112. <https://doi.org/10.1159/000346087>

- [5] Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / E. S. Connolly et al. *Stroke*. 2012. Vol. 43. Issue 6. P. 1711-1737. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
- [6] Complications of endovascular treatment for intracranial aneurysms: Management and prevention / Y. K. Ihn, S. H. Shin, S. K. Baik, I. S. Choi. *Interventional Neuroradiology*. 2018. Vol. 24. Issue 3. P. 237-245. <https://doi.org/10.1177/1591019918758493>
- [7] Нетлюх А. М. Хірургічне лікування хворих з розривами внутрішньочерепних артеріальних аневризм з ускладненим клінічним перебігом : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.05 / Львівський нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України. Львів, 2017. 312 с.
- [8] Angioplasty and Stent Placement in Intracranial Atherosclerotic Stenoses and Dissections / P. Lylyk et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2002. Vol. 23. Issue 3. P. 430-436.
- [9] Intraoperative Complications of Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms with Coiling or Balloon-assisted Coiling in a Prospective Multicenter Cohort of 1088 Participants: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm (ARETA) Study / L. Pierot et al. *Radiology*. 2020. Vol. 295. Issue 2. P. 381-389. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191842>
- [10] Wang J. M., Chen Q. X. Risk Factors for Intraprocedural Rerupture during Embolization of Ruptured Intracranial Aneurysms. *Journal of Korean Medical Science*. 2020. Vol. 35. Issue 48. P. e430. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e43030>
- [11] Neurological outcomes following intraprocedural rerupture during coil embolization of ruptured intracranial aneurysms / C. J. Stapleton, B. P. Walcott, W. E. Butler, C. S. Ogilvy. *Journal of Neurosurgery*. 2015. Vol. 122. Issue 1. P. 128-135. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS14616>
- [12] Predictors of Rehemorrhage After Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: The Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) Study / S. C. Johnston et al. *Stroke*. 2008. Vol. 39. Issue 1. P. 120-125. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.495747>
- [13] Does Small Aneurysm Size Predict Intraoperative Rupture during Coiling in Ruptured and Unruptured Aneurysms? / P. J. Mitchell, S. Muthusamy, R. Dowling, B. Yan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013. Vol. 22. Issue 8. P. 1298-1303. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.017>
- [14] Risk factors for and outcomes of intraprocedural rupture during endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms / S. Kawabata et al. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2018. Vol. 10. Issue 4. P. 362-366. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013156>
- [15] Factors related to adverse events during endovascular coil embolization for ruptured cerebral aneurysms / H. Imamura et al. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2020. Vol. 12. Issue 6. P. 605-609. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015459>
- [7] Netlyukh, A. M. (2017). *Khirurgichne likuvannya khvorykh z rozryvamy vnutrishnocherepnykh arterialnykh anevryzm z uskladnenym klinichnym perebihom*. Dis. ... dok. med. nauk. [Surgical treatment of cerebral aneurysms' rupture with a complicated disease course Dr. med. sci. diss.]. Lvivskiy nats. med. un-t im. D. Halytskoho MOZ Ukrainy. [in Ukrainian].
- [8] Lylyk, P., Cohen, J. E., Ceratto, R., Ferrario, A., & Miranda, C. (2002). Angioplasty and Stent Placement in Intracranial Atherosclerotic Stenoses and Dissections. *American Journal of Neuroradiology*, 23(3), 430-436.
- [9] Pierot, L., Barbe, C., Nguyen, H. A., Herbreteau, D., Gauvrit, J. Y., Januel, A. C., Bala, F., Comby, P. O., Desal, H., Velasco, S., Aggour, M., Chabert, E., Sedat, J., Trystram, D., Mamat, G., Gallas, S., Rodesch, G., Clarençon, F., Soize, S., Gawlitza, M., ... White, P. (2020). Intraoperative Complications of Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms with Coiling or Balloon-assisted Coiling in a Prospective Multicenter Cohort of 1088 Participants: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm (ARETA) Study. *Radiology*, 295(2), 381-389. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191842>
- [10] Wang, J. M., & Chen, Q. X. (2020). Risk Factors for Intraprocedural Rerupture during Embolization of Ruptured Intracranial Aneurysms. *Journal of Korean Medical Science*, 35(48), Article e430. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e43030>
- [11] Stapleton, C. J., Walcott, B. P., Butler, W. E., & Ogilvy, C. S. (2015). Neurological outcomes following intraprocedural rerupture during coil embolization of ruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 122(1), 128-135. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS14616>
- [12] Johnston, S. C., Dowd, C. F., Higashida, R. T., Lawton, M. T., Duckwiler, G. R., Gress, D. R., & CARAT Investigators. (2008). Predictors of Rehemorrhage After Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: The Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) Study. *Stroke*, 39(1), 120-125. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.495747>
- [13] Mitchell, P. J., Muthusamy, S., Dowling, R., & Yan, B. (2013). Does Small Aneurysm Size Predict Intraoperative Rupture during Coiling in Ruptured and Unruptured Aneurysms? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), 1298-1303. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.017>
- [14] Kawabata, S., Imamura, H., Adachi, H., Tani, S., Tokunaga, S., Funatsu, T., Suzuki, K., & Sakai, N. (2018). Risk factors for and outcomes of intraprocedural rupture during endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 10(4), 362-366. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013156>
- [15] Imamura, H., Sakai, N., Satow, T., Iihara, K., & JR-NET3 Study Group. (2020). Factors related to adverse events during endovascular coil embolization for ruptured cerebral aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 12(6), 605-609. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015459>

## References

- [1] de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(12), 1365-1372. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>
- [2] Starke, R. M., Connolly, E. S., Jr., & Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. (2011). Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 15(2), Article 241. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9581-0>
- [3] Huang, J., & van Gelder, J. M. (2002). The Probability of Sudden Death from Rupture of Intracranial Aneurysms: A Meta-analysis. *Neurosurgery*, 51(5), 1101-1107. <https://doi.org/10.1097/00006123-200211000-00001>
- [4] Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., Rinkel, G., & European Stroke Organization. (2013). European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 35(2), 93-112. <https://doi.org/10.1159/000346087>
- [5] Connolly, E. S., Jr., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., Vespa, P., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, & Council on Clinical Cardiology. (2012). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43(6), 1711-1737. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
- [6] Ihn, Y. K., Shin, S. H., Baik, S. K., & Choi, I. S. (2018). Complications of endovascular treatment for intracranial aneurysms: Management and prevention. *Interventional Neuroradiology*, 24(3), 237-245. <https://doi.org/10.1177/1591019918758493>

# Indicators of cellular metabolism alterations in patients with traumatic disease due to hypoxia depending on a management regimen of intensive care

M. S. Matvieienko  \*<sup>1,A,C,D,E</sup>, Yu. V. Volkova<sup>2,A</sup>, I. V. Belozorov <sup>1,F</sup>,  
K. E. Shamoun <sup>1,B</sup>, O. V. Riabov <sup>1,B</sup>, V. O. Pronin <sup>1,B</sup>

<sup>1</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, <sup>2</sup>Kharkiv National 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:

traumatic disease, hypoxia, D-fructose-1,6-diphosphate sodium hydrate, erythrocyte metabolism.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 820-827

## \*E-mail:

[maria.matvieienko@karazin.ua](mailto:maria.matvieienko@karazin.ua)

**The aim** of this study was to evaluate changes in the level of erythrocyte metabolism under conditions of hypoxia in patients with traumatic disease in polytrauma depending on the components of intensive care (IC).

**Materials and methods.** A prospective study was carried out in 88 patients suffering from polytrauma in the period from 2015 to 2017. All the patients were divided into 2 groups, comparable by severity of trauma and condition. A special feature of the examined patients was the staged surgical correction in all cases according to the Damage Control concept.

Patients from the Control group received an intensive care according to the standard local clinical protocol in polytrauma. Patients randomized to the FDP group were treated with infusion of D-fructose-1,6-diphosphate sodium hydrate in addition to the standard care. Hemodynamic parameters and cellular metabolism indicators were monitored: on admission to the operating room, after 24 hours, on day 3, 5 and 14.

**Results.** The signs of hypovolemia were equally severe in both groups on admission to the operating room. The FDP group demonstrated more rapid stabilization of hemodynamics and improved myocardial contractility at the 3<sup>rd</sup> day of IC.

The monitoring of acid-base balance and carbohydrate metabolism showed the presence of compensated metabolic acidosis and energy deficiency. High indexes of lactate/pyruvate indicated a sharp imbalance in the ratio of aerobic/anaerobic metabolic processes. The analysis of ATP dynamics displayed impaired mitochondrial ATP production and inhibition of the glycolytic pathway of energy release.

**Conclusions.** Complementary systemic inflammatory response with the elevation of lactate level by the 5<sup>th</sup> day occurred in patients with traumatic disease who underwent staged surgical correction. Optimization of intensive care resulted in a faster restoration of the balance between aerobic and anaerobic metabolic processes, an increase in the level of ATP and the rate of 2,3-DPG production in erythrocytes contributing to adequate oxygen supply to the tissues, supporting cellular respiration and preventing the development of oxidative tissue damage, as well as helped to maintain compensatory mechanisms and reduce cellular hypoxia ensuring adequate metabolism of vital organs.

## Ключові слова:

травматична хвороба, гіпоксія, D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, метаболізм еритроцитів.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 820-827

## Показники клітинного метаболізму в умовах гіпоксії при травматичній хворобі залежно від схеми інтенсивної терапії

М. С. Матвєєнко, Ю. В. Волкова, І. В. Белозьоров, К. Є. Шамун, О. В. Рябов, В. О. Пронін

**Мета роботи** – оцінити зміни рівня метаболізму еритроцитів в умовах розвитку гіпоксії у хворих на травматичну хворобу при політравмі залежно від складу інтенсивної терапії (ІТ).

**Матеріали та методи.** Здійснили проспективне дослідження 88 пацієнтів із політравмою (2015–2017 рр.). Хворих поділили на 2 групи, зіставні за тяжкістю стану. Особливістю пацієнтів було те, що в усіх випадках хірургічну корекцію, за концепцією Damage Control, виконували поетапно. Пацієнти контрольної групи (К) отримували традиційну інтенсивну терапію, хворим групи FDP додатково призначали інфузії D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату. Досліджували параметри гемодинаміки, показники клітинного метаболізму на час надходження, через 24 години, на 3, 5, 14 добу.

**Результати.** Пацієнти обох груп під час надходження мали однаково виражені ознаки гіповолемії. У хворих групи FDP спостерігали швидшу стабілізацію показників гемодинаміки та поліпшення скорочувальної здатності міокарда на тлі ІТ (уже на 3 добу).

Моніторинг кислотно-лужного стану й вуглеводного обміну показав наявність компенсованого метаболічного ацидозу, дефіциту енергії. Високі значення індексу лактат/піруват свідчили про різкий дисбаланс співвідношення аеробних/анаеробних метаболічних процесів. У результаті аналізу динаміки АТФ визначили порушення мітохондріального вироблення АТФ та інгібування гліколітичного шляху звільнення енергії.

**Висновки.** У хворих на травматичну хворобу в разі хірургічної корекції поетапно відбувається додаткова активізація реакцій системної запальної відповіді, що супроводжується підвищенням рівня лактату до 5 доби. Оптимізація інтенсивної терапії призвела до швидшого відновлення рівноваги між аеробними та анаеробними метаболічними процесами, підвищення рівня АТФ, швидкості утворення 2,3-ДФГ в еритроцитах, тобто сприяла повноцінному забезпеченню тканин киснем, підтримці клітинного дихання та запобігала розвиткові окисного пошкодження тканин, сприяла підтримці компенсаторних механізмів і зменшенню гіпоксії.

## Показатели клеточного метаболизма в условиях гипоксии при травматической болезни в зависимости от схемы интенсивной терапии

М. С. Матвеевко, Ю. В. Волкова, И. В. Белозёров, К. Э. Шамун, А. В. Рябов, В. А. Пронин

**Цель работы** – оценить изменения уровня метаболизма эритроцитов в условиях развития гипоксии у больных травматической болезнью при политравме в зависимости от состава интенсивной терапии (ИТ).

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 88 пациентов с политравмой в период 2015–2017 гг. Больных поделили на 2 группы, сопоставимые по тяжести состояния. Особенностью пациентов было то, что во всех случаях хирургическую коррекцию, согласно концепции Damage Control, выполняли поэтапно. Больные контрольной группы (К) получали традиционную интенсивную терапию, пациентам группы FDP дополнительно назначали инфузии D-фруктозо-1,6-дифосфат натрия соли гидрата. Изучали параметры гемодинамики, показатели клеточного метаболизма в момент поступления, через 24 часа, на 3, 5, 14 сутки.

**Результаты.** Пациенты обеих групп при поступлении имели одинаково выраженные признаки гиповолемии. В группе FDP наблюдали более быструю стабилизацию показателей гемодинамики и улучшение сократительной способности миокарда на фоне проведения интенсивной терапии (уже на 3 сутки). Мониторинг кислотно-щелочного состояния и углеводного обмена показал наличие компенсированного метаболического ацидоза, дефицита энергии. Высокие значения индекса лактат/пируват свидетельствовали о резком дисбалансе соотношения аэробных/анаэробных метаболических процессов. В результате анализа динамики АТФ отмечены нарушения митохондриальной выработки АТФ и ингибирования гликолитического пути освобождения энергии.

**Выводы.** У пациентов с травматической болезнью в случае хирургической коррекции поэтапно происходит дополнительная активизация реакций системного воспалительного ответа, что сопровождается повышением уровня лактата до 5 дня. Оптимизация интенсивной терапии способствовала более быстрому восстановлению равновесия между аэробными и анаэробными метаболическими процессами, повышению уровня АТФ и скорости образования 2,3-ДФГ в эритроцитах, то есть обусловила полноценное обеспечение тканей кислородом, поддержание клеточного дыхания и предотвращение развития окислительного повреждения тканей, способствовала поддержанию компенсаторных механизмов и уменьшению гипоксии.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь, гипоксия, D-фруктозо-1,6-дифосфат натрия соли гидрата, метаболизм эритроцитов.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 820-827

Hypoxia is a condition characterized by a decrease in the level of providing the body with molecular oxygen ( $O_2$ ) or associated with a problem of gas utilization during the implementation of intracellular acid-base reactions [1,2].

Respiratory, circulatory, hemic and tissue hypoxia lead to a disruption of the processes of oxidative phosphorylation, the development of cellular hypoergosis, activation of the anaerobic pathway of energy supply, disorders of normal tissue metabolism [3]. At the cellular level, these shifts are realized in the destruction of cell membranes due to the effect of reactive oxygen species at a level that overwhelms the human antioxidative defense system. Activation of lipid peroxidation is developing very rapidly and occurs mainly in mitochondria of cells in the region of maximum damage [1,4]. In addition, signs of oxygen deficiency may be due to tissue and organ ischemia. However, under ischemic conditions, pathogenetic mechanisms of their formation are manifested not only by a decrease in oxygen tension in biological tissues affected, but largely due to inadequate delivery of energy substrates, primarily glucose [5]. In this connection, ischemia has to be regarded as more serious and dangerous phenomenon, since it underlies much faster reduction in cellular energy potential. At the same time, there is a decrease in the concentration of ATP, ADP, an increase in the concentration of AMP and inorganic phosphate in cells. It is known that ATP serves as a universal donor of energy for the vast majority of anabolic reactions, it is involved in the catabolism of carbohydrates, lipids and proteins and necessary to maintain the structural integrity of membranes, active transport of ions and other vital processes. Therefore, it becomes clear that any decrease in the ATP level entails disruption of a huge number of interdependent biochemical processes [6,7].

Currently, a universal mechanism of adaptation to hypoxia is the activation of anaerobic oxidation of glucose in erythrocytes and increase in 2,3-diphosphoglycerate

(2,3-DPG) level (allosteric regulator of hemoglobin affinity for  $O_2$ ). The following rule is very important to ensure adequate energy exchange under hypoxia. A higher concentration of 2,3-DPG in erythrocytes leads to easier hemoglobin- $O_2$  unloading to peripheral tissues. Amelioration of hypoxia was associated with activation of redox reactions and ATP synthesis in mitochondria [8].

Hypoxia is the key link in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure syndrome (MOFS) and traumatic disease (TD). This is the result of impaired oxygen delivery to the tissues, increased energy consumption, hypoperfusion and ischemia [3,9]. Blood loss is the cause of reduced delivery of oxygen and substrates to cells. This reverses the body metabolism into an anaerobic pathway, which in its turn leads to a decrease in ATP synthesis and indirectly reduces heat production. At the molecular level, blood loss activates biochemical cascades of inflammation and apoptosis, leading to cellular damage and death [10–12].

Great efforts are being made in clinical and experimental studies to find ways to protect cells and tissues from harmful factors and to facilitate metabolic recovery after their exposure [13]. Numerous studies have shown that the administration of antioxidants and antihypoxants along with fluids led to a gradual increase in the survival rate of patients. This is due to a significant reduction in oxidative stress, inflammatory response intensity and normalization of homeostasis [14,15].

Thus, interest in the study of a conventional glycolytic intermediate, fructose-1,6-diphosphate (FDP), has increased recently due to confirmation of its beneficial effects. The various studies in vitro and in vivo evidence that FDP causes cell and tissue protection in a variety of harmful conditions and it may play a direct role in the regulation of many metabolic pathways. Moreover, recent literature describes protective effects of FDP against different harmful

**Table 1.** General characteristics of the patients involved in the study, M ± SD

Test characteristic, units	Control (n = 32)	FDP (n = 56)	Test	P
Mean age, years	35.2 ± 12.7	39.4 ± 12.7	t = 1.48	0.14
Body weight, kg	73.84 ± 11.86	73.15 ± 8.95	t = 0.22	0.83
t <sub>co</sub> , °C	35.77 ± 0.17	35.79 ± 0.19	t = 1.03	0.31
Blood loss, % CBV	35.21 ± 4.50	35.35 ± 4.90	t = 0.1	0.92
GCS, point	13.5 ± 0.5	13.5 ± 0.5	W = 864	0.79
APACHE-II, point	15.25 ± 2.70	15.84 ± 2.60	t = 0.85	0.39
ISS, point	26.8 ± 4.1	29.9 ± 4.5	t = 1.56	0.12
PTS, point	19.9 ± 6.4	20.7 ± 3.5	t = 0.62	0.54
RTS, point	5.971 ± 0.852	5.787 ± 0.783	W = 847.5	0.67
Scale of the Department of Military Surgery, condition at admission, point	21.3 ± 3.3	22.2 ± 2.8	W = 712.5	0.11
TRISS, point	0.829 ± 0.098	0.814 ± 0.096	t 0.62	0.54

t<sub>co</sub>: core body temperature; CBV: circulating blood volume; GCS: Glasgow Coma Scale; APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score; ISS: Injury Severity Score; PTS: Polytrauma score, Hannover; RTS: Revised Trauma Score; TRISS: Trauma and Injury Severity Score.

factors on other tissues, such as brain, kidney, intestine, liver, heart and bone [13,16].

Although the protective properties of FDP have been extensively described in the current literature, the use of this substance in the complex treatment of traumatic disease has not been studied and remains open and relevant.

## Aim

The aim of this study was to evaluate changes in the level of erythrocyte metabolism under conditions of hypoxia in patients with traumatic disease (TD) in polytrauma depending on the components of intensive care (IC).

## Materials and methods

A prospective study of 88 patients (64 males and 24 females) suffering from polytrauma was carried out in the period from 2015 to 2017. All the patients were divided into 2 groups, comparable by severity of trauma and condition (Table 1).

Patients from the Control group received an intensive care according to the standard clinical protocol in polytrauma (Ministry of Health Care of Ukraine, Order No. 34, January 15, 2014). Patients randomized to the FDP group were treated with infusion of D-fructose-1,6-diphosphate sodium hydrate 150 mg/kg in addition to standard care. It was administered intravenously at a rate of 10 ml per minute over 10 days from the time of admission to the operating room [17]. The patients were randomized into the study groups using a random-number table. A special feature of the examined patients was the staged surgical correction in all cases according to the Damage Control concept. The volume of blood loss was assessed using Moore's formula [18]. Hemodynamic parameters were determined according to the method of integral rheography, developed by Kubicek and were processed on a DX-Reo complex by "DX-Complex" (Ukraine) [19]. A gas analyzer OPTI CCA-TS produced by "OPTI-Medical" was used to assess pulmonary gas exchange function and acid-base balance.

Indicators of cellular metabolism were monitored: at admission to the operating room, after 24 hours, on days 3, 5 and 14. The serum lactate level, whole blood pyruvate in the patients was performed by enzymatic photometric method [20]. The concentration of 2,3-diphosphoglyceric acid in erythrocyte suspension and ATP in erythrocytes was

determined by spectrophotometric method [21]. All studies were conducted in accordance with the Council of Europe Convention on the Protection of Human Rights and Human Dignity in Connection with the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164) of 04.04.1997; the Helsinki Declaration of World Health Association (2008) and were approved by the Commission on Ethics and Bioethics of the School of Medicine V. N. Karazin Kharkiv National University. A written informed consent was obtained from each study participant or his legal representative, and all measures were taken to preserve patient anonymity.

Statistical processing of the results obtained was performed using the software IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack 20.0 and IBM SPSS Statistics Author Pack 20.0 (License No. 5725-A54). When comparing the results, depending on the normality of sample distribution, the Student t-test or the non-parametric Wilcoxon W-criterion were used to identify the significances.

## Results

The signs of hypovolemia were equally severe in both groups on admission to the operating room. It was a result of massive blood loss. All patients had hypotension (mean arterial pressure (MAP) was less than 65 mmHg) [22], tachycardia (heart rate (HR) exceeded 100 bpm), decrease in cardiac stroke index (CSI) (below 30 ml/m<sup>2</sup>) and cardiac index (CI) (less than 2.5 l/min/m<sup>2</sup>) [23] and a compensatory increase in total systemic vascular resistance (SVR) (Table 2). Further follow-up showed gradual stabilization of hemodynamics and improvements in myocardial contractility on the IC in both groups. A significant increase in MAP was observed as compared to the initial level (Control group by 40 %, FDP group by 58 %), cardiac stroke volume (CSV) (Control by 28 %, FDP by 44 %), CI (Control by 21 %, FDP by 57 %) on the 3rd day of hospital stay. In this case, the FDP group had significantly higher rates of hemodynamic parameter increase than the Control group. After the 5<sup>th</sup> day, both groups showed total hemodynamic compensation. Therefore, modified IC had an apparently positive effect on patients with TD at polytrauma.

The monitoring of acid-base balance showed compensated metabolic acidosis in both groups of injured at the time of admission (Control group: pH = 7.29 ± 0.02, BE = -1.9 ± 0.3 mmol/l, pCO<sub>2</sub> = 35.2 ± 1.3 mmHg;

**Table 2.** Hemodynamic changes in acute and early periods of traumatic disease in polytrauma, M ± SD

Index, units	Group	On admission	After 24 hours	On day 3	On day 5	On day 14
MAP, mm Hg	Control	60.0 ± 4.8	64.1 ± 5.6	84.4 ± 5.0	94.3 ± 4.7	101.2 ± 4.8
	FDP	62.4 ± 4.3	79.7 ± 9.45*	97.8 ± 3.7*	100.2 ± 5.3	101.1 ± 4.4
Hart Rate, bpm	Control	126.0 ± 5.2	114.0 ± 5.3	104.7 ± 7.6	96.7 ± 5.2	88.4 ± 3.8
	FDP	119.0 ± 4.2	105.0 ± 3.4*	98.7 ± 5.2*	91.8 ± 5.4	80.8 ± 4.1
CVP, mm H <sub>2</sub> O	Control	7.4 ± 4.2	18.0 ± 7.3	42.4 ± 4.5	48.2 ± 5.4	65.4 ± 3.3
	FDP	8.2 ± 4.8	22.1 ± 5.7*	49.5 ± 5.2	47.4 ± 6.3	71.2 ± 3.1
CSV, ml	Control	42.3 ± 6.2	42.1 ± 3.7	54.2 ± 3.2	60.4 ± 3.6	65.3 ± 3.6
	FDP	43.6 ± 4.2	54.8 ± 3.2*	61.9 ± 3.2*	63.7 ± 4.2	65.1 ± 3.5
CI, l/min/m <sup>2</sup>	Control	2.30 ± 0.21	2.50 ± 0.14	3.0 ± 0.3	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.4
	FDP	2.10 ± 0.34	2.90 ± 0.47*	3.3 ± 0.3*	3.2 ± 0.8	3.0 ± 0.2
CSI, ml/m <sup>2</sup>	Control	25.2 ± 3.2	25.2 ± 2.3	30.0 ± 2.9	34.8 ± 4.2	37.6 ± 4.2
	FDP	24.7 ± 3.2	28.1 ± 1.2	34.2 ± 5.5*	36.9 ± 6.1	38.9 ± 2.5
SVR, dyn·s·cm <sup>-5</sup>	Control	1584 ± 128	1737 ± 163	1497 ± 112	1205 ± 87	1095 ± 84
	FDP	1626 ± 187	1754 ± 111	1236 ± 121*	1087 ± 79*	1018 ± 65

\*: significance of differences between groups, P < 0.05.

**Table 3.** Dynamics of homeostasis indicators in the acute and early periods of traumatic disease in polytrauma, M ± SD

Index, units	Group	On admission	After 24 hours	On day 3	On day 5	On day 14
pH	K	7.29 ± 0.02	7.32 ± 0.01	7.32 ± 0.02	7.39 ± 0.02	7.44 ± 0.02
	FDP	7.31 ± 0.01	7.34 ± 0.01	7.39 ± 0.02*	7.43 ± 0.01*	7.45 ± 0.02
BE, mmol/l	K	-1.9 ± 0.3	-3.7 ± 0.1	-3.4 ± 0.2	-2.1 ± 0.1	-1.3 ± 0.1
	FDP	-2.1 ± 0.1	-3.1 ± 0.2*	-1.7 ± 0.2*	-1.6 ± 0.2*	-1.0 ± 0.1
pCO <sub>2</sub> , mmHg	K	35.2 ± 1.3	34.1 ± 1.1	36.3 ± 0.9	37.1 ± 1.2	35.4 ± 1.2
	FDP	34.8 ± 1.5	36.2 ± 1.2	37.0 ± 1.1	36.8 ± 0.8	35.8 ± 0.9
Glucose, mmol/l	K	7.8 ± 3.3	8.8 ± 1.2	7.3 ± 1.2	5.6 ± 0.8	4.3 ± 0.4
	FDP	7.9 ± 2.3	7.7 ± 0.9*	5.3 ± 0.8*	4.1 ± 0.4*	4.4 ± 0.5
Lactate, mmol/l	K	3.62 ± 0.11	4.22 ± 0.34	3.97 ± 0.38	2.20 ± 0.63	1.89 ± 0.71
	FDP	3.56 ± 0.16	4.35 ± 0.22	3.19 ± 0.27*	2.24 ± 0.25	1.90 ± 0.38

\*: significance of differences between groups, P < 0.05.

FDP group: pH = 7.31 ± 0.01, BE = -2.1 ± 0.1 mmol/l, pCO<sub>2</sub> = 34.8 ± 1.5 mmHg in venous blood). The normalization of pH and base excess in the FDP group occurred as early as on the 3<sup>rd</sup> day, whereas in the Control group – only on the 5<sup>th</sup> day (Table 3).

The compensatory mechanisms require increased energy expenditure in critical conditions. But the main pathogenic pathway related to centralization of blood circulation is energy deficiency in cells. This occurs as a result of metabolic switching to less energy efficient anaerobic pathway. This was confirmed by hyperglycemia of up to 7.8 ± 3.3 mmol/l in the Control group and 7.9 ± 2.3 mmol/l in FDP group (Fig. 1), as well as an increase in the lactate level to 3.62 ± 0.11 mmol/l and 3.56 ± 0.26 mmol/l, respectively, at the time of admission to the operating room. Increased lactate level is a consequence of hypoperfusion caused by MAP reduction in patients with traumatic shock, increased level of catecholamines in response to injuries, impaired oxidative phosphorylation and a balance between anaerobic and aerobic metabolism [24,25].

The analysis of anaerobic metabolism revealed increased level of pyruvate (Control group – 108.8 ± 22.2 mmol/l, FDP group – 117.1 ± 18.0 mmol/l) and lactate (Control group 3.62 ± 0.11 mmol/l, FDP group 3.56 ± 0.16 mmol/l) in both groups at the time of admission to the operating room. In the next stages of the study, the pyruvate level tended to gradually increase, probably due to the conversion to lactate in conditions of oxygen deficit, and then gradually normalized to the 14<sup>th</sup> day in patients of both groups. And

initially high index of lactate/pyruvate additionally pointed to a sharp imbalance in the ratio between aerobic/anaerobic metabolic processes (Fig. 2,3, Table 3).

The lactate level continued to increase after 24 hours indicating the further suppression of aerobic energy production pathway. The part of aerobic energy production increased early on the 3<sup>rd</sup> day. Moreover, in the FDP group patients who additionally received D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate, the lactate level decreased significantly greater and faster than in the Control group (Control group – 3.97 ± 0.38 mmol/l, FDP group – 3.19 ± 0.27 mmol/l, P < 0.05) (Table 3). That was causally linked to the development of traumatic disease and potential body reaction in the systemic inflammatory response at the stage of additional surgery. The delayed surgery was performed in the Control group patients in the period of 4.7 ± 1.3 days, and in the FDP group patients – 4.5 ± 1.1 days.

Hypoperfusion and hypoxia lead to cellular dysfunction and a shift in the nature of metabolism toward the anaerobic pathway. In turn, glycolysis results in the development of lactic acidosis. The fluctuations in the concentration of main ischemia and hypoxia markers (lactate and pyruvate) reflect the delivery and consumption of the major energy substrate (glucose). It means adequate metabolism of vital organs [24,26].

The data analysis showed a decrease in ATP levels in both groups (Control group – 0.76 ± 0.12 μmol/ml and FDP group – 0.78 ± 0.15 μmol/ml). Moreover, within 24



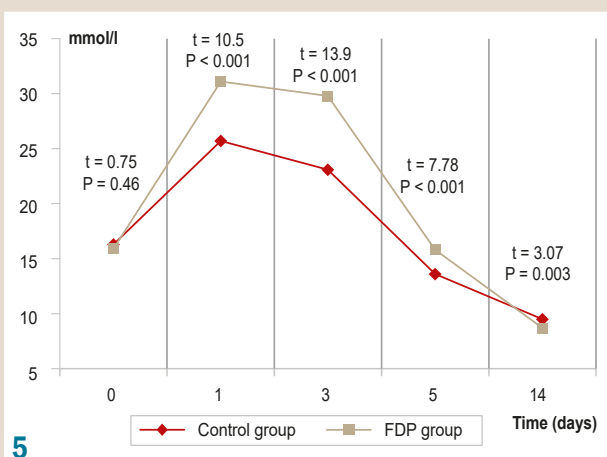
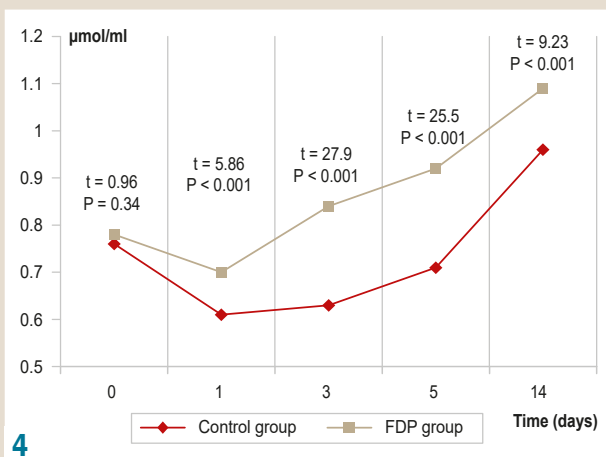
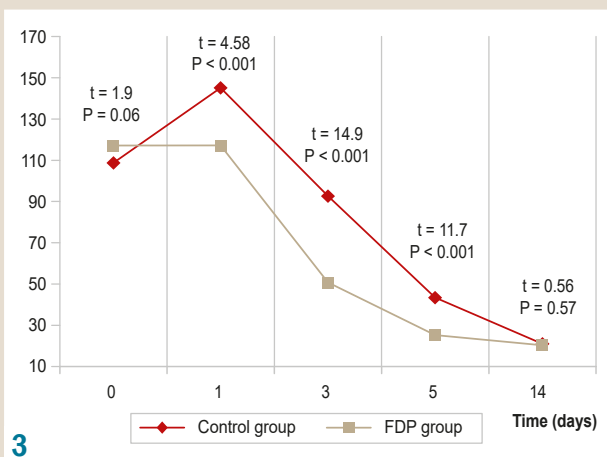
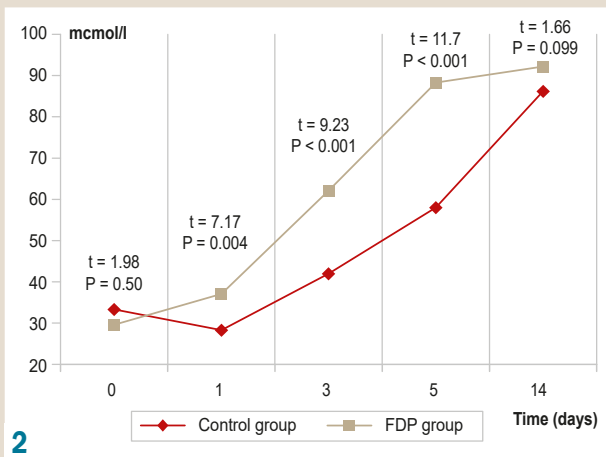
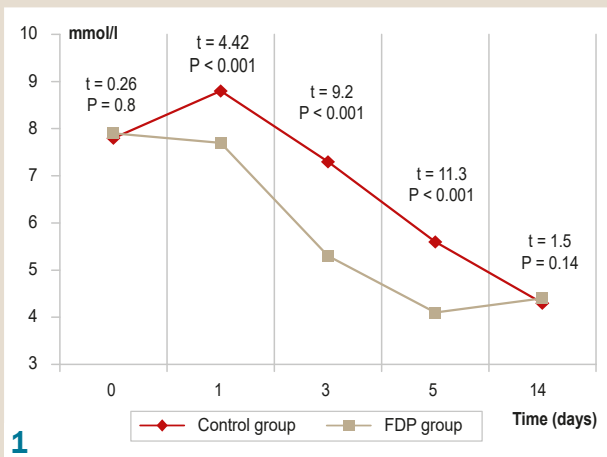


Fig. 1. Dynamics of glucose levels in patients of the studied groups.

Fig. 2. Dynamics of pyruvate levels in patients of the studied groups.

Fig. 3. Dynamics of the lactate/pyruvate index in patients of the studied groups.

Fig. 4. Dynamics of ATP levels in patients of the studied groups.

Fig. 5. Dynamics of 2,3-DPG levels in patients of the studied groups.

hours after the onset of hypoxia, the concentration of ATP continued to decrease. It was the evidence of impaired mitochondrial ATP production and inhibition of the glycolytic pathway of energy release. The systemic administration of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate to FDP patients increased energy potential and restored it by the 5<sup>th</sup> day of TD indicating its pronounced energy-stabilizing properties (Fig. 4). Fructose-1,6-diphosphate is an endogenous high-energy intermediate metabolite of the glycolytic pathway. A potential advantage of using exogenously administered D-fructose-1,6-diphosphate as the primary substrate

is that one molecule of glucose produces two molecules of ATP under anaerobic conditions. But one molecule of fructose-1,6-diphosphate, which is metabolized in the same conditions, produces four molecules of ATP since fructose-1,6-diphosphate does not require phosphorylation [27].

The analysis of the data obtained in the study also showed a significant increase in red blood cell 2,3-DPG in the patients of both groups even at admission to the operating room (up to 16.3 ± 1.3 mmol/l – the Control group, 15.9 ± 1.2 mmol/l – FDP group), which was more than 3 times higher than the normative values, and suggested

continuing effect of hypoxia. In our opinion, these changes indicated an increase in the reserve capacity of the oxygen transport system and were compensatory. By the end of the 1<sup>st</sup> day, a significant increase in 2,3-DPG was observed in both groups ( $25.7 \pm 2.1$  mmol/l – Control group and  $31.1 \pm 2.2$  mmol/l – FDP group,  $P < 0.001$ ). Thereafter, on the 3<sup>rd</sup> day of IC, 2,3-DPG level was  $29.8 \pm 2.2$  mmol/l in the FDP group patients, which was 82 % higher than the initial level and significantly ( $P < 0.001$ ) exceeded the level of this indicator in the Control group –  $23.1 \pm 2.2$  mmol/l. The gradual decrease to normal values occurred from the 5<sup>th</sup> to the 14<sup>th</sup> day (Fig. 5). We assumed that the data obtained were indicative of a higher level of erythrocyte availability for oxygen donation by reducing the affinity in FDP group. This was due to the uninterrupted functioning of the compensatory mechanisms in the absence of phosphate deficiency and it had been confirmed [28].

## Discussion

Intravenously administered FDP is capable of being actively transported into cells and acting as an alternative source of energy. It increases the production of ATP in conditions where phosphofructokinase is inhibited (e. g. by lactate) and preserves its own macroergic cell phosphates for pre-phosphorylation of hexoses. The relative ATP production by anaerobic glycolysis is greater for FDP than glucose [29,30].

Fructose-1,6-diphosphate is a substrate for the 2,3-diphosphoglyceric acid (2,3-DPG) formation. The concentration of 2,3-DPG in the red blood cells of adults is a functional value that varies depending on the body's oxygen demand. The maintenance of DPG in erythrocytes can decline or increase rapidly enough upon changes of an oxygen delivery mode [15,31].

Analyzing the clinical effects of FDP, several authors noted that it may restore inhibited glycolytic activity in the ischemic myocardium by regulating the effect on the glycolytic pathway, and also be a substrate for this pathway. Other researchers have shown that FDP reduces the area of tissue ischemia in experimental cerebral and myocardial infarction and improves hemodynamics after cardiac bypass [30]. Some data have demonstrated the absence of hypotensive effect of FDP that allows using it in patients with shock conditions and unstable hemodynamics [15]. In our study, FDP group has shown more rapid stabilization of hemodynamics and improvement of myocardial contractility in the course of IC on the 3<sup>rd</sup> day.

The results obtained after examination of polytrauma patients with TD indicated changes in cellular metabolic processes. The parameters tested were directly involved in the cellular oxygen metabolism. The violation of oxygen delivery to cells was a consequence of changes in systemic circulation that accompanied acute blood loss.

The maintenance of red blood cells energy metabolism is essential to prevent complications at the perioperative period in polytrauma patients. Evaluation of clinical efficacy of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate showed increasing proportion of aerobic energy production pathway as evidenced by a significantly ( $P < 0.001$ ) lower lactate levels by 20 % on the 3<sup>rd</sup> day, corresponding to the data of previous publications [6,8]. More rapid recovery of ATP from

the 1<sup>st</sup> to the 5<sup>th</sup> day ( $P < 0.001$ ) was found by analyzing the energy potential performance of erythrocytes. The increase in the reserve compensatory capacity of the oxygen transport system due to the increase in 2,3-DPG occurred at the end of the 1<sup>st</sup> day by 21 %. Therefore, the increased 2,3-DPG amount could have a positive effect on the processes of oxyhemoglobin dissociation under conditions of anaerobic metabolism in massive hemotransfusions with a relative reduction in functionally active form of 2,3-DPG [15].

Thus, the administration of the proposed therapy with the use of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate had a positive effect on the parameters of homeostasis.

## Conclusions

1. The increased lactate levels were found due to the complementary development of systemic inflammatory response by the 5<sup>th</sup> day at the stage of additional surgery in patient with traumatic disease.

2. The analysis of the results showed that the optimization of intensive care led to the faster restoration of the balance between aerobic and anaerobic metabolic processes, increase in the level of ATP and the rate of 2,3-DPG production in erythrocytes contributing to adequate oxygen supply to the tissues, supporting cellular respiration and preventing the development of oxidative tissue damage, as well as helped to maintain compensatory mechanisms and reduce cellular hypoxia ensuring adequate metabolism of vital organs.

3. Given this, the monitoring of cellular metabolism indicators might provide additional diagnostic information and allow the detection of trends in implicit pathological changes and the treatment quality assessment.

**Perspectives of further research** on this problem are presented in the study on relationships between morphological changes of red blood cells and indicators of cellular metabolism. Further studies on the effects of D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate are needed.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 18.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 13.07.2021

## Information about authors:

Matvieienko M. S., MD, Assistant of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0388-138X](https://orcid.org/0000-0002-0388-138X)

Volkova Yu. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Belozorov I. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4102-3220](https://orcid.org/0000-0002-4102-3220)

Shamoun K. E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3844-2544](https://orcid.org/0000-0003-3844-2544)

Riabov O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8806-6404](https://orcid.org/0000-0002-8806-6404)

Pronin V. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7151-5170](https://orcid.org/0000-0002-7151-5170)

### Відомості про авторів:

Матвеевко М. С., асистент каф. хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Волкова Ю. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, Харківський національний медичний університет, Україна. Белозьоров І. В., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Шамун К. Є., канд. мед. наук, доцент каф. хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Рябов О. В., канд. мед. наук, доцент каф. хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Пронін В. О., канд. мед. наук, доцент каф. хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

### Сведения об авторах:

Матвеевко М. С., ассистент каф. хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Волкова Ю. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Белозёров И. В., д-р мед. наук, профессор каф. хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Шамун К. Э., канд. мед. наук, доцент каф. хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Рябов О. В., канд. мед. наук, доцент каф. хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Пронин В. А., канд. мед. наук, каф. хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

### References

- Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Anichiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M., Bianchi, K., Blagosklonny, M. V., ... Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, 25(3), 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Bjerkvig, C. K., Strandenes, G., Eliassen, H. S., Spinella, P. C., Fosse, T. K., Cap, A. P., & Ward, K. R. (2016). «Blood failure» time to view blood as an organ: how oxygen debt contributes to blood failure and its implications for remote damage control resuscitation. *Transfusion*, 56(S2), S182-S189. <https://doi.org/10.1111/trf.13500>
- Ustyantseva, I. M., Khokhlova, O. I., & Kozlov, N. N. (2015). Syndrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta i pokazateli gipoksii u patsientov v kriticheskom sostoyanii [Systemic inflammatory response syndrome and hypoxia values in critically ill patients]. *Polytrauma*, (3), 58-62. [in Russian].
- Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419-425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J. M., Kepp, O., & Kroemer, G. (2016). Regulated cell death and adaptive stress responses. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(11-12), 2405-2410. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2209-y>
- Sosin, D. V., Shalaeva, O. E., Yevseyev, A. V., & Shabanov, P. D. (2015). Mekhanizmy formirovaniya ostroi ekzogennoi gipoksii i vozmozhnosti ee farmakologicheskoi korektsii antihypoxantami [Mechanisms of acute exogenous hypoxia formation and possibilities of its pharmacological correction by antihypoxants]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 13(1), 3-24. <https://doi.org/10.17816/RCF1313-24> [in Russian].
- Wang, W., Liu, M., You, C., Li, Z., & Zhang, Y. P. (2017). ATP-free biosynthesis of a high-energy phosphate metabolite fructose 1,6-diphosphate by in vitro metabolic engineering. *Metabolic Engineering*, 42, 168-174. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2017.06.006>
- Lazzarino, G., Nuutinen, M. E., Tavazzi, B., Cerroni, L., Di Pierro, D., & Giardina, B. (1991). Preserving effect of fructose-1,6-bisphosphate on high-energy phosphate compounds during anoxia and reperfusion in isolated langendorff-perfused rat hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 23(1), 13-23. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(91\)90035-k](https://doi.org/10.1016/0022-2828(91)90035-k)
- Sauaia, A., Moore, F. A., & Moore, E. E. (2017). Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Critical Care Clinics*, 33(1), 167-191. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.006>
- Perlman, R., Callum, J., Laflamme, C., Tien, H., Nascimento, B., Beckett, A., & Alam, A. (2016). A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Critical Care*, 20(1), Article 107. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1271-z>
- Tsarev, A. V. (2017). Neprednamerennaya gipotermiya i ob'em krovoporteri u patsientov s politravmoi [Intraoperative hypothermia and volume of blood loss of patients with politrauma]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, 4(3), 239-242. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242> [in Russian].
- Simmons, J. W., & Powell, M. F. (2016). Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*, 117(Suppl. 3), iii31-iii43. <https://doi.org/10.1093/bja/aew328>
- Baranova, N. V., Lantukhova, N. D., Dolzhenko, M. O., Boyko, O. V., Matveenko, M. S., & Sharlai, K. Yu. (2019). Mozhyvosti korektsii metabolizmu u patsientiv z hipoksiieiu zmishanoho henezu pry politravmi (ohliad literatury) [Possibilities of Metabolism Correction in Patients with Hypoxia of Mixed Genesis in Polytrauma (Literature Review)]. *Ukrainskyi zhurnal medytyny, biolohii ta sportu*, 4(2), 7-13. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.007> [in Ukrainian].
- Alva, N., Alva, R., & Carbonell, T. (2016). Fructose 1,6-Bisphosphate: A Summary of Its Cytoprotective Mechanism. *Current Medicinal Chemistry*, 23(39), 4396-4417. <https://doi.org/10.2174/0929867323666161014144250>
- Kukes, V. G., Prokofiev, A. B., Checha, O. A., Goroshko, O. A., Mazerkina, I. A., & Demchenkova, E. Yu. (2016). Vliyaniye antioksidantov na napryazheniye kisloroda v krovi u patsientov s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'yu [The effect of antioxidants on oxygen tension in the blood in patients with chronic heart failure]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*, (6-1), 56-58. [in Russian].
- Marchionni, N., Conti, A., De Alfieri, W., Di Bari, M., Ferrucci, L., Lombardi, A., Moschi, G., Pini, R., & Vannucci, A. (1985). Hemodynamic and electrocardiographic effects of fructose-1,6-diphosphate in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 56(4), 266-269. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90847-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90847-1)
- Khizhnyak, K. A. (2019). *Optyimizatsiia anesteziolohichnoho zabezpechennia u khvorykh z khirurhichnym likuvanniam patolohii aorty*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Optimization of anesthetic management in patients with surgical treatment of aortic pathology]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
- Kursov, S. V., Nikonov, V. V., & Skoroplit, S. M. (2019). Krovopoterya [Blood loss]. *Medytyna nevidkladnykh staniv*, (1), 7-21. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.96.2019.158741> [in Russian].
- Kubicek, W. G., Patterson, R. P., & Witsoe, D. A. (1970). IMPEDANCE CARDIOGRAPHY AS A NONINVASIVE METHOD OF MONITORING CARDIAC FUNCTION AND OTHER PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 170(2), 724-732. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1970.tb17735.x>
- Kamyshnikov, V. S. (Ed.). (2016). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy [Methods of clinical and laboratory examinations]* (8th ed.). MEDpress-inform. [in Russian].
- Vinogradova, I. L., Bagryantseva, S. Yu., & Derviz, G. V. (1980). Metod odnovenennogo opredeleniya 2,3-DPG i ATF v eritrotsitakh [A method of simultaneous determination of 2,3-DPG and ATP in erythrocytes]. *Laboratornoe delo*, (7), 424-426. [in Russian].

- [22] Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., Jaeschke, R., Mebazaa, A., Pinsky, M. R., Teboul, J. L., Vincent, J. L., & Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795-1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
- [23] Lebedinskii, K. M. (Ed.). (2012). *Krovoobrashchenie i anesteziya. Otsenka i korrektsiya sistemoi gemodinamiki vo vremya operatsii i anestezii [Circulation and Anaesthesia. Systemic circulation assessment and management during surgery and anaesthesia]*. Chelovek. [in Russian].
- [24] Vincent, J. L., Quintairos E Silva, A., Couto, L., Jr, & Taccone, F. S. (2016). The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*, 20(1), Article 257. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1403-5>
- [25] Patet, C., Suys, T., Carteron, L., & Oddo, M. (2016). Cerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(4), Article 31. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0638-5>
- [26] Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [27] Li, T. T., Xie, J. Z., Wang, L., Gao, Y. Y., & Jiang, X. H. (2015). Rational application of fructose-1,6-diphosphate: From the perspective of pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica*, 65(2), 147-157. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0020>
- [28] Antunes, N., Martinusso, C. A., Takiya, C. M., da Silva, A. J., de Ornellas, J. F., Elias, P. R., Leite, M., Jr, & Cardoso, L. R. (2006). Fructose-1,6 diphosphate as a protective agent for experimental ischemic acute renal failure. *Kidney international*, 69(1), 68-72. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000013>
- [29] Gawarammana, I., Mohamed, F., Bowe, S. J., Rathnathilake, A., Narangoda, S. K., Azher, S., Dawson, A. H., & Buckley, N. A. (2010). Fructose-1, 6-diphosphate (FDP) as a novel antidote for yellow oleander-induced cardiac toxicity: a randomized controlled double blind study. *BMC Emergency Medicine*, 10, Article 15. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-10-15>
- [30] Kalam, Y., & Graudins, A. (2012). The effects of fructose-1,6-diphosphate on haemodynamic parameters and survival in a rodent model of propranolol and verapamil poisoning. *Clinical Toxicology*, 50(7), 546-554. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.705847>
- [31] Tikhonova, L. A. (2017). *Toksicheskoe deistvie beta-amiloidnogo peptida 25-35 na eritrotsity raznykh vozrastnykh populyatsii. (Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk). [Toxic effect of amyloid-beta (25-35) peptide on erythrocytes of different age populations]*. (Extended abstract of candidate's thesis). Pushchino. [in Russian].

## Критерії відбору хворих із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, ускладнених стенозом хребтового каналу

Т. А. Ксензов<sup>1</sup>\*, М. В. Хижняк<sup>2</sup>, А. Ю. Ксензов<sup>1</sup>, В. О. Тищенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, <sup>3</sup>Запорізький національний 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:**  
грижа міжхребцевого диска, стеноз хребтового каналу, клініко-інструментальна кореляція, площа хребтового каналу.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 828-833

\*E-mail:  
ksenzovtimur@gmail.com

**Мета роботи** – виконати клініко-інструментальну кореляцію (дані МРТ) у хворих із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, ускладнених стенозом хребтового каналу, для оптимізації показань до диференційованого хірургічного лікування.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно проаналізували клініко-неврологічні прояви та дані МРТ-дослідження 80 хворих (36 чоловіків, 44 жінки) віком від 27 до 72 років із діагнозом грижа міжхребцевого диска, що ускладнена стенозом хребтового каналу. Залежно від розмірів хребтового каналу умовно виділили 2 групи: перша – з відносним стенозом хребтового каналу (СХК, n = 20) – 75–100 мм<sup>2</sup>, друга – з абсолютним (n = 60) – менше ніж 75 мм<sup>2</sup>. Встановили кореляції клініко-неврологічної картини та даних МРТ.

**Результати.** Ретроспективний аналіз показав: до першої групи належали здебільшого молодші пацієнти (46 років), середній розмір грижі міжхребцевого диска (ГМХД) у них – 8,35 мм; до другої – старші пацієнти (51,7 року), середній розмір ГМХД – 7,3 мм. У групі відносного СХК переважали хворі з синдромом радикулопатії (70 %) та болем в одній нижній кінцівці (85 %). Синдром радикулошемії (50 %), біль в обох нижніх кінцівках (33 %), синдром нейрогенної переміжної кульгавості (46,6 %), порушення колінного рефлексу (58,3 %), функції тазових органів (11,6 %) переважали у другій групі пацієнтів. Найбільшу тривалість захворювання (понад 24 місяці) визначили у другій групі. Встановили залежність больового синдрому (за даними ВАШ), сили м'язів, тривалості захворювання від площі хребтового каналу.

**Висновки.** Кореляція клініко-інструментальних методів обстеження у хворих із грижами міжхребцевих дисків, що ускладнені стенозом хребтового каналу, дає змогу оптимізувати показання до диференційованого хірургічного втручання.

**Key words:**  
intervertebral disc herniation, spinal stenosis, clinical and instrumental correlation, spinal canal.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 828-833

### Criteria for selection of patients with lumbar intervertebral disc herniation complicated by spinal canal stenosis

T. A. Ksenzov, M. V. Khyzhniak, A. Yu. Ksenzov, V. O. Tyshchenko

**Aim** – to evaluate clinical and instrumental correlation (MRI data) in patients with lumbar intervertebral disc herniation complicated by spinal canal stenosis for optimizing the indications for differentiated surgical treatment.

**Materials and methods.** Clinical and neurological manifestations and MRI data in 80 patients (men – 36, women – 44), aged 27 to 72 years with a diagnosis of intervertebral disc herniation complicated by spinal canal stenosis were retrospectively analyzed. Depending on the size of the spinal canal, there were 2 groups: the first – with relative spinal canal stenosis (n = 20) – 75–100 mm<sup>2</sup>, and the second group – with absolute spinal canal stenosis (n = 60) – less than 75 mm<sup>2</sup>. We examined the correlation between the clinical and neurological presentations and MRI findings.

**Results.** Our retrospective analysis has found that the first group consisted mainly of younger patients (46 years) and with a mean intervertebral disc herniation of 8.35 mm, while the second group included older patients (51.7 years) and the mean size of intervertebral disc herniation was 7.3 mm. The group of relative spinal canal stenosis was dominated by patients with radiculopathy syndrome (70 %) and pain in one lower limb (85 %). Radiculoischemia syndrome (50 %), pain in both lower extremities (33 %), neurogenic intermittent claudication syndrome (46.6 %), knee reflex disorders (58.3 %), pelvic organ dysfunction (11.6 %) were more common in the second group of patients. In addition, the longest disease duration (more than 24 months) was observed among patients of this group. We have found a relationship between pain syndrome (according to VAS), muscle strength, the disease duration and the spinal canal area.

**Conclusions.** The correlation of clinical and instrumental methods of examination in patients with intervertebral disc herniation complicated by spinal canal stenosis allows the indications for differentiated surgery to be optimized.

### Критерии отбора больных с грыжами межпозвоноковых дисков поясничного отдела позвоночника, осложненных стенозом позвоночного канала

Т. А. Ксензов, М. В. Хижняк, А. Ю. Ксензов, В. А. Тищенко

**Цель работы** – провести клиничко-інструментальну кореляцію (данні МРТ) у больних с грыжами межпозвоноковых дисков поясничного отдела позвоночника, осложненными стенозом позвоночного канала, для оптимізації показаний к дифференцированному хирургическому лечению.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализировали клиничко-неврологические проявления и данные МРТ-исследования у 80 больных (36 мужчин, 44 женщины) в возрасте от 27 до 72 лет с диагнозом грыжа межпозвонокового диска,

осложненная стенозом позвоночного канала. В зависимости от размеров позвоночного канала условно выделили 2 группы: первая – с относительным стенозом позвоночного канала (СПК,  $n = 20$ ) – 75–100 мм<sup>2</sup>, вторая – с абсолютным ( $n = 60$ ) – менее 75 мм<sup>2</sup>. Установили корреляции клинико-неврологической картины и данных МРТ.

**Результаты.** Ретроспективный анализ показал, что к первой группе относились преимущественно пациенты более молодого возраста (46 лет), средний размер грыжи межпозвоночного диска (ГМПД) у них – 8,35 мм; ко второй – пациенты старшего возраста (51,7 года), средний размер ГМПД – 7,3 мм. В группе относительного СПК преобладали больные с синдромом радикулопатии (70 %) и болью в одной нижней конечности (85 %). Синдром радикулоишемии (50 %), боль в обеих нижних конечностях (33 %), синдром нейрогенной перемежающейся хромоты (46,6 %), нарушение коленного рефлекса (58,3 %), функции тазовых органов (11,6 %) преобладали во второй группе пациентов. Самая длительная продолжительность заболевания (более 24 месяцев) отмечена у пациентов второй группы. Установлена зависимость болевого синдрома (по данным ВАШ), силы мышц, длительности заболевания от площади позвоночного канала.

**Выводы.** Корреляция клинико-инструментальных методов обследования у больных с грыжами межпозвоночных дисков, осложненных стенозом позвоночного канала, позволяет оптимизировать показания к дифференцированному хирургическому вмешательству.

**Ключевые слова:** грыжа межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, клинико-инструментальная корреляция, площадь позвоночного канала.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 828-833

Правильне оцінювання змін на МРТ зі здійсненням клінічної кореляції – ключовий компонент, який необхідно враховувати у процесі вибору хірургічного втручання при патології поперекового відділу хребта [3]. Відомі випадки, коли МРТ-картина стенозу хребтового каналу показує процес, який у 20 % випадків має безсимптомний перебіг або супроводжується мінімальним болем у попереку без розвитку переміжної кульгавості [4,5]. Дегенеративний процес призводить до втрати висоти та протрузії міжхребцевого диска, потовщення жовтої зв'язки, гіпертрофії дуговідросткових суглобів, утворення остеофітів, потовщення суглобової капсули, створюючи морфологічний субстрат дегенеративного стенозу [2,12].

Прогресування стенозу з грижею міжхребцевого диска на шийному та грудному рівнях може призвести до незворотних ушкоджень, але на поперековому рівні внаслідок анатомічних особливостей (відсутність спинного мозку нижче за рівень L1) призводить до вираженого спондилозу, а отже тяжких неврологічних порушень [9,14].

У світовій фаховій літературі не наведені чіткі показання до визначення тактики оперативного лікування гриж міжхребцевих дисків, ускладнених стенозом хребтового каналу; це може спричинити розвиток так званого синдрому невдало оперованого хребта (Failed Back Surgery Syndrome) [1,15]. Один із його передопераційних етіологічних факторів – неправильний вибір тактики хірургічного лікування, наприклад недостатня декомпресія за наявності болю, що виникає переважно при осьовому навантаженні, або багаторівневе ураження хребта.

## Мета роботи

Виконати клініко-інструментальну кореляцію (дані МРТ) у хворих із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта, ускладнених стенозом хребтового каналу, для оптимізації показань до диференційованого хірургічного лікування.

## Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізували клініко-неврологічні прояви та дані МРТ-дослідження 80 хворих із діагнозом грижа міжхребцевого диска, що ускладнена стенозом хребтового каналу. Пацієнтів прооперували в умовах нейрохірургічного відділення КНП «Запорізька обласна

клінічна лікарня» ЗОР у період з 2016 по 2020 р. Вік пацієнтів – від 27 до 72 років (середній вік – 50,3 року), 45 % ( $n = 36$ ) – чоловіки, 55 % ( $n = 44$ ) – жінки. Усім пацієнтам здійснили МРТ 1.5 Т (Hitachi Echelon, серійний номер V 711, код УКТ ЗЕД. ТН ЗЕД 9018, фірма та країна виробник – Hitachi Medical Corporation, 4-14-1 Coto-Kanda, Chiyoda-ku Tokyo, 101-0021, Japan).

Залежно від ступеня тяжкості стенозу хребтового каналу (СХК), який оцінювали за площею хребтного каналу (Р. Guigui, 2002), пацієнтів поділили на 2 групи: перша – відносного СХК 25 % ( $n = 20$ ), де площа хребтового каналу становила 75–100 мм<sup>2</sup>; друга – абсолютного СХК 75 % ( $n = 60$ ) із площею менше ніж 75 мм<sup>2</sup>. Проаналізували вік, неврологічні прояви, розмір і варіант розташування грижі міжхребцевого диска, рівень і вид стенозу хребтового каналу, тривалість захворювання, дані за шкалою оцінювання сили м'язів Британського дослідницького комітету та ВАШ.

Статистичний аналіз даних виконали у програмі Statistica 13 (ліцензійний № JPZ804I382130ARCN10-J). Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Шапіро–Вілка. Дані наведено як  $M \pm m$  (вибіркове середнє  $\pm$  стандартна похибка середнього) або  $n$  (%) (абсолютне значення та відсоток). Для всіх даних розраховували коефіцієнти лінійної кореляції Пірсона та побудували рівняння регресії. Якісні дані порівнювали за критерієм  $\chi^2$  (хі-квадрат).

Протягом дослідження дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми відповідно до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р.).

Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

## Результати

Ретроспективний аналіз показав, що до першої групи належали переважно молодші пацієнти ( $46,00 \pm 3,01$  року) з більшим середнім розміром грижі міжхребцевого диска (ГМХД) – 8,35 мм; до другої – старші

Таблиця 1. Радіологічні дані

Показники	Група I		Група II		Загалом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Варіант розташування грижі</b>						
Медіанно-парамедіанна	11	55	24	40	35	43,75
Парамедіанна	4	20	17	28,3	21	26,25
Парамедіанно-форамінальна	4	20	9	15	13	16,25
Медіанна	1	5	7	11,6	8	10
Інтрафорамінальна	–		3	5	3	3,75
<b>Рівень стенозу</b>						
L4-L5	8	40	23	38,3	31	38,75
L5-S1	6	30	12	20	18	22,5
L3-L4	1	5	6	10	7	8,75
Багаторівневий стеноз	5	25	19	32	24	30

Таблиця 2. Клінічні прояви захворювання у групах дослідження

Показники	Група I		Група II		Загалом		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<b>Клінічні синдроми</b>							
Радикулопатія	14	70	28	47	42	52,5	
Радикулоішемія (нейротрофічний синдром)	6	30	30	50	36	45	
Люмбалгія	20	100	59	98,3	79	98,75	
<b>Симптоми</b>							
Біль у нижніх кінцівках	1 кінцівка	17	85	38	63,3	55	68,75
	2 кінцівки	3	15	20	33,3	23	28,75
Судоми в нижніх кінцівках	6	30	12	20	18	22,5	
Синдром переміжної кульгавості	5	25	28	46,6	33	37,9	
Порушення колінного рефлексу	11	55	35	58,3	46	57,5	
Порушення ахіллового рефлексу	18	90	57	95	75	93,7	
Порушення органів таза	1	5	7	11,6	8	10	
Парастезії	8	40	29	48,3	37	46,25	
Гіпестезії	19	95	48	80	67	83,75	
М'язова слабкість (середній бал)	4,5		3,5		8		

Таблиця 3. Тривалість перебігу захворювання

Тривалість захворювання	Група I		Група II		Загалом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤2 місяці	12	60	20	33,3	32	40
3–6 місяців	2	10	19	31,6	21	26,25
7–12 місяців	4	20	7	11,6	11	13,75
13–24 місяці	1	5	3	5	4	5
Понад 24 місяці	1	5	11	18,3	12	15

пацієнти ( $51,75 \pm 1,40$  року) з меншим середнім розміром ГМХД – 7,3 мм. Незначна протрузія міжхребцевого диска (МХД) ( $\leq 5$  мм) у комбінації зі СХК призвела до виникнення або погіршення неврологічної симптоматики.

Під час наступного етапу дослідження здійснили розподіл за варіантом розташування ГМХД у пацієнтів: медіанно-парамедіанний варіант становив 43,75 %, парамедіанний – 26,25 %, парамедіанно-форамінальний – 16,25 %, медіанний – 10,00 %, інтрафорамінальний – 3,75 % (табл. 1).

Медіанно-парамедіанний варіант ГМХД переважав в усіх групах. Парамедіанно-форамінальний (20 %) частіше виявляли в першій групі. Парамедіанна (28,3 %), медіанна (11,6 %) та інтрафорамінальна (5,0 %) ГМХД переважали в групі абсолютного СХК. Але

статистично значущу різницю між групами не виявили ( $p > 0,05$ ).

За даними нашого дослідження, частота виявлення комбінації грижі міжхребцевого диска та стенозу хребтового каналу переважала на рівні L4-L5, що становило 38,75 % від усіх випадків (табл. 1). Ураження рівнів L5-S1 і L3-L4 – 22,50 % і 8,75 % відповідно. Багаторівневий стеноз зафіксували в 30 % з усіх випадків. Частота випадків багаторівневого стенозу переважала у другій групі – 32 %, у першій – 25 %, але статистично значущої різниці між ними не виявили ( $p > 0,05$ ).

За частотою розвитку клінічних проявів проаналізували 3 синдроми: радикулопатію, котру діагностували в 52,50 % випадків, радикулоішемію (нейротрофічний синдром) – 45,00 %, люмбалгію – 98,75 % (табл. 2). У групі відносного СХК переважала радикулопатія (70 %) ( $p = 0,037$  за однобічним критерієм), прояви радикулоішемії переважали в групі абсолютного СХК (50 %), але ця тенденція не набула статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Люмбалгію виявляли у групах із майже однаковою частотою (у середньому – 98,75 %), що характерно для проявів СХК.

3-поміж неврологічних симптомів найпоширенішим був біль в одній нижній кінцівці (68,75 %) (табл. 2). У першій групі переважав симптом монорадикулопатії (85 %), що статистично вірогідно більше, ніж у другій групі ( $p = 0,035$  за однобічним критерієм); встановили наявність судом (30 %) і гіпалгезії (95 %), що характерно для дискогенних проявів.

Біль в обох нижніх кінцівках підтверджено в 28,75 % хворих із переважанням у групі абсолютного СХК (33,3 %), але різниця не набула статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). М'язова слабкість (3,5 %), переміжна кульгавість (46,6 %), порушення колінного рефлексу (58,3 %), порушення тазових органів (11,6 %) та парастезії (48,3 %) більш виражені у другій групі. Переміжну кульгавість (46,6 %) у другій групі фіксували вірогідно частіше, ніж у першій ( $p = 0,045$  за однобічним критерієм). Встановили також майже однакову високу частоту порушення ахіллового рефлексу для обох груп.

Тривалість захворювання до 2 місяців визначили у 40 % пацієнтів, залучених у дослідження. Найменша тривалість захворювання (до 2 місяців) зафіксована у 60 % хворих першої групи, найбільша (понад 24 місяці) – у 18,3 % пацієнтів з абсолютним СХК (табл. 3). Статистично значуща різниця між групами встановлена для термінів до 2 місяців (60,0 % у першій групі проти 33,3 % у другій,  $p = 0,017$  за однобічним критерієм) та від 3 до 6 місяців (10,0 % у першій групі проти 31,6 % у другій,  $p = 0,029$  за однобічним критерієм).

За допомогою коефіцієнтів лінійної парної кореляції визначили пряму середньої сили залежність сили м'язів від площі хребтового каналу. Зворотний зв'язок виявили між площею каналу та тривалістю захворювання, а також між тривалістю захворювання та ВАШ (рис. 1, 2).

Для сили м'язів і ВАШ склали рівняння регресії: для сили м'язів:  $y = 2,23 + 0,03 \times \text{Скан} - 0,02 \times \text{Тзахв}$  ( $p < 0,001$ );

для ВАШ:  $y = 6,64 + 0,30\text{Fm} - 0,02 \times \text{Тзахв}$  ( $p < 0,01$ ).

Моделі є статистично значущими, що дає підстави використовувати їх для інтерпретації впливу площі каналу та тривалості захворювання на силу м'язів, а також сили м'язів і тривалості захворювання на ВАШ.

1

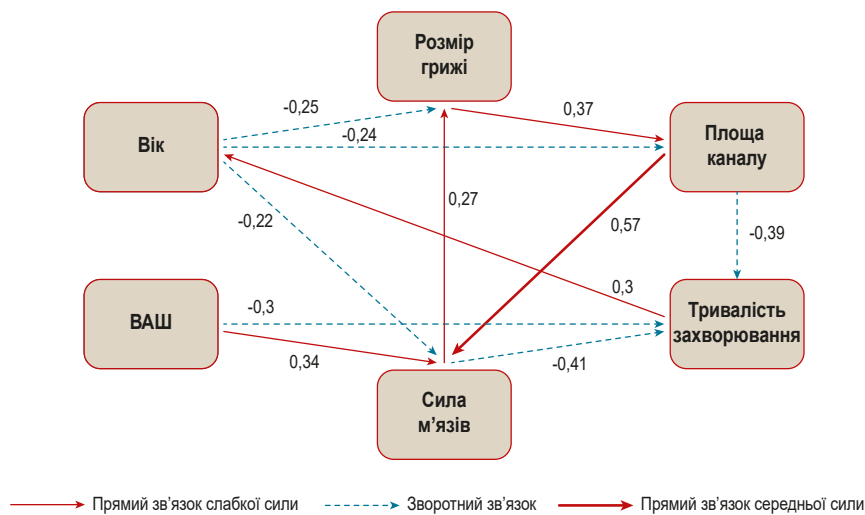


Рис. 1. Схема клініко-інструментальної кореляції хворих при грижах міжхребцевих дисків, що ускладнені стенозом хребтового каналу.

2

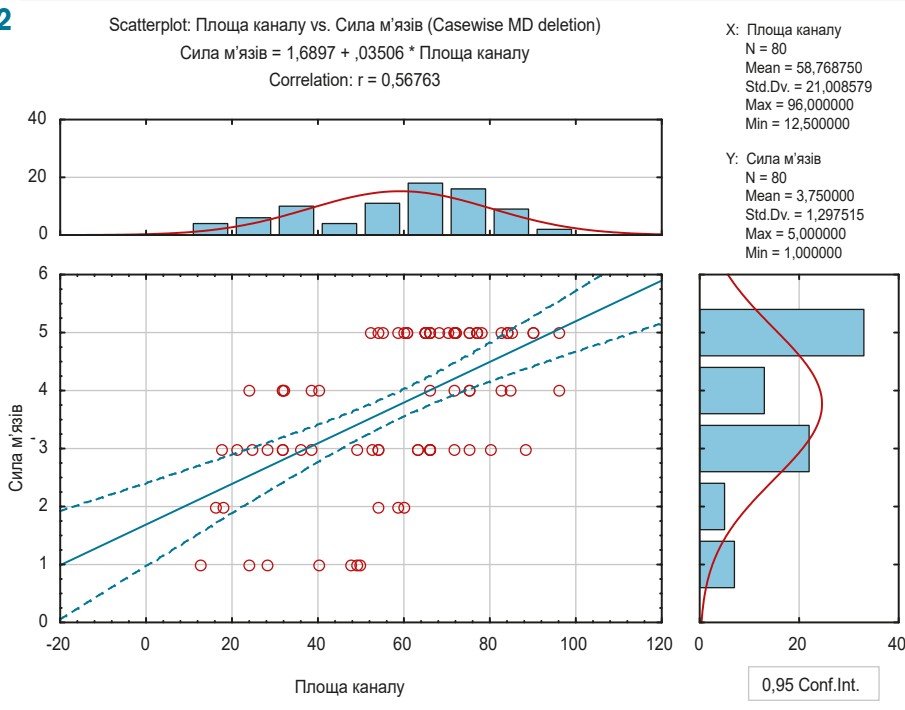


Рис. 2. Кореляційний зв'язок сили м'язів від площі хребтового каналу.

## Обговорення

Проблему вертеброгенної патології доволі детально вивчали, але низка конкретних методичних питань залишається мало розробленою. Незважаючи на чималий обсяг досліджень, ще багато аспектів діагностики і тактики хірургічного лікування потребують додаткового обговорення.

МРТ – дослідження першої лінії в діагностиці дегенеративних захворювань хребта. Завдяки цьому методу стали можливими діагностика, візуалізація положення грижі МХД та оцінювання локалізації та ступеня стенозичного ураження [3,5]. Незважаючи на очевидну користь МРТ, рентгенологічні ознаки стенозу хребтового каналу можуть неповною мірою корелювати з клінічною картиною [8]. Головний недолік цього методу,

на думку M. Zileli et al., – відсутність повної кореляції між симптомами і ступенем стенозу [17]. Kreiner D. et al. також стверджують про недостатність доказів наявності кореляції між клінічними симптомами і звуженням хребтного каналу на МРТ, КТ-мієлографії або КТ [7]. Інші вчені припустили, що передньо-задній розмір хребтного каналу не має значущого діагностичного значення [6]. Ми вважаємо, що важливу роль у клінічній картині при дегенеративних змінах суглобових відростків і парамедіанному варіанті розташування грижі МХД відіграє аксіальний і форамінальний розміри хребтового каналу.

Під час нашого дослідження використовували площу хребтового каналу, оскільки вона враховувала не тільки сагітальний та аксіальний розміри ХК, але й наявність грижі МХД. На нашу думку та думку деяких авторів, ці показники – більш значущі під час діагностики



стенозу хребтового каналу [10]. Steurer J. et al. оцінюють площу хребтового каналу при стенозі  $\leq 70$  мм<sup>2</sup> [13]. За результатами нашого дослідження, в пацієнтів із площею хребтового каналу  $\leq 75$  мм<sup>2</sup> спостерігали тяжчу симптоматику, але вірогідних ознак повної кореляції між клінічними симптомами та рентгенологічною картиною МРТ при грижі міжхребцевого диска, що ускладнена стенозом хребтового каналу, не виявили. Статистично значущий кореляційний зв'язок встановили лише між площею хребтового каналу та м'язовою слабкістю. Такі висновки зробили і Hadi Majidi et al. Так, автори встановили чітку кореляцію між нейрогенною переміжною кульгавістю та результатами МРТ, що підтверджено в нашій роботі [10]. Отже, синдром нейрогенної переміжної кульгавості можна вважати патогномічним проявом стенозу хребтового каналу.

Відсутність повної кореляції клінічної картини та результатів стандартного МРТ у деяких випадках зумовлена відсутністю статичного навантаження, тому впровадження МРТ у вертикальному положенні хворого дасть змогу отримати точніші дані. Цю теорію підтверджує дослідження Z. Zhou et al., які стверджують: розмір дурального мішка на МРТ значно зменшується в вертикальному положенні на відміну від горизонтального (лежачи на спині). МРТ стоячи та зміни DCSA вірогідно корелювали з нейрогенною кульгавістю та оцінкою болю в ногах за шкалою ВАШ у пацієнтів із LSS [16]. У дослідженні С. L. Nordberg et al. показано динамічне зміщення гриж МХД у положенні стоячи (за даними МРТ), що призводило до більш вираженого ступеня компресії нервових корінців у пацієнтів із дискогенною патологією [11]. Отже, позиційна МРТ на відміну від стандартної дає більше радіологічної інформації, що корелює з клінічними симптомами у пацієнтів з LSS [4, 16]. Статистичний аналіз площі хребтового каналу та тривалості захворювання показав зворотний кореляційний зв'язок, даючи підстави стверджувати, що здійснення хірургічного втручання в ранні терміни запобігатиме виникненню тяжчих та іноді незворотних клінічних ускладнень у хворих із цією патологією.

Отже, на вибір тактики хірургічного лікування впливають розташування міжхребцевої грижі, клінічна картина та площа хребтового каналу. Питання про стабілізацію хребтно-рухового сегмента потрібно вирішувати на підставі даних рентгенографії поперекового відділу хребта з функціональними пробами у вертикальному положенні або залежно від обсягу хірургічної декомпресії.

## Висновки

1. У разі комбінації грижі міжхребцевого диска та стенозу хребтового каналу в 98,75 % випадків діагностують люмбалгію.
2. Радиклопатія переважає в пацієнтів із легкою формою стенозу хребтового каналу з більшим середнім розміром грижі МХД (8,35 мм).
3. Радиклоішемію та тяжчі клінічні прояви виявляють у пацієнтів групи абсолютного СХК при меншому середньому розмірі грижі МХД (7,3 мм).
4. Протрузія МХД ( $\leq 5$  мм) є клінічно значущою у групі абсолютного СХК.

5. Тяжчі неврологічні прояви (зниження сили м'язів і розвиток нейрогенної переміжної кульгавості) переважають в пацієнтів із більшою тривалістю захворювання (понад 24 місяці).

6. Кореляція клініко-інструментальних методів обстеження в пацієнтів із грижами міжхребцевих дисків, що ускладнені стенозом хребтового каналу, дає змогу оптимізувати показання до диференційного хірургічного втручання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 01.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 13.07.2021

## Відомості про авторів:

Ксензов Т. А., лікар-нейрохірург відділення нейрохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8305-8563](https://orcid.org/0000-0001-8305-8563)

Хижняк М. В., д-р мед. наук, професор, відділення малоінвазивної та лазерної спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6632-4206](https://orcid.org/0000-0002-6632-4206)

Ксензов А. Ю., лікар-нейрохірург вищої категорії, відділення нейрохірургії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4019-8184](https://orcid.org/0000-0002-4019-8184)

Тищенко В. О., д-р наук з фіз. виховання і спорту, професор, каф. фізичної терапії та ерготерапії, Запорізький національний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9540-9612](https://orcid.org/0000-0002-9540-9612)

## Information about authors:

Ksenzov T. A., MD, Doctor Neurosurgeon of the Department of Neurosurgery, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Khyzhniak M. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Minimally Invasive and Laser Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ksenzov A. Yu., MD, Doctor Neurosurgeon of the highest category, Department of Neurosurgery, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Tyshchenko V. O., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Ксензов Т. А., врач-нейрохирург, отделение нейрохирургии, КНП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина.

Хижняк М. В., д-р мед. наук, профессор, отделение малоинвазивной и лазерной спинальной нейрохирургии, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.

Ксензов А. Ю., врач высшей категории, отделение нейрохирургии, КНП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина.

Тищенко В. О., д-р наук по физ. воспитанию и спорту, профессор, каф. физической терапии и эрготерапии, Запорожский национальный университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Baber Z., Erdek M. A. Failed back surgery syndrome: current perspectives. *Journal of Pain Research*. 2016. Vol. 9. P. 979-987. <https://doi.org/10.2147/JPR.S92776>
- [2] The influence of employment social support for risk and prognosis in nonspecific back pain: a systematic review and critical synthesis

- / P. Campbell, G. Wynne-Jones, S. Muller, K. M. Dunn. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2013. Vol. 86. Issue 2. P. 119-137. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0804-2>
- [3] Cowley P. Neuroimaging of Spinal Canal Stenosis. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2016. Vol. 24. Issue 3. P. 523-539. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.04.009>
- [4] Hartman J., Granville M., Jacobson R. E. Radiologic Evaluation Of Lumbar Spinal Stenosis: The Integration Of Sagittal And Axial Views In Decision Making For Minimally Invasive Surgical Procedures. *Cureus*. 2019. Vol. 11. Issue 3. P. e4268. <https://doi.org/10.7759/cureus.4268>
- [5] Hennemann S., de Abreu M. R. Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2021. Vol. 56. Issue 1. P. 9-17. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712490>
- [6] Hughes A., Makirov S. K., Osadchiy V. Measuring spinal canal size in lumbar spinal stenosis: description of method and preliminary results. *International Journal of Spine Surgery*. 2015. Vol. 9. P. 8. <https://doi.org/10.14444/2008>
- [7] An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update) / D. S. Kreiner et al. *The Spine Journal*. 2013. Issue 7. P. 734-743. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2012.11.059>
- [8] Lafian A. M., Torralba K. D. Lumbar Spinal Stenosis in Older Adults. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2018. Vol. 44. Issue 3. P. 501-512. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.008>
- [9] Lumbar Stenosis: A Recent Update by Review of Literature / S. Y. Lee et al. *Asian Spine Journal*. 2015. Vol. 9. Issue 5. P. 818-828. <https://doi.org/10.4184/asj.2015.9.5.818>
- [10] Relationship Between Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Symptoms in Patients with Suspected Lumbar Spinal Canal Stenosis: a Case-control Study / H. Majidi et al. *Acta Informatica Medica*. 2019. Vol. 27. Issue 4. P. 229-233. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.229-233>
- [11] Positional changes in lumbar disc herniation during standing or lumbar extension: a cross-sectional weight-bearing MRI study / C. L. Nordberg et al. *European Radiology*. 2021. Vol. 31. Issue 2. P. 804-812. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07132-w>
- [12] O'Dell M. C. et al. Degenerative Disease of the Spine and Other Spondyloarthropathies. *Imaging of the Pelvis, Musculoskeletal System, and Special Applications to CAD* / ed. L. Saba. CRC Press, 2016. P. 179-203. <https://doi.org/10.1201/b19531-9>
- [13] Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis: a systematic literature review / J. Steurer, S. Roner, R. Gnannt, J. Hodler. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011. Vol. 12. P. 175. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-175>
- [14] A comparison study of posterior cervical percutaneous endoscopic ventral bony decompression and simple dorsal decompression treatment in cervical spondylotic radiculopathy caused by cervical foraminal and/or lateral spinal stenosis: a clinical retrospective study / Y. Tong et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020. Vol. 21. P. 290. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03313-2>
- [15] The dimensions of «failed back surgery syndrome»: what is behind a label? / R. Weigel, H. H. Capelle, S. Al-Afif, J. K. Krauss. *Acta Neurochirurgica*. 2021. Vol. 163. Issue 1. P. 245-250. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04548-7>
- [16] Correlation Between Dural Sac Size in Dynamic Magnetic Resonance Imaging and Clinical Symptoms in Patients with Lumbar Spinal Stenosis / Z. Zhou et al. *World Neurosurgery*. 2020. Vol. 134. P. e866-e873. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.11.011>
- [17] Natural Course and Diagnosis of Lumbar Spinal Stenosis: WFNS Spine Committee Recommendations / M. Zileli et al. *World Neurosurgery: X*. 2020. Vol. 7. P. 100073. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2020.100073>
- [6] Hughes, A., Makirov, S. K., & Osadchiy, V. (2015). Measuring spinal canal size in lumbar spinal stenosis: description of method and preliminary results. *International Journal of Spine Surgery*, 9, Article 8. <https://doi.org/10.14444/2008>
- [7] Kreiner, D. S., Shaffer, W. O., Baisden, J. L., Gilbert, T. J., Summers, J. T., Toton, J. F., Hwang, S. W., Mendel, R. C., Reitman, C. A., & North American Spine Society. (2013). An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). *The Spine Journal*, 13(7), 734-743. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2012.11.059>
- [8] Lafian, A. M., & Torralba, K. D. (2018). Lumbar Spinal Stenosis in Older Adults. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 44(3), 501-512. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.008>
- [9] Lee, S. Y., Kim, T. H., Oh, J. K., Lee, S. J., & Park, M. S. (2015). Lumbar Stenosis: A Recent Update by Review of Literature. *Asian Spine Journal*, 9(5), 818-828. <https://doi.org/10.4184/asj.2015.9.5.818>
- [10] Majidi, H., Shafizad, M., Niksolat, F., Mahmudi, M., Ehteshami, S., Poorali, M., & Mardanshahi, Z. (2019). Relationship Between Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Symptoms in Patients with Suspected Lumbar Spinal Canal Stenosis: a Case-control Study. *Acta Informatica Medica*, 27(4), 229-233. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.229-233>
- [11] Nordberg, C. L., Boesen, M., Fournier, G. L., Bliddal, H., Hansen, P., & Hansen, B. B. (2021). Positional changes in lumbar disc herniation during standing or lumbar extension: a cross-sectional weight-bearing MRI study. *European Radiology*, 31(2), 804-812. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07132-w>
- [12] O'Dell, M. C., Kohler, N. J., Harshman, B. K., Messina, S. A., Wasyluk, C. W., Felsberg, G., & Bancroft, L. W. (2016). Degenerative Disease of the Spine and Other Spondyloarthropathies. In L. Saba (Ed.), *Imaging of the Pelvis, Musculoskeletal System, and Special Applications to CAD* (pp. 179-203). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b19531-9>
- [13] Steurer, J., Roner, S., Gnannt, R., & Hodler, J. (2011). Quantitative radiologic criteria for the diagnosis of lumbar spinal stenosis: a systematic literature review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, Article 175. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-175>
- [14] Tong, Y., Huang, Z., Hu, C., Fan, Z., Bian, F., Yang, F., & Zhao, C. (2020). A comparison study of posterior cervical percutaneous endoscopic ventral bony decompression and simple dorsal decompression treatment in cervical spondylotic radiculopathy caused by cervical foraminal and/or lateral spinal stenosis: a clinical retrospective study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21, Article 290. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03313-2>
- [15] Weigel, R., Capelle, H. H., Al-Afif, S., & Krauss, J. K. (2021). The dimensions of «failed back surgery syndrome»: what is behind a label? *Acta Neurochirurgica*, 163(1), 245-250. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04548-7>
- [16] Zhou, Z., Jin, Z., Zhang, P., Shan, B., Zhou, Z., Zhang, Y., Deng, Y., & Zhou, X. (2020). Correlation Between Dural Sac Size in Dynamic Magnetic Resonance Imaging and Clinical Symptoms in Patients with Lumbar Spinal Stenosis. *World Neurosurgery*, 134, e866-e873. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.11.011>
- [17] Zileli, M., Crostelli, M., Grimaldi, M., Mazza, O., Anania, C., Fornari, M., & Costa, F. (2020). Natural Course and Diagnosis of Lumbar Spinal Stenosis: WFNS Spine Committee Recommendations. *World Neurosurgery: X*, 7, Article 100073. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2020.100073>

## References

- [1] Baber, Z., & Erdek, M. A. (2016). Failed back surgery syndrome: current perspectives. *Journal of Pain Research*, 9, 979-987. <https://doi.org/10.2147/JPR.S92776>
- [2] Campbell, P., Wynne-Jones, G., Muller, S., & Dunn, K. M. (2013). The influence of employment social support for risk and prognosis in nonspecific back pain: a systematic review and critical synthesis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 86(2), 119-137. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0804-2>
- [3] Cowley, P. (2016). Neuroimaging of Spinal Canal Stenosis. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 24(3), 523-539. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.04.009>
- [4] Hartman, J., Granville, M., & Jacobson, R. E. (2019). Radiologic Evaluation Of Lumbar Spinal Stenosis: The Integration Of Sagittal And Axial Views In Decision Making For Minimally Invasive Surgical Procedures. *Cureus*, 11(3), Article e4268. <https://doi.org/10.7759/cureus.4268>
- [5] Hennemann, S., & de Abreu, M. R. (2021). Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 56(1), 9-17. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712490>

## Dynamics of TNF- $\alpha$ and IFN- $\gamma$ in adult patients with measles depending on the development of complications

S. O. Bilokobyla<sup>id</sup> B,C,D, O. V. Riabokon<sup>id</sup> A,F, Yu. Yu. Riabokon<sup>id</sup> C,E, N. V. Onishchenko<sup>id</sup> \*C,E

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

### Key words:

measles, adults, complications, cytokines.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (6), 834-838

### \*E-mail:

helicobacter1403@gmail.com

**The aim** is to define the dynamics of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  serum levels in adult patients with measles depending on the development of complications.

**Materials and methods.** An examination of 175 adult patients with measles revealed a range of complications and dynamics of serum TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  depending on the development of complications. The serum contents of TNF- $\alpha$  (Invitrogen, Austria) and IFN- $\gamma$  (Invitrogen, Austria) in patients and 30 healthy individuals were determined by enzyme-linked immunosorbent assay on the basis of the Training Medical Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University.

**Results.** It was shown that the vast majority of hospitalized adult patients with measles developed complications (70.6 %) and these latter were predominantly respiratory (61.7 %) and gastrointestinal (44.0 %). In the period of measles rash, on day  $4.8 \pm 0.2$  in the presence of complications, the serum TNF- $\alpha$  content was 11 times higher than that in healthy individuals ( $P < 0.05$ ) and in patients with uncomplicated measles ( $P < 0.05$ ), and did not differ from healthy individuals ( $P > 0.05$ ) in the absence of complications. The development of measles complications in adult patients was associated with higher serum levels of TNF- $\alpha$  both at hospitalization ( $P = 0.003$ ) and after 10 days of the disease ( $P = 0.005$ ).

The serum content of IFN- $\gamma$  in adult measles patients with rash at hospitalization on day  $4.8 \pm 0.2$  exceeded that in healthy individuals both in the presence of complications ( $P < 0.05$ ) and in uncomplicated measles ( $P < 0.05$ ). The serum content of IFN- $\gamma$  was 19.3 times ( $P < 0.05$ ) higher in patients with complicated measles than that in patients without complications. High serum levels of IFN- $\gamma$  were associated with the development of complications during acute period of measles ( $P = 0.0001$ ).

**Conclusions.** Complications occurred in most hospitalized adult patients with measles (70.6 %), that was accompanied by more pronounced immunological changes. The development of measles complications in adult patients was associated with higher serum levels of TNF- $\alpha$  both at hospital admission on day  $4.8 \pm 0.2$  (gamma 0.77;  $P = 0.003$ ) and in the dynamics after 10 days of the disease (gamma 0.56;  $P = 0.005$ ). Elevated serum levels of IFN- $\gamma$  were associated with the development of complications during the acute period of measles (gamma ratio 0.46;  $P = 0.0001$ ).

### Ключові слова:

кір у дорослих, ускладнення, цитокіни.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 834-838

### Динаміка вмісту TNF- $\alpha$ та IFN- $\gamma$ в дорослих, які хворі на кір, залежно від розвитку ускладнень

С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, Ю. Ю. Рябоконт, Н. В. Оніщенко

**Мета роботи** – з'ясувати динаміку вмісту TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  в сироватці крові дорослих осіб, які хворі на кір, залежно від розвитку ускладнень.

**Матеріали та методи.** У результаті обстеження 175 дорослих хворих на кір визначили спектр ускладнень і динаміку вмісту TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  в сироватці крові залежно від розвитку ускладнень. Концентрацію TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  (Invitrogen, Austria) в сироватці крові пацієнтів і 30 здорових осіб визначали методом імуноферментного аналізу на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

**Результати.** Переважно в госпіталізованих пацієнтів діагностували ускладнення (70,6 %), здебільшого з боку дихальної системи (61,7 %) та шлунково-кишкового тракту (44,0 %). У період висипу кору (на  $4,8 \pm 0,2$  дня хвороби) за наявності ускладнень уміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові в 11 разів перевищує відповідний показник здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та хворих на кір без ускладнень ( $p < 0,05$ ); якщо ускладнень не було, не відрізнявся від показника здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Розвиток ускладнень кору в дорослих асоціюється з вищим рівнем TNF- $\alpha$  в сироватці крові під час госпіталізації ( $p = 0,003$ ) та в динаміці захворювання через 10 діб ( $p = 0,005$ ).

Концентрація IFN- $\gamma$  в сироватці крові дорослих хворих на кір під час госпіталізації (на  $4,8 \pm 0,2$  дня хвороби) в період висипу перевищує показники здорових осіб і за наявності ускладнень ( $p < 0,05$ ), і при неускладненому перебігу хвороби ( $p < 0,05$ ). Найвищий вміст IFN- $\gamma$  в сироватці крові визначили в пацієнтів із ускладненим перебігом кору; перевищення відповідного показника хворих без ускладнень – у 19,3 раза ( $p < 0,05$ ). Високий рівень IFN- $\gamma$  в сироватці крові асоціюється з розвитком ускладнень у період розпаду кору ( $p = 0,0001$ ).

**Висновки.** У більшості госпіталізованих дорослих пацієнтів із кором виявили ускладнення (70,6 %), розвиток яких супроводжувався вираженішими імунологічними змінами. Виникнення ускладнень кору в дорослих асоціюється з вищим рівнем TNF- $\alpha$  в сироватці крові під час госпіталізації (на  $4,8 \pm 0,2$  дня хвороби; гамма 0,77,  $p = 0,003$ ) та в динаміці захворювання через 10 діб; гамма 0,56,  $p = 0,005$ ). Високий рівень IFN- $\gamma$  в сироватці крові асоціюється з розвитком ускладнень у період розпаду кору (коефіцієнт гамма 0,46,  $p = 0,0001$ ).

## Динамика содержания TNF- $\alpha$ и IFN- $\gamma$ у взрослых больных корью в зависимости от развития осложнений

С. А. Белокобыла, Е. В. Рябоконь, Ю. Ю. Рябоконь, Н. В. Онищенко

**Цель работы** – определить динамику содержания TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови взрослых больных корью в зависимости от развития осложнений.

**Материалы и методы.** В результате обследования 175 взрослых больных корью установили спектр осложнений и динамику содержания TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови в зависимости от развития осложнений. Содержание TNF- $\alpha$  (Invitrogen, Austria) и IFN- $\gamma$  (Invitrogen, Austria) в сыворотке крови пациентов и 30 здоровых лиц определяли методом иммуноферментного анализа на базе Учебного медико-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета.

**Результаты.** У подавляющего большинства госпитализированных пациентов отмечено развитие осложнений (70,6 %), чаще всего со стороны дыхательной системы (61,7 %) и желудочно-кишечного тракта (44,0 %). В период сыпи кори (на  $4,8 \pm 0,2$  дня болезни) при наличии осложнений содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови в 11 раз превышает соответствующий показатель здоровых лиц ( $p < 0,05$ ) и больных корью без осложнений ( $p < 0,05$ ); при отсутствии осложнений – не отличался от показателя здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Развитие осложнений кори у взрослых ассоциируется с более высоким уровнем TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при поступлении ( $p = 0,003$ ) и в динамике заболевания через 10 дней ( $p = 0,005$ ).

Концентрация IFN- $\gamma$  в сыворотке крови взрослых больных корью при поступлении (на  $4,8 \pm 0,2$  дня болезни) в период сыпи превышает показатели здоровых лиц и при наличии осложнений ( $p < 0,05$ ), и при неосложнённом течении болезни ( $p < 0,05$ ). Наибольшее содержание IFN- $\gamma$  в сыворотке крови установлено у пациентов с осложнённым течением кори; превышение соответствующего показателя пациентов без осложнений – в 19,3 раза ( $p < 0,05$ ). Высокий уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке крови ассоциируется с возникновением осложнений в период разгара кори ( $p = 0,0001$ ).

**Выводы.** У большинства госпитализированных пациентов с корью диагностировали осложнения (70,6 %), развитие которых сопровождалось более выраженными иммунологическими изменениями. Развитие осложнений кори у взрослых ассоциируется с более высоким уровнем TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при госпитализации (на  $4,8 \pm 0,2$  дня болезни; гамма 0,77;  $p = 0,003$ ) и в динамике заболевания (через 10 дней; гамма 0,56;  $p = 0,005$ ). Высокий уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке крови ассоциируется с развитием осложнений в период разгара кори (коэффициент гамма 0,46;  $p = 0,0001$ ).

**Ключевые слова:**  
корь у взрослых,  
осложнения,  
цитокины.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 834-838

Measles is a very contagious viral infection with a highly risk of severe complications. Due to a measles massive vaccination campaign in the early 2000s, the WHO has set goals to interrupt measles local circulation in the European Region [1]. Despite some progress made towards the measles elimination in the European Region, the epidemic process is still spreading quite rapidly [2]. Cyclical epidemics and emergence of local measles outbreaks are associated with an increase in the number of susceptible populations due to low immunization rates in previous years resulting in decreased post-vaccination immunity [3]. In 2017–2018, in European countries, including Ukraine, there was a significant increase in the incidence of measles [4]. A feature of measles in recent years is the predominance of adults among sick individuals, in particular, Germany reported 52 % [5], Italy – 73 % [6] and Belgium – 50 % of measles patients [7] over 15 years old.

The pathogenetic mechanisms of complications in measles patients are still unclear. The risk of measles complications is correlated with the severity of immunosuppression that develops in patients with measles. At the same time, a paradoxical induction of strong virus-induced specific immune response can be seen in measles virus infection followed by lifelong immunity [8]. The cytokine system state, a universal regulatory system of mediators that controls the processes of proliferation, differentiation, apoptosis, and functional activity of immunocompetent cells, is important in the immune response formation [9]. It is known that dysregulated production of anti-inflammatory cytokines can lead to a decrease in protection against infectious agents and increase the direct damaging effect of viruses on various organs and systems [10,11]. Therefore, the role of such major pro-inflammatory cytokines as tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in the measles

complications development in adults deserves special attention.

### Aim

The aim is to define the dynamics of serum TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  quantitative contents in adult measles patients depending on the development of complications.

### Materials and methods

In the study, 175 patients (81 males and 94 females) with measles aged between 18 and 58 years were examined. All patients received a treatment in the Municipal Institution "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital of the Zaporizhzhia Regional Council" during 2017–2019. The diagnosis of measles was confirmed by clinical, epidemiological, and serological tests with the identification of anti-measles IgM according to the WHO criteria (2013) [12]. All the patients underwent traditional clinical, laboratory and instrumental examinations and were assigned to either a group with or without complications, 124 and 51 individuals, respectively. The patients were twice examined: at hospitalization on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease and after 10 days of inpatient treatment. The serum contents of TNF- $\alpha$  (Invitrogen, Austria) and IFN- $\gamma$  (Invitrogen, Austria) in the patients and 30 healthy people were determined by enzyme-linked immunosorbent assay at the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University, headed by MD, Professor A. V. Abramov.

Statistical data processing was carried out using the program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JP-Z804I382130ARCN10-J). Mann–Whitney U tests were used to compare continuous variables between the complication

**Table 1.** Frequency and spectrum of complications in adult patients with measles, abs. (%)

Indicator	Patients with measles (n = 175)
Uncomplicated course	51 (29.4 %)
Complicated course	124 (70.6 %)
Respiratory complications:	108 (61.7 %)
– bronchitis	97 (55.4 %)
– pneumonia	13 (7.4 %)
Gastrointestinal complications:	77 (44.0 %)
– hepatitis	74 (42.3 %)
– enteritis	15 (8.6 %)
– Mallory–Weiss syndrome	1 (0.6 %)
Eye complications	
– cyclitis	1 (0.6 %)
Central nervous system complications:	
– serous meningitis	1 (0.6 %)

**Table 2.** Dynamics of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  serum levels in adult patients with measles depending on the development of complications, Me [Q25; Q75], pg/ml

Time of examination	Healthy people	Patients with measles	
		With complications	Without complications
<b>TNF-<math>\alpha</math>, Me [Q25; Q75], pg/ml</b>			
At admission	0.04 [0.02; 0.04]	0.44 [0.08; 2.17] <sup>1,2</sup>	0.04 [0.04; 0.12]
After 10 days		0.07 [0.04; 1.52] <sup>1,3</sup>	0.06 [0.04; 0.10] <sup>1</sup>
<b>IFN-<math>\gamma</math>, Me [Q25; Q75], pg/ml</b>			
At admission	0.09 [0.08; 0.20]	4.83 [0.29; 12.86] <sup>1,2</sup>	0.25 [0.13; 1.14] <sup>1</sup>
After 10 days		0.14 [0.08; 0.58] <sup>3</sup>	0.12 [0.08; 0.24]

Significant differences: **1** – compared to the healthy people ( $P < 0.05$ ); **2** – compared to the patients without complications ( $P < 0.05$ ); **3** – compared to the corresponding group at admission ( $P < 0.05$ ).

group and the group without complications. Correlations between findings were evaluated using the Spearman test and gamma ratio.

## Results

The study results showed that measles progressed with the development of complications in most adult patients (70.6 %). Respiratory complications prevailed (61.7 %), including acute bronchitis (55.4 %) and pneumonia (7.4 %). Almost one in two patients (44.0 %) had gastrointestinal complications, including hepatitis (42.3 %), enteritis (8.6 %), Mallory–Weiss syndrome (0.6 %). In some cases, adult patients developed measles-related visual impairments in a form of cyclitis (0.6 %) and central nervous system disorders manifested as serous meningitis (0.6 %) (Table 1).

Changes in the serum TNF- $\alpha$  content in adult measles patients were shown to be highly dependent on the complication presence at the time of hospitalization on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease during the rash. For instance, in the presence of complications, the TNF- $\alpha$  level was 11 times higher than that in healthy individuals ( $P < 0.05$ ) and patients with uncomplicated measles ( $P < 0.05$ ). It should be noted that the serum content of TNF- $\alpha$  in patients with uncomplicated measles did not differ statistically from that in healthy people ( $P > 0.05$ ) on day  $4.8 \pm 0.2$ . Within 10 days of follow-up, the serum content of TNF- $\alpha$  decreased ( $P < 0.05$ ) in patients with complicated measles compared with hospitalization, but remained higher than in healthy individuals ( $P < 0.05$ ) at the time of discharge (Table 2). Using the statistical method of gamma rank correlation,

a direct correlation was found between the complicated measles course and the serum concentration of TNF- $\alpha$  in the patients on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease and after 10 days of follow-up ( $P < 0.05$ ). That is, the found correlations suggested that there was an association between complications development by patients with the highest serum levels of TNF- $\alpha$  both at admission (scale 0.77;  $P = 0.003$ ), and in the disease dynamics (scale 0.56;  $P = 0.005$ ).

Analysis of the serum IFN- $\gamma$  content in adult measles patients in dynamics showed higher levels of this cytokine at the time of admission ( $P < 0.05$ ) on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease than those in healthy people, regardless of complication development ( $P < 0.05$ ). However, the highest serum content of IFN- $\gamma$  was in the patients with complicated measles, 19.3 times ( $P < 0.05$ ) greater than the corresponding value of the patients without complications. It is worth noting that the significant increase in the serum IFN- $\gamma$  content was short-term and decreased ( $P < 0.05$ ) in the dynamics after 10 days of the disease in patients with complicated measles as compared to the admission level. The serum content of IFN- $\gamma$  in patients of both study groups did not differ statistically from that of healthy people ( $P > 0.05$ ) after 10 days in the dynamics (Table 2). A direct correlation between the complicated course of measles and the quantitative content of IFN- $\gamma$  in patients at admission on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease ( $P < 0.05$ ) was found. These correlations proved an association between elevated serum levels of IFN- $\gamma$  and the development of complications during acute period of measles (gamma ratio 0.46;  $P = 0.0001$ ).

Using Spearman's analysis, significant correlations were found between the levels of studied cytokines and hemograms and laboratory indicators of adult measles patients. Namely, the serum content of IFN- $\gamma$  was directly correlated with the number of band neutrophils ( $r = 0.38$ ;  $P < 0.001$ ), lymphocyte count ( $r = 0.31$ ;  $P < 0.01$ ), alanine aminotransferase activity ( $r = 0.25$ ;  $P < 0.05$ ) and inversely – with the number of segmented neutrophils ( $r = -0.32$ ;  $P < 0.01$ ). The serum TNF- $\alpha$  content was inversely correlated with the number of blood lymphocytes ( $r = -0.30$ ;  $P < 0.05$ ).

## Discussion

Modern literature data [4–7] show that during the epidemic rise in the measles incidence in 2017–2019, there was a clear predominance of adults among sick individuals. It has been believed that measles in adults is accompanied by a severe course and the development of complications more often than in children. However, literature data on the incidence of measles complications in adults varies which might be due to different indications for hospitalization and different diagnostic methods used (computed tomography or X-ray examination) [13–15]. Among the most commonly diagnosed complications are respiratory and gastrointestinal [13–16]. However, according to various researchers, the incidence of pneumonia in adult patients ranges from 15.3 % [13] to 81 % [15], and the incidence of hepatitis – from 45 % [16] to 81 % [15]. Based on our study, the incidence of pneumonia in adult measles patients was 7.4 %, although it should be pointed out that we used only chest X-ray examination to confirm this complication. The results of our study have shown hepatitis in 42.3 % of

measles patients, which was diagnosed through cytolytic syndrome detection.

Immunological pathogenetic mechanisms of measles complications are currently being examined. It has been shown that the severity of immunosuppression in measles patients was correlated with the risk of complications [8]. In the conditions of secondary viremia, which is accompanied by the manifestation of clinical symptoms, measles virus reaches the maximum concentration in the cells of lymphoid structures, respiratory system, gastrointestinal tract, and eye epithelium, determining a spectrum of complications [8]. With the development of respiratory and gastrointestinal complications, which are the most common in measles patients, the inflammatory process is characterized as serous-macrophage and accompanied by lymphocytic infiltration and small-vessel vasculitis [17]. It is known that IFN- $\gamma$  is one of the key cytokines, as it determines the formation of Th1-type immune response and is involved in the development of systemic and local inflammatory and immunopathological reactions that cause rash and measles virus clearance [18]. However, in measles, the acute phase differs from classical reaction and is characterized by the formation of leukopenia in combination with elevated levels of IFN- $\gamma$  [19]. According to our study, the highest serum levels of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were revealed in adult measles patients with complications. The literature suggest that increased production of pro-inflammatory cytokines plays an important role in the development of complications seen in a number of organs and systems by inducing leukocyte adherence to vascular epithelium, stimulating its procoagulant activity, involving effector cells in the inflammatory zone, thereby worsening immunopathological lesions in various organs [9].

We have determined in the disease dynamics a significant decrease in the content of studied cytokines after 10 days of treatment compared to the corresponding indicators at admission in patients with complicated measles, while the TNF- $\alpha$  content in this period remained significantly higher than that in healthy individuals. It is worth noting that in patients without complications, the content of TNF- $\alpha$  increased in the dynamics and became higher than that in healthy persons. In recent years, scientific literature has published the study results of other authors on the cytokine profile dynamics in adult measles patients. Thus, the study [20] analyzed the dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels in adult measles patients considering two factors, namely severity of the course and the presence of complications. The study [20] has shown the highest level of serum IFN- $\gamma$  in patients with moderate uncomplicated course in the dynamics of the disease, and the lowest one – in patients with severe course and pneumonia. This article presents our study results with no regard for the severity of measles. Nevertheless, we have also previously published the results of analysis [21,22] on the content of studied cytokines depending on the severity of measles, albeit without additional division into groups based on the presence of complications. Our results obtained analyzing the data in the measles dynamics, were to some extent in line with the study results [20], namely, the serum IFN- $\gamma$  content in patients with severe course of the disease was found to be lower than that in patients with moderate course after 10 days of treatment [22].

## Conclusions

1. Complications occurred in most hospitalized adult patients with measles (70.6 %) and were primarily related to the respiratory system (61.7 %) and gastrointestinal tract (44.0 %).

2. In the period of measles rash, on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease with the presence of complications, the serum content of TNF- $\alpha$  was 11 times higher than that in healthy individuals ( $P < 0.05$ ) and in patients with uncomplicated measles ( $P < 0.05$ ), and did not differ from that in healthy individuals ( $P > 0.05$ ) in the absence of complications. The development of measles complications in adult patients was associated with higher serum levels of TNF- $\alpha$  both at hospital admission on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease (gamma 0.77;  $P = 0.003$ ) and in the dynamics after 10 days (gamma 0.56;  $P = 0.005$ ).

3. The serum IFN- $\gamma$  content in adult measles patients at admission on day  $4.8 \pm 0.2$  of the disease in the period of rash was higher than that in healthy individuals regardless of complications ( $P < 0.05$ ). The highest serum content of IFN- $\gamma$  was in the patients with complicated measles, 19.3 times greater ( $P < 0.05$ ) than the corresponding value of the patients without complications. Elevated serum levels of IFN- $\gamma$  were associated with the development of complications during the acute period of measles (gamma ratio 0.46;  $P = 0.0001$ ).

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

Надійшла до редакції / Received: 07.06.2021  
Після доопрацювання / Revised: 17.07.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

## Information about authors:

Bilokobyla S. O., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5673-616X](https://orcid.org/0000-0002-5673-616X)

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

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

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

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

Onishchenko N. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7775-7296](https://orcid.org/0000-0001-7775-7296)

## Відомості про авторів:

Білокобила С. О., асистентка каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконт О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

Оніщенко Н. В., д-р філософії, асистентка каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:



Белокобыла С. А., ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконе Е. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних захворювань, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Рябоконе Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних захворювань, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Онищенко Н. В., д-р філософії, асистент каф. інфекційних захворювань, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## References

- [1] World Health Organization. (2003). *Strategic Plan for Measles and Congenital Rubella Infection in the European Region of WHO*. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/79022/E81567.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/79022/E81567.pdf)
- [2] WHO Regional Committee for Europe. (2013, September 10). *Draft resolution. Governance of the WHO Regional Office for Europe*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337155/63cd05e-rev1-Governance-132142.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [3] Moysheeva, A. V., Zadorozhna, V. I., Demchysyna, I. V., & Novyk, L. V. (2010). Monitorinh populatsiinoho imunitetu proty koru naselennia Ukrainy [Monitoring of population's immunity is against measles of population in Ukraine]. *Infektsiini khvoroby*, (3), 10-15. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2010.3.671> [in Ukrainian].
- [4] Riabokon, Yu. Yu., Bilokobyla, S. O., & Riabokon, O. V. (2019). Current course of measles in adults (a literature review). *Zaporozhye medical journal*, 21(5), 697-701. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179480>
- [5] Werber, D., Hoffmann, A., Santibanez, S., Mankertz, A., & Sagebiel, D. (2017). Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Eurosurveillance*, 22(34), Article pii=30599. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2017.22.34.30599>
- [6] Lancellata, L., Di Camillo, C., Vittucci, A. C., Boccuzzi, E., Bozzola, E., & Villani, A. (2017). Measles lessons in an anti-vaccination era: public health is a social duty, not a political option. *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1), Article 102. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0420-6>
- [7] Grammens, T., Schirvel, C., Leenen, S., Shodu, N., Hutse, V., Mendes da Costa, E., & Sabbe, M. (2017). Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges. *Eurosurveillance*, 22(17), Article pii=30524. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.17.30524>
- [8] Laksono, B. M., de Vries, R. D., McQuaid, S., Duprex, W. P., & de Swart, R. L. (2016). Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*, 8(8), Article 210. <https://doi.org/10.3390/v8080210>
- [9] Andreychyn, M. A., Vasyliieva, N. A., & Yosyk, Ya. I. (2015). Rol interleukiniv u patohenezii hrypu ta inshykh hostrykh respiratorynykh virusnykh infektsii [Role of interleukins in pathogenesis of influenza and other acute respiratory viral infections]. *Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 21(1), 122-127. [in Ukrainian].
- [10] Tecu, C., Mihai, M. E., Alexandrescu, V. I., Orășeanu, D., Zapucioiu, C., Ivanciuc, A. E., Necula, G., Lupulescu, E., Chiriță, D., & Pițigoi, D. (2013). Single and multipathogen viral infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Roumanian archives of microbiology and immunology*, 72(4), 242-249.
- [11] Rajan, D., McCracken, C. E., Kopleman, H. B., Kyu, S. Y., Lee, F. E., Lu, X., & Anderson, L. J. (2014). Human Rhinovirus Induced Cytokine/Chemokine Responses in Human Airway Epithelial and Immune Cells. *PLOS ONE*, 9(12), Article e114322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114322>
- [12] WHO Regional Committee for Europe. (2012). *Surveillance guidelines for measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European Region, update December 2012*. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/publications/2012/surveillance-guidelines-for-measles,-rubella-and-congenital-rubella-syndrome-in-the-who-european-region,-update-december-2012>
- [13] Monfort, L., Muñoz, D., Trenchs, V., Hernández, S., García, J. J., Aguilar, A. C., Juncosa, M. T., & Luaces, C. (2010). Brote de sarampión en Barcelona. Características clínicas y epidemiológicas [Measles outbreak in Barcelona. Clinical and epidemiological characteristics]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(2), 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.05.006>
- [14] Premaratna, R., Luke, N., Perera, H., Gunathilake, M., Amarasena, P., & Chandrasena, T. G. (2017). Sporadic cases of adult measles: a research article. *BMC Research Notes*, 10(1), Article 38. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6>
- [15] Dinh, A., Fleuret, V., & Hanslik, T. (2013). Liver involvement in adults with measles. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(12), e1243-e1244. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.014>
- [16] Casanova-Cardiel, L. J., & Hermida-Escobedo, C. (1994). Sarampión en el adulto joven. Características clínicas en 201 casos [Measles in the young adult. Clinical features of 201 cases]. *Revista de investigación clínica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*, 46(2), 93-98.
- [17] Shostakovych-Koretsraya, L. R., Mavrutentov, V. V., Cherhynets, A. V., Budayeva, I. V., Yakunina, O. M., & Chykarenko, Z. A. (2013). Kir (lektsiia, prodovzhennia) [Measles (lecture, continuing)]. *Medychni perspektyvy*, 18(4), 4-15. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2013.4.20035> [in Ukrainian].
- [18] Griffin, D. E. (2010). Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunological Reviews*, 236(1), 176-189. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00925.x>
- [19] Ten Oever, J., Riza, A., Sabou, M., Cismaru, C., Netea, M. G., & Slavcovici, A. (2014). Characterization of the Acute Inflammatory Response in Measles Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3(3), 197-200. <https://doi.org/10.1093/pids/pit082>
- [20] Veklych, K. A., Popov, M. M., Liadova, T. I., Martynenko, O. V., Sorokina, O. H. & Sarkis-Ivanova, V. V. (2021). Tsytokinovy profil patsientiv iz korovoiu infektsiieu riznoho stupenia tiazhkosti [Cytokine profile of patients with the measles infection of varying severity]. *Pathologia*, 18(1), 66-71. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.215491> [in Ukrainian].
- [21] Riabokon, O. V., Bilokobyla, S. O., Riabokon, Yu. Yu., & Onishchenko, N. V. (2020). Suchasni kliniko-laboratorni osoblyvosti koru u doroslykh zalezno vid tiazhkosti perebihu [Modern clinical and laboratory features of measles in adults depending on the severity of the disease]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 24(2), 113-120. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.51> [in Ukrainian].
- [22] Riabokon, O. V., Bilokobyla, S. O., Riabokon, Yu. Yu., & Onishchenko, N. V. (2021). The dynamics of TNF-α and IFN-γ content in adult patients with measles depending on the severity of the disease. *Journal of Education, Health and Sport*, 11(4), 72-79. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.04.008>

## Аналіз захворюваності фармацевтичних працівників в умовах пандемії коронавірусу COVID-19 (огляд літератури)

М. В. Білоус \*1,A,B,C,D, М. М. Білинська 2,E,F

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ, <sup>2</sup>Національна академія державного управління при Президентові України, м. Київ

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

**Мета роботи** – аналіз та узагальнення даних фахової літератури щодо захворюваності фармацевтичних працівників в умовах пандемії коронавірусу COVID-19 та визначення перспектив наступних досліджень у цьому напрямі.

**Результати.** Катастрофічні темпи поширення на планеті коронавірусної інфекції COVID-19 стали випробуванням для резильєнтності систем охорони здоров'я в усьому світі. Фармацевтичні працівники як фахівці медичної команди працівників охорони здоров'я, яким відведена унікальна роль у безперервній світовій боротьбі з пандемією, перебувають під прямим впливом несприятливих факторів довкілля.

У результаті узагальнення даних наукової літератури встановили: фармацевтичні працівники зазнають психологічного напруження, схильні до алергічних, онкологічних захворювань, а також хвороб опорно-рухової системи, первинного варикозного розширення вен нижніх кінцівок. Крім того, під час надання фармацевтичної опіки є дуже високий ризик інфікування провізорів (фармацевтів) коронавірусом COVID-19.

Огляд наукових фахових джерел за останні 5 років показав, що немає цілеспрямованих досліджень щодо структури та рівня захворюваності з тимчасовою втратою працездатності фармацевтичних працівників України та інших країн світу. Цей факт і попередні дослідження дають підстави говорити про наявність істотних труднощів у наданні, збиранні, накопиченні й аналізі показників захворюваності з тимчасовою втратою працездатності фармацевтичних працівників України на рівні держави та окремих підприємств фармацевції.

Сьогодні гостро постало питання щодо розроблення методології оцінювання взаємозв'язку захворюваності фармацевтичних працівників з умовами їхньої праці, принципово нових підходів до зниження ризику зараження коронавірусом COVID-19 і поліпшення умов праці працівників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України.

**Висновки.** Аналіз та узагальнення відомостей фахової літератури щодо захворюваності фармацевтичних працівників в умовах пандемії коронавірусу COVID-19 виявили актуальність здійснення наступних наукових досліджень для обґрунтування факторів, що впливають на структуру та рівень захворюваності. Пандемія зумовила необхідність розроблення науково обґрунтованих заходів резильєнтності працівників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України до негативних факторів впливу виробничого середовища на їхнє життя та здоров'я.

### Ключові слова:

захворюваність, фармацевтичні працівники, пандемія коронавірусу COVID-19.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 839-844

\*E-mail: maryvictory@ukr.net

## Morbidity analysis of pharmacists during the COVID-19 pandemic (a literature review)

M. V. Bilous, M. M. Bilynska

**The aim** of the work is to analyze and summarize the literature data regarding the morbidity of pharmacists in the context of the COVID-19 pandemic and to determine the prospects for further research in this direction.

**Results.** The catastrophic spread of the coronavirus infection (COVID-19) across the planet has become a challenge to the resilience of healthcare systems around the world. Pharmacists, as part of the healthcare professional team, have a unique role in the ongoing global fight against the pandemic. At the same time they are directly influenced by adverse environmental factors. Based on the literature data integration, it was determined that pharmacists are exposed to psychological stress, they are susceptible to allergic, oncological diseases, as well as diseases of the musculoskeletal system, and to primary varicose veins of the lower extremities. In addition, when providing pharmaceutical care, pharmacists may be at a very high risk for COVID-19.

A review of scientific professional literature over the past 5 years has shown the lack of targeted research concerning the structure and level of morbidity with temporary disability of pharmacists in Ukraine and in other countries of the world. This fact and previously conducted studies give grounds to assert that there are significant difficulties in providing, collecting, accumulating and analyzing indicators of morbidity with temporary disability of pharmacists in Ukraine both at the state level and at the level of individual pharmaceutical enterprises.

Today, we need to develop a methodology for assessing the relationship between the morbidity of pharmacists and their working conditions, and to find fundamentally new approaches to reduce the risk of COVID-19 infection. This should result in improvement of the working conditions in the pharmaceutical sector and in the health care sector in Ukraine.

**Conclusions.** Analysis and summary of literature data on the morbidity of pharmacists in the context of the COVID-19 pandemic have revealed the need for further scientific research regarding the substantiation of factors affecting the structure and level of their incidence. The pandemic has created a need to develop scientifically based measures to increase the resilience of workers in the pharmaceutical health sector of Ukraine to the negative factors of the working environment impact on their life and health.

### Key words:

morbidity, pharmacists, COVID-19 pandemic.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 839-844



**Ключевые слова:**  
заболеваемость,  
фармацевтические  
работники,  
пандемия  
коронавируса  
COVID-19.

**Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 839-844**

## Анализ заболеваемости фармацевтических работников в условиях пандемии коронавируса COVID-19 (обзор литературы)

М. В. Белоус, М. Н. Белинская

**Цель работы** – анализ и обобщение данных научной литературы, касающихся заболеваемости фармацевтических работников в условиях пандемии коронавируса COVID-19 и определение перспектив дальнейших исследований в этом направлении.

**Результаты.** Катастрофические темпы распространения на планете коронавирусной инфекции COVID-19 стали испытанием для резильентности систем здравоохранения по всему миру. Фармацевтические работники как специалисты медицинской команды работников здравоохранения, которым отведена уникальная роль в непрерывной мировой борьбе с пандемией, находятся под прямым влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды.

В результате обобщения данных научной литературы установлено, что фармацевтические работники испытывают психологическое напряжение, подвержены аллергическим, онкологическим заболеваниям, а также болезням опорно-двигательной системы, первичному варикозному расширению вен нижних конечностей. Кроме того, при предоставлении фармацевтической опеки есть довольно высокий риск инфицирования провизоров (фармацевтов) коронавирусом COVID-19.

Обзор научной специализированной литературы за последние 5 лет показал отсутствие целенаправленных исследований, касающихся структуры и уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности фармацевтических работников Украины и других стран мира. Этот факт и ранее проведенные исследования дают основания говорить о значительных сложностях в предоставлении, сборе, накоплении и анализе показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности фармацевтических работников Украины на уровне государства и отдельных предприятий фармации.

Сегодня остро встал вопрос о разработке методологии оценки взаимосвязи заболеваемости фармацевтических работников с условиями их труда, принципиально новых подходов к снижению риска заражения коронавирусом COVID-19 и улучшению условий труда работников фармацевтического сектора отрасли здравоохранения Украины.

**Выводы.** Анализ и обобщение данных научной литературы о заболеваемости фармацевтических работников в условиях пандемии коронавируса COVID-19 показали необходимость в проведении дальнейших научных исследований, касающихся обоснования факторов, влияющих на структуру и уровень заболеваемости. Пандемия обусловила необходимость в разработке научно обоснованных мероприятий для повышения резильентности работников фармацевтического сектора здравоохранения Украины к отрицательным факторам влияния рабочей среды на их жизнь и здоровье.

Катастрофічні темпи поширення на планеті коронавірусної інфекції COVID-19, спалах якої вперше зафіксований у китайському місті Ухань у листопаді 2019 р. [1], стали випробуванням для резильєнтності [2] систем охорони здоров'я у світі. Фармацевтичні працівники, як і інші фахівці системи охорони здоров'я кожної держави, наполегливо працюють, щоб забезпечити медичну допомогу населенню в умовах пандемії згідно з чинними рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної фармацевтичної федерації (FIP) [3–5]. За даними ВООЗ, майже 82 % інфікованих коронавірусом не потребують стаціонарного лікування, лікуються під наглядом сімейного лікаря та отримують фармацевтичну опіку в умовах найближчого аптечного закладу [5,6]. Отже, фармацевтичні працівники, насамперед ті, котрі працюють в аптечних закладах, перебуваючи на передовій у боротьбі з коронавірусною інфекцією COVID-19, усвідомлюють свою важливу роль і докладають усіх зусиль для надання якісної фармацевтичної допомоги [7–10].

Одне з перших досліджень цього питання в Україні – робота професора Б. П. Громовика та співавт., які вивчали ступінь занепокоєності фармацевтичних фахівців на початку пандемії. Автори визначили рівень агресивної поведінки з боку відвідувачів аптек, фізичне навантаження та перебування під постійним психологічним тиском працівників аптечних закладів [7]. В іншій науковій праці викладено результати ґрунтовних досліджень щодо вирішальної ролі провизора в забезпеченні карантинних заходів під час пандемії COVID-19 та шляхи оптимізації фармацевтичної допомоги населенню та запобігання поширенню коронавірусу в Україні [5]. Професор О. В. Посилкіна і співавт. визначили шляхи розв'язання

актуальних проблем фармацевтичної логістики в період пандемії, реалізація яких суттєво підвищить стійкість, надійність, безпечність функціонування вітчизняних ланцюгів постачання фармацевтичної продукції, а це необхідна умова для забезпечення доступності фармацевтичного забезпечення населення, особливо в умовах пандемії [11].

Оскільки питання щодо підтримки та забезпечення захисту фармацевтичних працівників в аптечних закладах України під час пандемії коронавірусу COVID-19 є важливими та контролюються державою [12], проблема захворюваності фармацевтів в умовах пандемії потребує підвищеної уваги. Але, як показує аналіз, наукове обґрунтування факторів впливу на структуру та рівень захворюваності працівників фармації під час пандемії в Україні не здійснювали. Це зумовлює актуальність нових досліджень із порушеної проблеми.

### Мета роботи

Аналіз та узагальнення даних фахової літератури щодо захворюваності фармацевтичних працівників в умовах пандемії коронавірусу COVID-19 і визначення перспектив наступних досліджень у цьому напрямі.

Безпрецедентні карантинні заходи та численні наслідки, спричинені глобальною пандемією коронавірусу 2019 року (COVID-19), мають суттєвий вплив на суспільство сьогодення та в майбутньому. Поряд з тим пандемія дала можливість ученим різних країн показати вирішальну роль працівників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я в наданні медичної допомоги населенню.

Так, у багатьох наукових працях показана визначальна та унікальна роль фармацевтів під час пандемій [13] та інших катастроф [14] минулих років (важкий гострий респіраторний синдром і спалахи лихоманки Еболи), а також в останні роки. Оpubліковано чимало повідомлень про роль фармацевтів під час глобальної пандемії COVID-19 за різними напрямками практичної діяльності [8–10,15].

Багато досліджень присвячені питанням гігієни праці фармацевтичних працівників в умовах пандемії коронавірусу COVID-19. Автори наголошують на необхідності впровадження карантинних заходів у приміщеннях аптечних закладів, дотримання фармацевтичними працівниками стандартів фармацевтичної допомоги та рекомендацій ВООЗ щодо недопущення занесення та поширення випадків захворювань серед населення, що спричинені коронавірусом COVID-19 [16–20].

Карлі Джонстон (Karlee Johnston) і співавт. підкреслюють: фармацевтична опіка, яку надають фармацевти, спрямована на суспільство, що перебуває у тривожному та напруженому стані, коли посилюється стурбованість щодо безперервності постачання лікарських засобів, медичних виробів та інших предметів першої необхідності. Автори наголошують: набутий досвід фармацевтів, які надавали фармацевтичну опіку постраждалим унаслідок попередніх пандемій і катастроф, а також пов'язане з цим психологічне навантаження на працівників фармацевції можуть дати розуміння сьогоденних ризиків і бути корисними для підтримання психологічного добробуту провізорів (фармацевтів) під час глобальної пандемії COVID-19 [9].

В останніх звітах і наукових працях зафіксовано, що медичні працівники відчувають істотне психологічне напруження внаслідок надання медичної допомоги та послуг в умовах пандемії COVID-19 [21–24]. Фармацевтичні працівники як фахівці медичної команди працівників охорони здоров'я, які працюють на передовій боротьби з пандемією, не є винятком і також зазнають прямого впливу несприятливих психологічних факторів довкілля.

Серед досліджень у цьому напрямі можна виділити наукові роботи з вивчення резильєнтності фармацевтів, яку вважають захисною реакцією проти емоційного вигорання (burnout), пов'язаного з роботою під час пандемії COVID-19 [25,26]. У цих роботах серед факторів, які підвищують резильєнтність фармацевтів, наведені переважно заходи на організаційному рівні (забезпечення засобами індивідуального захисту, використання інформаційних технологій, що зменшують безпосередній контакт відвідувачів аптек із фармацевтичними працівниками, перерви на відпочинок, дотримання інструкцій щодо протиепідемічного режиму в аптечних закладах).

Привертає увагу дослідження американських учених, які встановили: тривалість сну та емоційне вигорання – фактори ризику зараження COVID-19 серед медичних працівників. У 2020 р. автори здійснили масштабне опитування 2884 медичних працівників (лікарі, медичні сестри, асистенти лікарів) 6 країн (Франція, ФРН, Італія, Іспанія, Велика Британія, США), котрі у процесі професійної діяльності мали високу частоту контактів з інфікованими коронавірусом COVID-19. Встановили, що кожна година збільшення тривалості сну

вночі знижує ймовірність зараження COVID-19 на 12 % ( $p = 0,003$ ) у медичних працівників (568 осіб отримали позитивний тест на COVID-19 та 2316 осіб контрольної групи), а наявність серйозних проблем зі сном пов'язана з частішими випадками інфікування. Цікаво, що взаємозв'язок денних годин сну з кількістю випадків зараження коронавірусом у відсотках у різних країнах варіювався в межах до 6 %, але тісніший зв'язок виявили в Іспанії. Втім механізм, на якому ґрунтуються ці взаємозв'язки, автори не визначили. Дослідники повідомляють, що щоденне емоційне вигорання (burnout) від роботи підвищує ризик зараження COVID-19 у 2,6 раза, а також пов'язане з більшою тривалістю та тяжкістю перебігу захворювання в медичних працівників [22].

Апріорно результати наведеного дослідження можна екстраполювати на діяльність фармацевтичних працівників, адже сьогодні працівники фармацевтичного сектора, як і галузі охорони здоров'я загалом, в умовах безперервної світової боротьби з пандемією коронавірусу COVID-19 працюють, часто нехтуючи часом, передбаченим на відпочинок для відновлення фізичного й емоційного балансу організму; це додатково призводить до перенапруження окремих органів і систем, а отже й виникнення захворювань.

Так, ще у 2005 р. наголошували: чергування змін і робота в нічний час ставить перед працівником низку проблем, як-от порушення режиму сну, недосипання, недостатність спілкування з родиною та друзями, зміна характеру, режиму харчування. Тому виникає ймовірність розвитку захворювань серцево-судинної, нервової, травної систем у результаті вираженого диссинхронізму фізіологічних процесів в організмі, оскільки нічна праця суперечить біологічним ритмам [27]. На жаль, у сучасній науковій літературі немає відомостей щодо вивчення впливу чергування змін, тривалості сну та роботи в нічний час на захворюваність фармацевтичних працівників.

Аналіз останніх наукових праць щодо структури та рівня захворюваності фармацевтичних працівників інших країн світу показав відсутність цілеспрямованих досліджень у відкритих джерелах. Є тільки поодинокі повідомлення щодо захворювань опорно-рухової системи у фармацевтичних працівників та наукові роботи, автори яких визначили первинне варикозне розширення вен нижніх кінцівок як професійне захворювання для фармацевтичних працівників. Результати цих досліджень свідчать про зв'язок умов праці фармацевтичних працівників зі структурою захворюваності за окремими нозологічними формами: під час виконання обов'язків найбільше навантаження припадає на опорно-рухову систему, оскільки провізор (фармацевт) в аптечному закладі виконує переважно статичну роботу протягом усієї зміни, яка, за даними дослідників, може тривати 8–14 годин [28–30].

Вплив специфічних умов праці на фармацевтичних працівників підтверджується великою кількістю даних щодо алергічних та онкологічних захворювань у працівників фармацевтичного сектора охорони здоров'я [31–34]. Проаналізовані відомості про алергенну дію окремих активних фармацевтичних інгредієнтів, лікарських засобів, латексу, антисептичних, дезінфекційних засобів на фармацевтичних працівників не вичерпні. Отже, актуальним є вивчення умов праці та чинників,

що зумовлюють виникнення алергічних проявів у фармацевтичних працівників. Отже, порушена проблема, особливо в умовах пандемії, потребує систематизованого та поглибленого вивчення для розроблення елімінаційних заходів, оскільки без виключення тригерів ефективність медикаментозного лікування істотно знижується.

В Україні перше дослідження захворюваності та умов праці аптечних працівників Запорізької області здійснене Г. З. Бастенчук у 1967–1970 рр. [35]. У 1981 р. професор М. С. Пономаренко здійснив поглиблене дослідження захворюваності з тимчасовою втратою працездатності аптечних працівників Київської області [36]. Більше ніж 30 років потому в дисертації М. В. Білоус досліджено фактори впливу на структуру та рівень захворюваності з тимчасовою втратою працездатності фармацевтичних працівників Запоріжжя та області [37].

Аналізуючи методологію здійснення кожного з наведених досліджень, встановили: в різні проміжки часу автори наукових праць використовували дані з листків непрацездатності працівників фармації як облікового документа для реєстрації кожного випадку тимчасової непрацездатності працівника протягом року.

До 2004 р. на підставі даних реєстрації за спеціально розробленим модельним форматом статистичних методів опрацювання лікувально-профілактичної установи складала «Звіт про причини тимчасової непрацездатності» за формою № 23-ТН. Він містив відомості про кількість випадків і календарних днів непрацездатності за Міжнародним класифікатором хвороб (МКХ-10) щодо найбільш поширених захворювань, у зв'язку з доглядом за хворим, із відпусткою у зв'язку з вагітністю та пологами, санаторно-курортним лікуванням тощо [37].

Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 02.06.2004 р. № 275 ліквідована галузева статистична звітна форма № 23-ТН, тому ускладнилася ситуація щодо вивчення структури захворюваності за МКХ-10 (за нозологіями). Тому зменшилися можливості для перманентного вивчення причин росту захворюваності та оперативного системного вживання заходів зі зниження трудовитрат через хвороби. Правлінням Фонду соціального страхування з тимчасової втрати працездатності прийнято постанову від 06.07.2006 р. № 77 «Про стан експертизи тимчасової непрацездатності в закладах охорони здоров'я України», де затверджено відновлення звітності за формою № 23-ТН «Звіт про причини тимчасової непрацездатності» як форми державної статистичної звітності. Цей факт, здавалося б, повинен сприяти усуненню недоліків, але станом на сьогодні ця звітна форма не затверджена МОЗ України, а тому лікувальні заклади офіційно її не складають. Фонд соціального страхування нині здійснює тільки облік використання коштів за методикою, що покладена в основу статистичної форми 4-ФСС ТВП [37].

Аналіз захворюваності з тимчасовою втратою працездатності фармацевтичних працівників на підставі копіювання листків непрацездатності ускладнюється тим, що нині діагноз первинний, заключний і шифр МКХ-10 лікар зазначає тільки за наявності письмової згоди хворого згідно з чинним законодавством України.

Отже, за останні 8 років у вітчизняних наукових джерелах професійних фахових видань ми не знайшли досліджень щодо захворюваності з тимчасовою втра-

тою працездатності (ЗТВП) працівників галузі фармації. Цей факт дає підстави говорити про істотні труднощі під час надання, збирання, накопичення та аналізу показників ЗТВП на рівні держави. Фармацевтичні підприємства не мають можливостей, достатнього досвіду та мотивації вивчати ЗТВП у працівників фармації та активно сприяти дослідникам-новаторам у цій роботі. Більшість керівників аптечних закладів приватної форми власності такі дані вважають приватною комерційною таємницею.

Огляд наукових праць закордонних учених, які вивчали фактори впливу на захворюваність медичних і фармацевтичних працівників в умовах пандемії, показав: автори здійснювали вибіркоче вивчення офіційної документації про захворюваність та опитування груп із застосуванням анкет. У соціологічних дослідженнях цей вербально-комунікативний метод – один із найпоширеніших емпіричних методів. На нашу думку, вірогідним методом вивчення захворюваності з тимчасовою втратою працездатності у фармацевтичних працівників є офіційні дані з листків непрацездатності. Втім для поглибленого аналізу чинників, що впливають на захворюваність із тимчасовою втратою працездатності, вкрай необхідна інформація, отримана під час анкетування [37,38].

## Висновки

1. Аналіз та узагальнення відомостей фахової літератури щодо захворюваності фармацевтичних працівників в умовах пандемії коронавірусу COVID-19 виявили актуальність здійснення наступних наукових досліджень для обґрунтування факторів, що впливають на структуру та рівень захворюваності.

2. Пандемія зумовила необхідність розроблення науково обґрунтованих заходів резильєнтності працівників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України до негативних факторів впливу робочого середовища на їхнє життя та здоров'я.

**Перспективи подальших досліджень** вбачаємо у розробленні методології оцінювання взаємозв'язку захворюваності фармацевтичних працівників з умовами праці, розробленні принципово нових підходів до зниження ризику зараження коронавірусом COVID-19 та поліпшення умов праці працівників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 27.05.2021

## Відомості про авторів:

Білоус М. В., д-р фарм. наук, доцент каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4370-8813](https://orcid.org/0000-0002-4370-8813)

Білинська М. М., д-р наук з державного управління, професор каф. публічного управління і публічної служби, віцепрезидент, Національна академія державного управління при Президентові України, м. Київ.

ORCID: [0000-0001-6936-0950](https://orcid.org/0000-0001-6936-0950)

**Information about authors:**

Bilous M. V., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.  
Bilynska M. M., PhD, DSc, Professor of the Public Administration and Public Service Department, Vice-president, National Academy of Public Administration under the President of Ukraine, Kyiv.

**Сведения об авторах:**

Белюс М. В., д-р фарм. наук, доцент каф. военной фармации, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев.  
Белинская М. М., д-р наук по государственному управлению, профессор каф. публичного управления и публичной службы, вице-президент, Национальная академия государственного управления при Президенте Украины, г. Киев.

**Список літератури**

- [1] Комісаренко С. В. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. *Вісник НАН України*. 2020. № 8. С. 29-71. <https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029>
- [2] Публічне управління. Термінологічний словник / за заг. ред. В. С. Куйбіди, М. М. Билинської, О. М. Петрос. Київ: НАДУ, 2018. 224 с.
- [3] WHO COVID-19 dashboard. *World Health Organization*. 2021. URL: <https://covid19.who.int/>
- [4] To support pharmacists and pharmacy workers on the coronavirus / COVID-19 frontline. *International Pharmaceutical Federation (FIP)*. URL: <https://www.fip.org/files/content/publications/2020/FIP-call-to-action-to-support-pharmacists-and-pharmacy-workers-on-the-coronavirus-COVID-19-frontline.pdf>
- [5] Дослідження ролі провізора у забезпеченні карантинних заходів під час пандемії COVID-19 / О. М. Заліська та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75. № 6. С. 16-25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02>
- [6] Timeline: WHO's COVID-19 response. *World Health Organization*. 2021. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
- [7] Громовик Б. П., Корольов М. В. Результати вивчення думки фармацевтичних фахівців щодо організації їх роботи в аптеках під час пандемії коронавірусу COVID-19. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75. № 3. С. 39-44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04>
- [8] Pharmacists at the frontline beating the COVID-19 pandemic / N. Bukhari, H. Rasheed, B. Nayer, Z. U. Babar. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2020. Vol. 13. P. 8. <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00210-w>
- [9] The burden of COVID-19 on pharmacists / K. Johnston, C. L. O'Reilly, G. Cooper, I. Mitchell. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2021. Vol. 61. Issue 2. P. e61-e64. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2020.10.013>
- [10] Pharmacists' readiness to deal with the coronavirus pandemic: Assessing awareness and perception of roles / I. A. Basheti et al. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021. Vol. 17. Issue 3. P. 514-522. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.020>
- [11] Посилінка О. В., Літвінова О. В., Лісна А. Г. Шляхи вирішення актуальних проблем фармацевтичної логістики в період пандемії. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75. № 6. С. 3-15. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.01>
- [12] Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року № 722 : наказ МОЗ України від 24.04.2020 № 961. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0961282-20#Text>
- [13] Ebola Virus Disease: Roles and Considerations for Pharmacists / A. J. Guarascio, A. C. Faust, L. Sheperd, L. A. O'Donnell. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 49. Issue 2. P. 247-249. <https://doi.org/10.1177/1060028014561782>
- [14] Defining pharmacists' roles in disasters: A Delphi study / K. E. Watson, J. A. Singleton, V. Tippett, L. M. Nissen. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 12. P. e0227132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227132>
- [15] Community Pharmacists' Contributions to Disease Management During the COVID-19 Pandemic / M. A. Strand et al. *Preventing Chronic Disease*. 2020. Vol. 17. P. E69. <https://doi.org/10.5888/pcd17.200317>
- [16] Risks to the community pharmacists and pharmacy personnel during COVID-19 pandemic: perspectives from a low-income country / B. Dzingirai et al. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2020. Vol. 13. P. 42. <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00250-2>
- [17] Hasan S. S., Kow C. S., Zaidi S. Social distancing and the use of PPE by community pharmacy personnel: Does evidence support these measures? *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021. Vol. 17. Issue 2. P. 456-459. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.033>
- [18] Azarmju B. Pharmacies potentiality a source of transmission of COVID-19 (SARS-CoV-2). *ResearchGate*. 2020. URL: [https://www.researchgate.net/publication/340077747\\_Pharmacies\\_potentiality\\_a\\_source\\_of\\_transmission\\_of\\_COVID-19\\_SARS-CoV-2](https://www.researchgate.net/publication/340077747_Pharmacies_potentiality_a_source_of_transmission_of_COVID-19_SARS-CoV-2)

- [19] Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic / S. Liu et al. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2020. Vol. 42. Issue 2. P. 299-304. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01017-0>
- [20] Wickware C. Pharmacists to receive packs of gloves, aprons and masks as protection against COVID-19. *The Pharmaceutical Journal*. 10 March 2020. <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/pharmacists-to-receive-packs-of-gloves-aprons-and-masks-as-protection-against-covid-19>
- [21] Provider Burnout and Fatigue During the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned From a High-Volume Intensive Care Unit / F. Sasangohar et al. *Anesthesia & Analgesia*. 2020. Vol. 131. Issue 1. P. 106-111. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004866>
- [22] COVID-19 illness in relation to sleep and burnout / H. Kim et al. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*. 2021. Vol. 4. Issue 1. P. 132-139. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000228>
- [23] Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study / A. Shah et al. *BMJ*. 2020. Vol. 371. P. m3582. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3582>
- [24] Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study / L. H. Nguyen et al. *The Lancet Public Health*. 2020. Vol. 5. Issue 9. P. e475-e483. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30164-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30164-X)
- [25] Austin Z., Gregory P. Resilience in the time of pandemic: The experience of community pharmacists during COVID-19. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021. Vol. 17. Issue 1. P. 1867-1875. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.027>
- [26] Chisholm-Burns M. A. Building resilience to combat stress, burnout, and suicidal ideation among pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019. Vol. 76. Issue 18. P. 1364-1367. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz172>
- [27] Влияние режима труда на заболеваемость с временной утратой трудоспособности работников современных табачных производств / И. А. Божков, В. С. Лукевич, М. А. Севастьянов, К. С. Лопатин. *Гигиена и санитария*. 2005. № 1. С. 25-28.
- [28] Aminian O., Alemohammad Z. B., Hosseini M. H. Neck and upper extremity symptoms among male dentists and pharmacists. *Work*. 2015. Vol. 51. Issue 4. P. 863-868. <https://doi.org/10.3233/WOR-141969>
- [29] AlAujan S. S., Almalag H. M., Omair M. A. Prevalence of Fibromyalgia in Pharmacy Professionals and Students: A Cross-Sectional Study. *Journal of Pain Research*. 2021. Vol. 14. P. 837-847. <https://doi.org/10.2147/JPR.S301916>
- [30] Атаунех Х. Е., Кучер М. А. Професійне захворювання фармацевтів – варикозне розширення вен. Профілактика і лікування препаратами на основі гіржовокаштану звичайного. *Світлова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку* : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2017. С. 62-63.
- [31] Gielen K., Goossens A. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2001. Vol. 45. Issue 5. P. 273-279. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450504.x>
- [32] Occupational allergic contact dermatitis from systemic drugs / L. Gilissen, E. Boeckxstaens, J. Geebelen, A. Goossens. *Contact Dermatitis*. 2020. Vol. 82. Issue 1. P. 24-30. <https://doi.org/10.1111/ced.13383>
- [33] Gathuru Jeanine I. M., Buchanich G. M., Dolan D. G. Health Hazards in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Regulatory Affairs*. 2015. Vol. 4. P. 145. <https://doi.org/10.4172/2167-7689.1000145>
- [34] Jeannette Y. Occupational Allergies: Working On It! *Allergy & Asthma*. 2013. Vol. 79. Issue 4. URL: <https://www.pharmacytimes.com/view/occupational-allergies-working-on-it>
- [35] Бастенчук А. З. Производственная обстановка и заболеваемость аптечных работников в хозрасчётных аптеках : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.793 / Львовский госуд. мед. инст-т. Львов, 1971. 17 с.
- [36] Пономаренко Н. С. Анализ заболеваемости аптечных работников во взаимосвязи с их условиями труда : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Киевский гос. ин-т усоверш. врачей. Киев, 1981. 186 с.
- [37] Білюс М. В. Науково-практичне обґрунтування активно впливаючих факторів на структуру та рівень захворюваності аптечних працівників (на прикладі Запорізької області) : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2012. 297 с.
- [38] Григорук Ю. М. Науково-практичне обґрунтування раціонального використання, підготовки та розміщення фармацевтичних кадрів : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Національна мед. академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2016. 236 с.

**References**

- [1] Komisarlenko, S. V. (2020). Poliuvannia vchenykh na koronavirus SARS-CoV-2, shcho vykylykaє COVID-19: naukovі stratehii podolannia pandemii [Scientist's pursuit for coronavirus SARS-CoV-2, which causes COVID-19: scientific strategies against pandemic]. *Visnyk NAN Ukrainy*, (8), 29-71. <https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029> [in Ukrainian].
- [2] Kuybida, V. S., Bilynska, M. M., & Petroye, O. M. (Eds.). (2018). *Publichne upravlinnia. Terminolohichniy slovnyk [Public administration. Dictionary of terms]*. NADU. [in Ukrainian].

- [3] World Health Organization. (2021). *WHO COVID-19 dashboard*. <https://covid19.who.int/>
- [4] International Pharmaceutical Federation (FIP). (n.d.). *To support pharmacists and pharmacy workers on the coronavirus / COVID-19 frontline*. <https://www.fip.org/files/content/publications/2020/FIP-call-to-action-to-support-pharmacists-and-pharmacy-workers-on-the-coronavirus-COVID-19-frontline.pdf>
- [5] Zaliska, O. M., Semenov, O. M., Maksymovych, N. M., Slaby, M. V., Zalisky, B. M., & Mudrak, I. H. (2020). Doslidzhennia roli provizora u zabezpechenni karantynnykh zakhodiv pid chas pandemii COVID-19 [Study of the pharmacist role in ensuring of quarantine measures during the covid-19 pandemic]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 75(6), 16-25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02> [in Ukrainian].
- [6] World Health Organization. (2021). *Timeline: WHO's COVID-19 response*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
- [7] Hromovyyk, B. P., & Korolyov, M. V. (2020). Rezultaty vyvchennia dumky farmatsevtichnykh fakhivtsiv shchodo orhanizatsii ykhn roboty v aptekakh pid chas pandemii koronavirusu COVID-19 [The results of the study of pharmacists' opinion regarding the organization of their work in pharmacies during the coronavirus COVID-19 pandemic]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 75(3), 39-44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04> [in Ukrainian].
- [8] Bukhari, N., Rasheed, H., Nayyer, B., & Babar, Z. U. (2020). Pharmacists at the frontline beating the COVID-19 pandemic. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 13, Article 8. <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00210-w>
- [9] Johnston, K., O'Reilly, C. L., Cooper, G., & Mitchell, I. (2021). The burden of COVID-19 on pharmacists. *Journal of the American Pharmacists Association*, 61(2), e61-e64. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2020.10.013>
- [10] Bashedi, I. A., Nassar, R., Barakat, M., Alqudah, R., Abufarha, R., Mukattash, T. L., & Saini, B. (2021). Pharmacists' readiness to deal with the coronavirus pandemic: Assessing awareness and perception of roles. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 17(3), 514-522. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.020>
- [11] Posilkina, O. V., Litvinova, O. V., & Lisna, A. H. (2020). Shliakhy vyrishennia aktualnykh problem farmatsevtichnoi lohistyky v period pandemii [Approaches for solving current problems of pharmaceutical logistics during the pandemic period]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 75(6), 3-15. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.01> [in Ukrainian].
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2020, April 24). *Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 28 bereznia 2020 roku № 722 [On amendments to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 28, 2020 No. 722 (No. 961)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0961282-20#Text>
- [13] Guarascio, A. J., Faust, A. C., Sheperd, L., & O'Donnell, L. A. (2015). Ebola Virus Disease: Roles and Considerations for Pharmacists. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(2), 247-249. <https://doi.org/10.1177/1060028014561782>
- [14] Watson, K. E., Singleton, J. A., Tippet, V., & Nissen, L. M. (2019). Defining pharmacists' roles in disasters: A Delphi study. *PLOS ONE*, 14(12), Article e0227132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227132>
- [15] Strand, M. A., Bratberg, J., Eukel, H., Hardy, M., & Williams, C. (2020). Community Pharmacists' Contributions to Disease Management During the COVID-19 Pandemic. *Preventing Chronic Disease*, 17, E69. <https://doi.org/10.5888/pcd17.200317>
- [16] Dzingirai, B., Matyanga, C., Mudzviti, T., Siyawamwaya, M., & Tagwireyi, D. (2020). Risks to the community pharmacists and pharmacy personnel during COVID-19 pandemic: perspectives from a low-income country. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 13, Article 42. <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00250-2>
- [17] Hasan, S. S., Kow, C. S., & Zaidi, S. (2021). Social distancing and the use of PPE by community pharmacy personnel: Does evidence support these measures? *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 17(2), 456-459. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.033>
- [18] Azamju, B. (2020). *Pharmacies potentiality a source of transmission of COVID-19 (SARS-CoV-2)*. ResearchGate. [https://www.researchgate.net/publication/340077747\\_Pharmacies\\_potentiality\\_a\\_source\\_of\\_transmission\\_of\\_COVID-19\\_SARS-CoV-2](https://www.researchgate.net/publication/340077747_Pharmacies_potentiality_a_source_of_transmission_of_COVID-19_SARS-CoV-2)
- [19] Liu, S., Luo, P., Tang, M., Hu, Q., Polidoro, J. P., Sun, S., & Gong, Z. (2020). Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 42(2), 299-304. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01017-0>
- [20] Wickware, C. (2020, March 10). *Pharmacists to receive packs of gloves, aprons and masks as protection against COVID-19*. The Pharmaceutical Journal. <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/pharmacists-to-receive-packs-of-gloves-aprons-and-masks-as-protection-against-covid-19>
- [21] Sasangohar, F., Jones, S. L., Masud, F. N., Vahidy, F. S., & Kash, B. A. (2020). Provider Burnout and Fatigue During the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned From a High-Volume Intensive Care Unit. *Anesthesia & Analgesia*, 131(1), 106-111. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004866>
- [22] Kim, H., Hegde, S., LaFiura, C., Raghavan, M., Luong, E., Cheng, S., Rebholz, C. M., & Seidelmann, S. B. (2021). COVID-19 illness in relation to sleep and burnout. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 4(1), 132-139. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000228>
- [23] Shah, A., Wood, R., Gribben, C., Caldwell, D., Bishop, J., Weir, A., Kennedy, S., Reid, M., Smith-Palmer, A., Goldberg, D., McMenamin, J., Fischbacher, C., Robertson, C., Hutchinson, S., McKeigue, P., Colhoun, H., & McAllister, D. A. (2020). Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ*, 371, Article m3582. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3582>
- [24] Nguyen, L. H., Drew, D. A., Graham, M. S., Joshi, A. D., Guo, C. G., Ma, W., Mehta, R. S., Warner, E. T., Sikavi, D. R., Lo, C. H., Kwon, S., Song, M., Mucci, L. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Eliasson, A. H., Hart, J. E., Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Davies, R., ... COro-navirus Pandemic Epidemiology Consortium. (2020). Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health*, 5(9), e475-e483. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30164-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30164-X)
- [25] Austin, Z., & Gregory, P. (2021). Resilience in the time of pandemic: The experience of community pharmacists during COVID-19. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 17(1), 1867-1875. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.027>
- [26] Chisholm-Burns, M. A. (2019). Building resilience to combat stress, burnout, and suicidal ideation among pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 76(18), 1364-1367. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz172>
- [27] Bozhkov, I. A., Lukevich, V. S., Sevast'yanov, M. A., & Lopatin, K. S. (2005). Vliyannia rezhima truda na zabolevaemost' s vremennoi utratoi trudospobnosti robotnikov sovremennykh tabachnykh proizvodstv [The influence of work arrangements on the incidence of temporary disability among workers employed in modern tobacco manufacturing]. *Gigiyena i sanitariya*, (1), 25-27. [in Russian].
- [28] Aminian, O., Alemohammad, Z. B., & Hosseini, M. H. (2015). Neck and upper extremity symptoms among male dentists and pharmacists. *Work*, 51(4), 863-868. <https://doi.org/10.3233/WOR-141969>
- [29] AlAjlan, S. S., Almalag, H. M., & Omair, M. A. (2021). Prevalence of Fibromyalgia in Pharmacy Professionals and Students: A Cross-Sectional Study. *Journal of Pain Research*, 14, 837-847. <https://doi.org/10.2147/JPR.S301916>
- [30] Ataunekh, Kh. E., & Kucher, M. A. (2017). Profesiine zakhvoriuvannia farmatsevtiv – varykozne rozshyrennia ven. Profilaktyka i likuvannia preparatamy na osnovi hirkokashtanu zvychainoho [Occupational disease of pharmacists – varicose veins. Prevention and treatment with bitter chestnut-based drugs]. *World medicine: current trends and factors of development: Scientific work collection of participants in the International scientific-practical conference*. (pp. 62-63). HO «Lvivska medychna spilnota». [in Ukrainian].
- [31] Gielen, K., & Goossens, A. (2001). Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. *Contact Dermatitis*, 45(5), 273-279. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450504.x>
- [32] Gillissen, L., Boeckxstaens, E., Geebelen, J., & Goossens, A. (2020). Occupational allergic contact dermatitis from systemic drugs. *Contact Dermatitis*, 82(1), 24-30. <https://doi.org/10.1111/cod.13383>
- [33] Gathuru Jeanine, I. M., Buchanich, G. M., & Dolan, D. G. (2015). Health Hazards in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Regulatory Affairs*, 4, Article 145. <https://doi.org/10.4172/2167-7689.1000145>
- [34] Jeannette, Y. (2013). Occupational Allergies: Working On It! *Allergy & Asthma*, 79(4). <https://www.pharmacytimes.com/view/occupational-allergies-working-on-it>
- [35] Bastenchuk, A. Z. (1971). *Proizvodstvennaya obstanovka i zabolevaemost' aptechnykh robotnikov v khozraschetnykh aptekakh* (Avtoref. dis. ... kand. farm. nauk). [Working environment and morbidity of pharmacists in self-financing pharmacies]. (Extended abstract of candidate's thesis). Lviv. [in Russian].
- [36] Ponomarenko, N. S. (1981). *Analiz zabolevaemosti aptechnykh robotnikov vo vzaimosvyazi s ikh uslovnyami truda*. Diss. ... kand. farm. nauk. [Analysis of the morbidity of pharmacy workers in relation to their working conditions (Candidate's thesis of Pharmaceutical sciences)]. Kievskii gosudarstvennyi institut usovershenstvovaniya vrachei. [in Russian].
- [37] Bilous, M. V. (2012). *Naukovo-praktychne obgruntuвання aktyvno vplyvaiuchykh faktoriv na strukturu ta riven zakhvoriuvanosti aptechnykh pratsivnykiv (na prykladi Zaporizkoi oblasti)*. Dis. ... kand. farm. nauk. [Scientific and practical ground of factors actively influencing on the structure and level of pharmacists' morbidity (on the example of Zaporozhye region). Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [38] Hryhoruk, Yu. M. (2016). *Naukovo-praktychne obgruntuвання ratsionalnoho vykorystannia, pidhotovky ta rozmishchennia farmatsevtichnykh kadriv*. Dis. ... kand. farm. nauk. [Scientific-Practical Substantiation of Rational Management, Training and Distribution of Pharmaceutical Personnel. Dr. farm. sci. diss.]. Kiev. [in Ukrainian].

## Сучасні уявлення щодо предикторів виникнення та прогресування фібриляції передсердь

С. М. Кисельов \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

З метою узагальнити та представити сучасний погляд на клінічні, електрофізіологічні, гемодинамічні та нейрогуморальні предиктори виникнення, прогресування фібриляції передсердь здійснено огляд сучасної спеціалізованої літератури.

З'ясували, що фібриляція передсердь – найбільш поширене у клінічній практиці порушення ритму серця, що асоційоване зі збільшенням ризику тромбоемболічних ускладнень і смертності від серцево-судинних подій, але досі немає оптимального прогностичного маркера щодо виникнення та прогресування цього виду аритмії.

**Висновки.** Встановили, що основними предикторами розвитку фібриляції передсердь та її ускладнень є електрофізіологічні, структурно-функціональні зміни серця на тлі нейрогуморальної, прозапальної активації, гіперкоагуляції та генетичної схильності.

### Ключові слова:

фібриляція передсердь, ускладнення, смертність, предиктори.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 845-850

\*E-mail:  
sergkyselov36@gmail.com

### Key words:

atrial fibrillation, complications, mortality, predictors.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (6), 845-850

### Current concepts on predictors of atrial fibrillation occurrence and progression

S. M. Kyselov

**The aim** was to summarize and present a current views on the clinical, electrophysiological, hemodynamic and neurohumoral predictors of atrial fibrillation occurrence and progression by reviewing contemporary specialized literature. Atrial fibrillation has been shown to be the most common cardiac arrhythmia in clinical practice, associated with an increased risk of thromboembolic complications and cardiovascular mortality. However, there is no optimal prognostic marker for this type of arrhythmia onset and progression.

**Conclusions.** It has been established that the main predictors of atrial fibrillation and its complications are electrophysiological, structural and functional changes of the heart with underlying neurohumoral and pro-inflammatory activation, hypercoagulation and genetic predisposition.

### Современные представления о предикторах возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий

С. М. Киселёв

С целью обобщить и представить современный взгляд на клинические, электрофизиологические, гемодинамические и нейрогуморальные предикторы возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий проведён обзор современной специализированной литературы. Установлено, что фибрилляция предсердий – наиболее распространённое в клинической практике нарушение ритма сердца, ассоциированное с увеличением риска тромбоемболіческих осложнений и смертности от сердечно-сосудистых событий, однако не существует оптимального прогностического маркера возникновения и прогрессирования этого вида аритмии.

**Выводы.** Установлено, что основные предикторы развития ФП и её осложнений – электрофизиологические, структурно-функциональные изменения сердца на фоне нейрогуморальной, провоспалительной активации, гиперкоагуляции и генетической предрасположенности.

### Ключевые слова:

фибриляция предсердий, осложнения, смертность, предикторы.

Запорожский медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 845-850

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніше порушення ритму серця, яке характеризується некоординованою електричною активністю передсердь із наступним погіршенням їхньої скорочувальної функції [1]. Незважаючи на чималий прогрес у діагностиці та лікуванні, ФП – одна з основних причин виникнення інсульту, серцевої недостатності, раптової серцевої смерті, передчасної деменції [1–9]. Летальність при ішемічному інсульті у хворих із ФП удвічі вища, ніж в осіб, які не мають цієї патології [2]. Враховуючи широкий спектр негативних наслідків, ФП визначають як потенційно летальну аритмію, пов'язану не тільки з суттєвим погіршенням якості життя, але й значущим підвищенням частоти розвитку кардіоваскулярних ускладнень і смертності від них [2,4,6,8]. Крім того, ФП асоціюється з підвищенням ризику смерті від усіх причин удвічі в жінок та в 1,5 раза в чоловіків [3,9].

Частота ФП у популяції становить 1–2 % [1]. ФП може тривало залишатися недиагностованою через безсимптомний перебіг, тому справжня її поширеність у загальній популяції наближається до 2 %. У чоловіків ФП розвивається частіше, ніж у жінок [9,10]. Поширеність ФП збільшується з віком і становить від <0,5 % у 40–50 років до 5–15 % у 80 років [11]. Відносний ризик розвитку ФП у віці понад 40 років становить майже 25 % [12].

Кількість пацієнтів із ФП зростає щорічно; це пов'язано не тільки з покращенням виявлення прихованих форм аритмії, але і з поширенням асоційованих станів, як-от артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, ожиріння, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок [12–14]. Передбачають, що зі старінням населення протягом наступних 50 років ця кількість подвоїться [11].

Останнім часом досягнуто певних успіхів у вивченні природного перебігу ФП [15–18]. ФП починається з коротких епізодів, що поступово стають тривалішими та частішими [15]. Пароксизмальна ФП зберігається протягом кількох десятиліть тільки в невеликій частині пацієнтів (2–3 %) [16]. Частота переходу в постійну форму ФП становить від 20 % до 30 % протягом 1–3 років спостережень, що істотно погіршує клінічний статус і прогноз пацієнтів [16,17].

Нині відома велика кількість факторів ризику розвитку ФП, до яких належить похилий вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, клапанні вади серця, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність [12,13,17,18]. Фактори ризику розвитку ФП і пов'язаних із нею ускладнень – ожиріння, високий зріст, синдром нічного апное, субклінічний гіпертиреоз, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна ниркова недостатність. Зовнішні фактори (споживання алкоголю та кави, куріння, надмірні фізичні навантаження) також асоціюються з ризиком розвитку аритмії [17]. Однак у 30 % випадків чіткої причини розвитку ФП немає. У таких ситуаціях у виникненні порушення ритму серця не виключена роль генетичних факторів [16,17].

Незважаючи на різноманітність причин розвитку ФП і розуміння електрофізіологічних механізмів аритмії, сьогодні немає оптимального маркера, який мав би максимальну прогностичну здатність щодо виникнення аритмії, її прогресування та розвитку ускладнень [19–25]. Виявлення цих передвісників аритмії зумовлює необхідність раннього втручання, призначення відповідного лікування [24,25]. У зв'язку з цим актуальним є виявлення нових предикторів ФП і вивчення їхньої клініко-патогенетичної ролі.

## Мета роботи

Узагальнити та представити сучасний погляд на клінічні, електрофізіологічні, гемодинамічні та нейрогуморальні предиктори виникнення, прогресування фібриляції передсердь.

При ФП відбувається електричне ремоделювання міокарда – комплекс внутрішньоклітинних змін кардіо-міоцитів і позаклітинного матриксу, що призводять до розвитку патологічних електрофізіологічних ознак, які супроводжують структурне ремоделювання міокарда [26]. Тому науковий інтерес викликає вивчення електрокардіографічних (ЕКГ) предикторів ФП. Так, встановлено, що у хворих із пароксизмальною ФП реєструють низькоамплітудні сигнали в кінці хвилі Р, так звані пізні потенціали передсердь [26]. Також у пацієнтів із ФП є зони уповільненого проведення збудження по передсердях, наявність яких може бути предиктором розвитку пароксизмів ФП [27].

Можливими предикторами виникнення ФП вважають такі показники ЕКГ, як тривалість інтервалу PQ, тривалість зубця Р, вісь зубця Р у фронтальній площині, а також так званий термінальний індекс – добуток амплітуди та тривалості негативної фази зубця Р у відведенні V1. Подовження термінального індексу понад 0,04 мм/с традиційно вважають ознакою збільшення лівого передсердя, але воно може показувати й уповільнення міжпередсердного проведення [26–29]. Тривалість,

площа і висока дисперсія зубця Р, передсердні екстра-систоли, аномальна вісь зубця Р асоціюються з ризиком розвитку ФП. Вивчення морфологічної мінливості зубця Р за 2 години до розвитку пароксизму ФП показало: фрагментація та площа зубця Р мають високу предикторну здатність щодо прогнозування пароксизму ФП [28].

Для прогнозування розвитку ФП використовують ЕКГ-показники, що характеризують де- і реполяризацію шлуночків. Особливу увагу приділяють інтервалу QT. У деяких дослідженнях (ARIC, CHS і ABC) подовжений інтервал QT передбачав майже дворазове збільшення ризику ФП. Результати, що стосуються короткого інтервалу QT, дещо суперечливі. Як можливі ЕКГ-предиктори розвитку ФП вивчали також ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, зокрема вольтажні критерії [30].

Доведено, що збільшення парасимпатичного тону вегетативної нервової системи може впливати на розвиток ФП [31] шляхом скорочення часу реполяризації, зменшення ефективного рефрактерного періоду в тканині передсердь та укорочення довжини хвилі. Виявлено, що посилення симпатичного тону також може викликати ФП шляхом підвищення частоти серцевих скорочень [31]. У всіх пацієнтів з епізодами ФП незалежно від величини лівого передсердя (ЛП) спостерігають збільшення часу проведення збудження правого передсердя та часу його міжпередсердного проведення, що також дає підстави вважати їх предикторами виникнення ФП.

Усім пацієнтам із ФП рекомендована трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ), яка не тільки дає змогу виявити структурну патологію серця, оцінити розміри та функції шлуночків і передсердь, але і є важливим методом у прогнозуванні виникнення та рецидивування ФП [31–35]. Найбільш значущі предиктори ФП, що виявляють під час ЕхоКГ – розмір ЛП, лівого шлуночка (ЛШ), товщина стінки ЛШ і кальцифікація мітрального клапана [31–33]. При збільшенні ЛП на 5 мм ризик ФП зростає на 39 %. Зменшення на 5 % фракційного скорочення ЛШ збільшує ризик розвитку ФП на 34 %. Збільшення товщини стінки ЛШ на 4 мм збільшує ризик ФП на 28 %, а кальцифікація мітрального клапана подвоює ризик. Фракція викиду ЛП не відіграє статистично значущої ролі в розвитку ФП [32].

Обстеження пацієнтів із ФП передбачає рентгенографію органів грудної клітки, загальне лабораторне обстеження (клінічний аналіз крові, рівень електролітів, тиреотропний гормон, функціональні печінкові, ниркові проби), а також виконання за показаннями стрес-ЕхоКГ, ЕКГ під навантаженням, коронарографії, черезстравохідної ЕхоКГ, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії головного мозку [17].

Відомо, що ФП суттєво підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень, передусім ішемічного інсульту, внаслідок формування тромбів у вушці лівого передсердя. Для виключення інтракардіального тромбозу перед кардіоверсією або катетерною абляцією виконують черезстравохідну ЕхоКГ. Збільшення розмірів вушка ЛП, зниження швидкості кровотоку та наявність феномена спонтанного контрастування асоціюються з ризиком тромбоемболій [32,34]. Зниження пікової швидкості кровотоку – незалежний предиктор формування тромбу вушка ЛП, тому черезстравохідну ЕхоКГ вико-

ривують для стратифікації хворих із ФП за ризиком розвитку інсульту, а також для підготовки пацієнтів до кардіоверсії [34].

Результати численних клінічних та експериментальних досліджень показали прогностичне значення маркерів запалення, фіброзу, пошкодження міокарда щодо розвитку ФП та її ускладнень [19,22,35]. Так, підвищення рівня натрійуретичного пептиду (маркера міокардіального стресу) при ФП – незалежний предиктор тромбоемболічних ускладнень, кардіоваскулярних подій і летальності в пацієнтів із ФП, що дає змогу використовувати цей показник для стратифікації ризику несприятливих подій поряд зі шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [36]. Крім NT-proBNP, маркери пошкодження міокарда, як-от тропонін I і T, можна вважати незалежними предикторами рецидиву аритмії при пароксизмальній формі ФП [23]. Результати дослідження ARISTOTLE показали підвищені рівні високочутливих тропонінів T і I як незалежні від клінічних характеристик предиктори інсульту, смерті й великих кровотеч [20,25,37]. Механізм підвищення рівня серцевих тропонінів при ФП не відомий. Підвищення рівня тропонінів може бути зумовлене процесами ремоделювання кардіоміоцитів і змінами позаклітинного матриксу міокарда передсердь. Одна з можливих причин – ішемія міокарда внаслідок високої частоти шлуночкових скорочень [37].

Дилатація ЛП та його хаотичне скорочення, уповільнення кровотоку з наступним зростанням турбулентності також спричиняють дезорганізацію структурно-функціонального стану ендокарда, що призводить до втрати ендотелієм антитромбогенних властивостей та активації процесів тромбоутворення [37]. Зміни коагуляційного статусу у хворих із ФП відбуваються за участю всіх трьох складових тромбогенезу: стази, зумовленого відсутністю систоли передсердь, ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції. Порушення гемостазу, збільшення маркерів ендотеліальної дисфункції супроводжують ФП незалежно від виду супутньої серцево-судинної патології [8, 12, 13, 20]. Відомо, що дисбаланс у плазмовому й тромбоцитарних ланках гемостазу генетично детермінований [25], але не визначено внесок мутаційних ушкоджень генів, що кодуєть фактори згортання крові, тромбоцитарні рецептори та компоненти системи фібринолізу, в збільшення ризику розвитку артеріальних тромбозів при ФП; це актуалізує нові дослідження в цьому напрямі.

Встановлено, що ФП асоціюється з підвищенням рівня показників, як-от D-димер, фібриноген, комплекс тромбін-антитромбін III, фрагменти протромбіну-1 і протромбіну-2, бета-тромбоглобулін, інгібітор активатора плазміногена-1 [37]. Відзначимо, що суттєве підвищення цих маркерів виявляють у пацієнтів із низькою швидкістю кровотоку у вуську лівого передсердя за даними черезстравохідної ехокардіографії [34]. Результати дослідження ARISTOTLE показали, що високий рівень D-димера асоціюється зі збільшенням частоти інсульту або системних емболій, летальності та великих кровотеч, не залежить від приймання антикоагулянтів [21]. Зробили висновок, що визначення концентрації цього показника також покращує показники за шкалами ризику CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc і HAS-BLED. Переконливі докази прогностичної ролі маркерів гіперкоагуляції отримали в результаті метааналізу 27 досліджень із залученням

22 176 пацієнтів. Виявили, що підвищений рівень D-димера вірогідно корелює з ризиком розвитку тромбоемболічних подій. Також визначили вірогідну кореляцію між концентрацією тромбін-антитромбінового комплексу, інгібітора активатора плазміногена-1 і ризиком розвитку інсульту [21].

Встановили роль запалення в патогенезі ФП. Найбільш вивчено маркери запалення, як-от гострофазові білки (високочутливий С-реактивний білок (СРБ), амілоїдний білок А), цитокіни (інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини-α тощо), маркер фіброзу галектин-3 [38,39]. За результатами клінічних досліджень, маркери запалення вважають незалежними предикторами смерті пацієнтів із ФП [41]. Підвищений рівень СРБ асоціюється з серцево-судинною летальністю та смертністю від усіх причин поряд із такими факторами ризику, як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік понад 75 років, цукровий діабет і перенесений інсульт [22]. Позитивний ефект щодо первинної та вторинної профілактики ФП від статинів також свідчить про роль запалення в патогенезі цього виду аритмії. Крім того, використання статинів супроводжується зниженням випадків рецидиву ФП [25].

Сьогодні є переконливі докази щодо ролі активації системного запалення в розвитку та прогресуванні фіброзу передсердь, що є субстратом структурного ремоделювання при ФП [38,39]. Фіброз ізолює групи передсердних кардіоміоцитів, порушуючи зв'язок між ними, та призводить до уповільнення швидкості проведення імпульсу. Інтерстиціальні зміни, що включають розростання позаклітинного матриксу та експресію колагенових волокон, опосередковані синтезом профібротичного цитокіна – трансформувального фактора росту. Його активація призводить до вироблення фактора росту сполучної тканини, що також спричиняє прогресування інтерстиціального фіброзу [23].

Один з основних нейрогуморальних механізмів розвитку, прогресування серцево-судинних захворювань – активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Останні дані показують, що активація РААС відіграє важливу роль у розвитку та збереженні ФП [40–43]. Тривала активація РААС через вивільнення ангіотензину II викликає стимуляцію ростових факторів, що призводить до структурного й електричного ремоделювання серця, яке лежить в основі формування та прогресування ФП. Скринінг генів РААС, вивчення їхнього поліморфізму стає важливим напрямом у дослідженні ФП [40–42]. Ці дослідження мають важливе практичне значення, оскільки інгібування РААС – обґрунтований підхід у первинній і вторинній профілактиці аритмії. Виявили позитивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту й антагоністів рецепторів ангіотензину II у профілактиці ФП [43]. Блокатори РААС здатні не тільки знизити ризик розвитку вперше виявленої ФП у пацієнтів, але й запобігти рецидиву ФП. Експериментальні дослідження показали, що блокатори РААС запобігають ремоделюванню не тільки ЛП, але і ЛШ при ФП. Позитивний вплив антагоністів альдостерону на електрофізіологічне і структурне ремоделювання передсердь проявляється зменшенням дисперсії ефективного рефрактерного періоду, скороченням тривалості міжпередсердного проведення, інгібуванням процесів



передсердного фіброзу, апоптозу кардіоміоцитів, дилатації передсердь [43].

Отже, результати клінічних та експериментальних досліджень показали прогностичну значущість низки клініко-гуморальних факторів щодо розвитку ФП та її ускладнень. Вивчення цих механізмів і можливості їхньої корекції дає можливість оптимізувати лікувальну тактику хворих із ФП.

## Висновки

1. Фібриляція передсердь – найпоширеніше у клінічній практиці порушення ритму серця, що асоційоване зі збільшенням ризику тромбоемболічних ускладнень і смертності від серцево-судинних подій, але досі немає оптимального прогностичного маркера щодо виникнення та прогресування цього виду аритмії.

2. Основними предикторами розвитку ФП та її ускладнень вважають електрофізіологічні, структурно-функціональні зміни серця та тлі нейрогуморальної, прозапальної активації, гіперкоагуляції та генетичної схильності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 27.05.2021

## Відомості про автора:

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 author:

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

## Сведения об авторе:

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

## Список літератури

- [1] European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary) / Atlas Writing Group et al. *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*. 2020. Vol. 6. Issue 1. P. 7-9. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz065>
- [2] Ugowe F. E., Jackson L. R. 2nd. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*. 2019. Vol. 5. Issue 1. P. 6-7. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy050>
- [3] Risk of ischemic stroke and utility of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in women and men with atrial fibrillation / M. Tomasdotir et al. *Clinical Cardiology*. 2019. Vol. 42. Issue 10. P. 1003-1009. <https://doi.org/10.1002/clc.23257>
- [4] Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Meyre et al. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 35. Issue 10. P. 1332-1343. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.024>
- [5] Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Direct / A. Sepehri Shamlou et al. *Heart, Lung and Circulation*. 2020. Vol. 29. Issue 1. P. 69-85. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.05.185>
- [6] The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry / O. J. Ziff et al. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 252. P. 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.033>
- [7] Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort / D. Pastori et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019. Vol. 94. Issue 7. P. 1261-1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
- [8] Alkhouli M., Friedman P. A. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74. Issue 24. P. 3050-3065. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.040>
- [9] Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation / V. C. Wu et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 7. P. 534-540. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315065>
- [10] Age Threshold for Ischemic Stroke Risk in Atrial Fibrillation / T. H. Kim et al. *Stroke*. 2018. Vol. 49. Issue 8. P. 1872-1879. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021047>
- [11] Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation / T. F. Chao et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71. Issue 2. P. 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.085>
- [12] Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study / M. V. Fangel et al. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 268. P. 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.037>
- [13] Metabolic Syndrome and Risk of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: ARIC Study / J. J. Decker et al. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 11. P. 3045-3050. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025376>
- [14] Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation / J. P. Bassand et al. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13. Issue 1. P. e0191592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191592>
- [15] Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events / H. Ogawa et al. *Stroke*. 2018. Vol. 49. Issue 10. P. 2301-2308. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021396>
- [16] Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical outcomes / R. Schnabel et al. *Heart*. 2018. Vol. 104. Issue 19. P. 1608-1614. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312569>
- [17] Dilaveris P. E., Kennedy H. L. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clinical Cardiology*. 2017. Vol. 40. Issue 6. P. 413-418. <https://doi.org/10.1002/clc.22667>
- [18] Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey / F. Guerra et al. *EP Europace*. 2017. Vol. 19. Issue 12. P. 1922-1929. <https://doi.org/10.1093/europace/eux205>
- [19] Identification of Markers Associated With Development of Stroke in «Clinically Low-Risk» Atrial Fibrillation Patients / S. Y. Shin et al. *Journal of the American Heart Association*. 2019. Vol. 8. Issue 21. P. e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
- [20] Refining Stroke and Bleeding Prediction in Atrial Fibrillation by Adding Consecutive Biomarkers to Clinical Risk Scores / J. M. Rivera-Caravaca et al. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 6. P. 1372-1379. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024305>
- [21] Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation / J. Oldgren et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134. Issue 22. P. 1697-1707. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802>
- [22] Biomarkers Associated with Stroke Risk in Atrial Fibrillation / A. Ioannou et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 26. Issue 5. P. 803-823. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170718120651>
- [23] The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal / M. Esteve-Pastor et al. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019. Vol. 119. Issue 12. P. 1901-1919. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696955>
- [24] Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis / P. Petryszyn et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 3. P. e0213198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213198>
- [25] Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики / Н. Ю. Мионов и др. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 6. С. 11-18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000295>
- [26] Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью / Е. С. Миронова и др. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 8. С. 39-46. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644>
- [27] Baranchuk A., Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: Learning Bayes syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 272. P. 221-222. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.025>
- [28] An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective

- analysis of outcome prediction / Z. I. Attia et al. *Lancet*. 2019. Vol. 394. Issue 10201. P. 861-867. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31721-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31721-0)
- [29] Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial / S. R. Steinhubl et al. *JAMA*. 2018. Vol. 320. Issue 2. P. 146-155. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8102>
- [30] Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Лукинов В. Л. Персонализированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2020. № 13. С. 16-19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-16-19>
- [31] Соловьян А. Н. Структурно-функциональное состояние миокарда, вариабельность ритма и электрофизиологические свойства сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 4. С. 84-93.
- [32] Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий / О. П. Апарина и др. *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 1. С. 71-77.
- [33] Акрамова Э. Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии. *Казанский медицинский журнал*. 2019. Т. 100. № 2. С. 295-302. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-295>
- [34] Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery / D. J. Friedman et al. *JAMA*. 2018. Vol. 319. Issue 4. P. 365-374. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20125>
- [35] Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management / A. Sepelri Shamloo et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2020. Vol. 109. Issue 8. P. 957-966. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01608-x>
- [36] Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review / E. D. Borre et al. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 118. Issue 12. P. 2171-2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>
- [37] Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / P. M. Ridker et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 38. P. 3499-3507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>
- [38] Бубешко Д. А., Снежикий В. А., Шулика В. Р. Биомаркеры воспаления у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и систолической дисфункцией левого желудочка. *Медицинские новости*. 2017. № 4. С. 69-72. URL : <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7987>
- [39] Fushtey I. M., Podluzhnyi S. G., Sid' E. V. Effect of RAAS genes polymorphism for recurrence of paroxysmal atrial fibrillation among patients with coronary heart disease combined with hypertension. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2020. Vol. 7. Issue 1. P. 25-30. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2020.91016>
- [40] Подлужний С. Г. Рівні ангіотензину II в залежності від поліморфізмів A1166C, T174M у пацієнтів з пароксизмальною фібрилляцією передсердь на тлі ІХС та гіпертонічної хвороби. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5. № 4. С. 209-213. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.209>
- [41] Podluzhnyi S. G., Fushtey I. M., Sid' E. V. The relative risk of left ventricular remodeling among patients with paroxysmal atrial fibrillation by gene polymorphisms renin-angiotensin-aldosterone system. *Scientific Horizon in the Context of Social Crises : Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference*. Tokyo, SPC InterConf, 2020. Issue 2. P. 87-89. URL : <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/4586>
- [42] Гетьман Т. В. Значимость и принципы фармакологической коррекции активности ренин-ангиотензиновой системы в терапии при фибрилляции предсердий. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 4. С. 105-110.
- [2] Ugowe, F. E., & Jackson, L. R., 2nd. (2019). Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*, 5(1), 6-7. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcz050>
- [3] Tomasdotir, M., Friberg, L., Hijazi, Z., Lindbäck, J., & Oldgren, J. (2019). Risk of ischemic stroke and utility of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*, 42(10), 1003-1009. <https://doi.org/10.1002/clc.23257>
- [4] Meyre, P., Blum, S., Berger, S., Aeschbacher, S., Schoepfer, H., Bri-el, M., Osswald, S., & Conen, D. (2019). Risk of Hospital Admissions in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 35(10), 1332-1343. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.024>
- [5] Sepelri Shamloo, A., Dagres, N., Müsiggbrodt, A., Stauber, A., Kircher, S., Richter, S., Dinov, B., Bertagnoli, L., Husser-Bollmann, D., Bollmann, A., Hindricks, G. & Arya, A. (2020). Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Directions. *Heart, Lung and Circulation*, 29(1), 69-85. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.05.185>
- [6] Ziff, O. J., Carter, P. R., McGowan, J., Uppal, H., Chandran, S., Russell, S., Baaney, K. R., & Potturi, R. (2018). The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *International Journal of Cardiology*, 252, 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.033>
- [7] Pastori, D., Pignatelli, P., Menichelli, D., Violi, F., & Lip, G. (2019). Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(7), 1261-1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
- [8] Alkhouli, M., & Friedman, P. A. (2019). Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(24), 3050-3065. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.040>
- [9] Wu, V. C., Wu, M., Abovans, V., Chang, S. H., Chen, S. W., Chen, M. C., Wang, C. L., Hsieh, I. C., Chu, P. H., & Lin, Y. S. (2020). Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 106(7), 534-540. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315065>
- [10] Kim, T. H., Yang, P. S., Yu, H. T., Jang, E., Uhm, J. S., Kim, J. Y., Pak, H. N., Lee, M. H., Joung, B., & Lip, G. (2018). Age Threshold for Ischemic Stroke Risk in Atrial Fibrillation. *Stroke*, 49(8), 1872-1879. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021047>
- [11] Chao, T. F., Lip, G., Liu, C. J., Lin, Y. J., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Tuan, T. C., Liao, J. N., Chung, F. P., Chen, T. J., & Chen, S. A. (2018). Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(2), 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.085>
- [12] Fangel, M. V., Nielsen, P. B., Larsen, T. B., Christensen, B., Overvad, T. F., Lip, G., Goldhaber, S. Z., & Jensen, M. B. (2018). Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Cardiology*, 268, 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.037>
- [13] Decker, J. J., Norby, F. L., Rooney, M. R., Soliman, E. Z., Lutsey, P. L., Pankow, J. S., Alonso, A., & Chen, L. Y. (2019). Metabolic Syndrome and Risk of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: ARIC Study. *Stroke*, 50(11), 3045-3050. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025376>
- [14] Bassand, J. P., Accetta, G., Al Mahmeed, W., Corbalan, R., Eikeboom, J., Fitzmaurice, D. A., Fox, K., Gao, H., Goldhaber, S. Z., Goto, S., Haas, S., Kayani, G., Pieper, K., Turpie, A., van Eickels, M., Verheugt, F., Kakkar, A. K., & GARFIELD-AF Investigators. (2018). Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLOS ONE*, 13(1), Article e0191592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191592>
- [15] Ogawa, H., An, Y., Ikeda, S., Aono, Y., Doi, K., Ishii, M., Iguchi, M., Masunaga, N., Esato, M., Tsuji, H., Wada, H., Hasegawa, K., Abe, M., Lip, G., Akao, M., & Fushimi AF Registry Investigators. (2018). Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke*, 49(10), 2301-2308. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021396>
- [16] B Schnabel, R., Pecen, L., Engler, D., Lucerna, M., Sellal, J. M., Ojeda, F. M., De Caterina, R., & Kirchhof, P. (2018). Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical outcomes. *Heart*, 104(19), 1608-1614. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312569>
- [17] Dilaveris, P. E., & Kennedy, H. L. (2017). Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clinical Cardiology*, 40(6), 413-418. <https://doi.org/10.1002/clc.22667>
- [18] Guerra, F., Brambattii, M., Nieuwlaet, R., Marcucci, M., Dudink, E., Crijns, H., Matassini, M. V., & Capucci, A. (2017). Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey. *EP Europace*, 19(12), 1922-1929. <https://doi.org/10.1093/europace/eux205>

## References

- [1] Atlas Writing Group, ESC Atlas of Cardiology is a compendium of cardiovascular statistics compiled by the European Heart Agency, a department of the European Society of Cardiology, Developed in collaboration with the national societies of the European Society of Cardiology member countries, Timmis, A., Townsend, N., Gale, C. P., Torbica, A., Lettino, M., Petersen, S. E., Mossialos, E. A., Maggioni, A. P., Kazakiewicz, D., May, H. T., De Smedt, D., Flather, M., Zuhke, L., Beltrame, J. F., Huculeci, R., Tavazzi, L., Hindricks, G., ... Vardas, P. (2020). European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary). *European Heart Journal – Quality of Care & Clinical Outcomes*, 6(1), 7-9. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcz065>

- [19] Shin, S. Y., Han, S. J., Kim, J. S., Im, S. I., Shim, J., Ahn, J., Lee, E. M., Park, Y. M., Kim, J. H., Lip, G., & Lim, H. E. (2019). Identification of Markers Associated With Development of Stroke in «Clinically Low-Risk» Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Heart Association*, 8(21), Article e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
- [20] Rivera-Caravaca, J. M., Marín, F., Vilchez, J. A., Gálvez, J., Esteve-Pastor, M. A., Vicente, V., Lip, G., & Roldán, V. (2019). Refining Stroke and Bleeding Prediction in Atrial Fibrillation by Adding Consecutive Biomarkers to Clinical Risk Scores. *Stroke*, 50(6), 1372-1379. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024305>
- [21] Oldgren, J., Hijazi, Z., Lindbäck, J., Alexander, J. H., Connolly, S. J., Eikelboom, J. W., Ezekowitz, M. D., Granger, C. B., Hylek, E. M., Lopes, R. D., Siegbahn, A., Yusuf, S., Wallentin, L., & RE-LY and ARISTOTLE Investigators. (2016). Performance and Validation of a Novel Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*, 134(22), 1697-1707. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802>
- [22] Ioannou, A., Papageorgiou, N., Falconer, D., Rehal, O., Sewart, E., Zacharia, E., Toutouzas, K., Vlachopoulos, C., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2019). Biomarkers Associated with Stroke Risk in Atrial Fibrillation. *Current Medicinal Chemistry*, 26(5), 803-823. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170718120651>
- [23] Esteve-Pastor, M. A., Roldán, V., Rivera-Caravaca, J. M., Ramírez-Macias, I., Lip, G., & Marín, F. (2019). The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(12), 1901-1919. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696955>
- [24] Petryszyn, P., Niewinski, P., Staniak, A., Piotrowski, P., Well, A., Well, M., Jeskowiak, I., Lip, G., & Ponikowski, P. (2019). Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLOS ONE*, 14(3), Article e0213198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213198>
- [25] Mironov, N. Yu., Laiovich, L. Yu., Mironova, E. S., Sharf, T. V., Aparina, O. P., Mironova, N. A., Stukalova, O. V., Yuricheva, Yu. A., Sokolov, S. F., Novikov, I. A., Maykov, E. B., Pevzner, A. V., & Golitsyn, S. P. (2019). Novye dostizheniya v diagnostike i lechenii fibrillyatsii predserdii: ot eksperimental'nykh issledovaniy do povsednevnoi klinicheskoi praktiki [Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation]. *Terapevticheskii arkhiv*, 91(6), 11-18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.06.000295> [in Russian].
- [26] Mironova, E. S., Mironov, N. Yu., Mironova, N. A., Novikov, P. S., Novikov, I. A., Laiovich, L. Yu., Maikov, E. B., & Golitsyn, S. P. (2019). Elektrofizyologicheskie parametry serdtsa i rezul'taty protivoaritmicheskogo lecheniya u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillyatsii predserdii, idiopatichekskoi i v sochetanii s gipertionicheskoj bolezn'yu [Electrophysiological Cardiac Parameters and Results of Antiarrhythmic Treatment in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (Lone and Associated with Arterial Hypertension)]. *Kardiologiya*, 59(8), 39-46. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n644> [in Russian].
- [27] Baranchuk, A., & Yeung, C. (2018). Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: Learning Bayés syndrome. *International Journal of Cardiology*, 272, 221-222. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.025>
- [28] Attia, Z. I., Noseworthy, P. A., Lopez-Jimenez, F., Asirvatham, S. J., Deshmukh, A. J., Gersh, B. J., Carter, R. E., Yao, X., Rabinstein, A. A., Erickson, B. J., Kapa, S., & Friedman, P. A. (2019). An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*, 394(10201), 861-867. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31721-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31721-0)
- [29] Steinhilber, S. R., Waalen, J., Edwards, A. M., Ariniello, L. M., Mehta, R. R., Ebner, G. S., Carter, C., Baca-Motes, K., Felicione, E., Sarich, T., & Topol, E. J. (2018). Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mStoPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(2), 146-155. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8102>
- [30] Khidirova, L. D., Yakhontov, D. A., & Lukinov, V. L. (2020). Personifitsirovannyi algoritm formirovaniya grupp riska progressirovaniya i razvitiya oslozhnenii fibrillyatsii predserdii pri gipertionicheskoj boleznii v sochetanii s ekstrakardial'nymi zabolevaniyami [Personalized algorithm for formation of risk groups for progression and development of complications of atrial fibrillation in hypertension in combination with extracardial diseases]. *Meditsinskii al'favit*, (13), 16-19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-16-19> [in Russian].
- [31] Solovyov, A. N. (2014). Strukturno-funktsional'noe sostoyanie miokarda, variabel'nost' ritma i elektrofizyologicheskie svoystva serdtsa u bol'nykh s paroksizmal'noi fibrillyatsiei predserdii razlichnoi etiologii [Structural and functional condition of myocardium, heart rate variability and electrophysiological heart properties in patients with paroxysmal atrial fibrillation of different genesis]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (4), 84-93. [in Ukrainian].
- [32] Aparina, O. P., Chikhireva, L. N., Mironova, N. A., Mironova, E. S., & Bakalov, S. A. (2014). Rol' izmenenii struktury i funktsii predserdii v razvitiy i progressirovaniy fibrillyatsii predserdii [Role of atrial structural and functional changes in the development and progression of atrial fibrillation]. *Terapevticheskii arkhiv*, 86(1), 71-77. [in Russian].
- [33] Akramova, E. G. (2019). Klinicheskaya znachimost' prodi'noi deformatsii levogo zheludochka pri ishemicheskoi boleznii serdtsa i nekoronarogennoi patologii [Clinical significance of left ventricular longitudinal deformation in coronary heart disease and non-coronary pathology]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 100(2), 295-302. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-295> [in Russian].
- [34] Friedman, D. J., Piccini, J. P., Wang, T., Zheng, J., Malaisrie, S. C., Holmes, D. R., Suri, R. M., Mack, M. J., Badhwar, V., Jacobs, J. P., Gaca, J. G., Chow, S. C., Peterson, E. D., & Brennan, J. M. (2018). Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA*, 319(4), 365-374. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20125>
- [35] Sepethri Shamlou, A., Bollmann, A., Dagres, N., Hindricks, G., & Arya, A. (2020). Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clinical Research in Cardiology*, 109(8), 957-966. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01608-x>
- [36] Borre, E. D., Goode, A., Raitz, G., Shah, B., Lowenstern, A., Chatterjee, R., Sharan, L., Allen LaPointe, N. M., Yapa, R., Davis, J. K., Lallinger, K., Schmidt, R., Kosinski, A., Al-Khatib, S. M., & Sanders, G. D. (2018). Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(12), 2171-2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>
- [37] Ridker, P. M., Libby, P., MacFadyen, J. G., Thuren, T., Ballantyne, C., Fonseca, F., Koenig, W., Shimokawa, H., Everett, B. M., & Glynn, R. J. (2018). Modulation of the interleukin-6 signaling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *European Heart Journal*, 39(38), 3499-3507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>
- [38] Bubeshka, D. A., Snezhitskiy, V. A., & Shulika, V. R. (2017). Biomarkery vospaleniya u patientsov s neklapannoi fibrillyatsiei predserdii i sistolicheskoj disfunktsiei levogo zheludochka [Biomarkers of inflammation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction]. *Meditsinskie novosti*, (4), 69-72. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7987> [in Russian].
- [39] Fushtey, I. M., Podluzhnyi, S. G., & Sid', E. V. (2020). Effect of RAAS genes polymorphism for recurrence of paroxysmal atrial fibrillation among patients with coronary heart disease combined with hypertension. *Biological Markers and Guided Therapy*, 7(1), 25-30. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2020.91016>
- [40] Podluzhnyi, S. G. (2020). Rivni anhiotenzynu II v zalezhnosti vid polimorfizmiv A1166S, T174M u patientsiv z paroksizmalnoiu fibrillyatsieiu predserd na tli IKhS ta hipertonichnoi khvoroby [Angiotensin II Levels depending on Polymorphisms A1166C, T174M in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Background of Coronary Heart Disease and Hypertension]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 5(4), P. 209-213. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.209> [in Ukrainian].
- [41] Podluzhnyi, S. G., Fushtey, I. M., & Sid', E. V. (2020, September 16-18). The relative risk of left ventricular remodeling among patients with paroxysmal atrial fibrillation by gene polymorphisms renin-angiotensin-aldosterone system. *Scientific Horizon in the Context of Social Crises*. Proceedings of the 6th International Scientific and Practical Conference, (2), 87-89. SPC InterConf. <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/4586>
- [42] Getman, T. V. (2013). Znachimost' i printsipy farmakologicheskoi korektsii aktivnosti renin-angiotenzynovoi sistemy v terapii pri fibrillyatsii predserdii [Importance and principles of pharmacological correction of renin-angiotensin system in the treatment of atrial fibrillation]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (4), 105-110. [in Russian].

## Сучасний стан лікування гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (огляд літератури)

А. О. Никоненко<sup>id</sup>\*<sup>A,E,F</sup>, Ю. М. Вайло<sup>id</sup><sup>B,C,D</sup>, А. М. Матерухін<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

Незважаючи на використання сучасних методів діагностики та лікування, тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок залишається доволі поширеним захворюванням. У половині випадків ТГВ може мати безсимптомний перебіг і проявлятися надалі симптомами тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) або післятромботичного синдрому (ПТС). У патогенезі цього захворювання важливу роль відіграють різні фактори та стани, що спричиняють тромбоутворення у венозних судинах нижніх кінцівок, а також порушення венозного відтоку від нижньої кінцівки внаслідок перекриття просвіту вени тромбом.

Дія різних методів лікування спрямована на окремі ланки патогенезу: антикоагулянтна терапія запобігає тромбоутворенню, тромболізіс розчиняє тромби, хірургічна та механічна тромбектомія видаляють тромби з просвіту вени, після лізису або видалення тромботичних мас відновлюється венозний відтік, кава-фільтри запобігають можливій міграції тромбів у мале коло кровообігу. Досі немає універсального методу боротьби із ТГВ. До того ж з'являються нові методи, наприклад, застосування пристроїв для фармако-механічного тромболізісу, стент-ретриверів. Вони потребують дослідження в аспекті ефективності та безпеки, а також порівняльного аналізу з методиками лікування, що вже застосовують.

Враховуючи наслідки ТГВ, як-от ранню смертність, рецидив та ускладнення захворювання, що можуть призводити до смерті, повторних госпіталізацій, погіршення якості життя та інвалідизації пацієнта, вибір і застосування певного методу лікування або їхньої комбінації набуває важливого значення. Не менш важливими є питання первинної та вторинної профілактики ТГВ, заходи якої зменшують наведені ризики, а отже їх потрібно вживати в кожного пацієнта.

**Мета роботи** – шляхом огляду й аналізу відомостей наукової літератури з наукометричних баз вивчити світовий досвід лікування ТГВ, узагальнити сучасні підходи до лікування пацієнтів із ТГВ, що ґрунтуються на принципах доказової медицини.

**Матеріали та методи.** Здійснили пошук публікацій у наукометричних базах Pub Med, Google Scholar, Web of Science, Scopus за ключовими словами, а також останніх рекомендацій і гайдлайнів, які висвітлюють сучасні методи діагностики та лікування ТГВ нижніх кінцівок. Переглянули та проаналізували статті, систематичні огляди та фахову літературу, що стосуються теми дослідження. В аналіз включали статті та дослідження, які описують патофізіологію, діагностику та лікування ТГВ, дослідження з найтривалішим спостереженням, рекомендації та настанови професійних асоціацій із ТГВ. В огляд не включали статті, що не стосуються теми, дослідження з невеликою вибіркою пацієнтів (менше ніж 15 осіб).

**Висновки.** ТГВ і його ускладнення можуть призводити до фатальних станів, зокрема ТЕЛА, а також часто мають негативний вплив на якість життя пацієнтів. ТГВ потенційно загрожує життю пацієнта. І лікар, і хворий мають оцінювати його як смертельно небезпечне захворювання. Антикоагулянтна терапія – основний захід лікування ТГВ і вторинної профілактики рецидиву венозної тромбоемболії та ПТС. Частина пацієнтів може отримувати медикаментозну терапію амбулаторно, а хворі з тяжким перебігом хвороби та ускладненнями мають отримувати стаціонарне лікування. У таких пацієнтів можливе здійснення відкритих хірургічних утручань, черезшкірних ендovasкулярних процедур, а також їхніх комбінацій з додаванням антикоагулянтної терапії. Відсутність чітких критеріїв відбору пацієнтів і показань до ендovasкулярних втручань та хірургічної тромбектомії актуалізує наступні дослідження.

### Ключові слова:

тромбоз глибоких вен, антикоагулянтна терапія, тромболізіс, тромбектомія, профілактика венозної тромбоемболії.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 851-864

\*E-mail:  
nikonandra@gmail.com

## Current state of treatment for lower extremity acute deep venous thrombosis (a literature review)

A. O. Nykonenko, Yu. M. Vailo, A. M. Materukhin

Despite the use of modern methods of diagnosis and treatment, deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities remains a fairly common disease. In half of all cases, DVT may be asymptomatic and manifest itself in subsequent symptoms of pulmonary embolism (PE) or postthrombotic syndrome (PTS). An important role in the pathogenesis of this disease is played by a variety of factors and conditions that contribute to thrombosis in the venous vessels of the lower extremities, as well as impaired venous outflow from the lower extremity due to blockage of the venous lumen by such a thrombus. The action of various treatments is aimed at certain links in the pathogenesis, namely: anticoagulant therapy prevents further thrombosis, thrombolysis dissolves blood clots, surgical and mechanical thrombectomy remove blood clots from the lumen of the vein, lysis or removal of thrombotic masses restores thrombosis in the small circle of blood circulation. There is no single, universal method for combating DVT. In addition, there are new methods, such as the use of devices for pharmaco-mechanical thrombolysis, stent-retrievers which need to be tested for effectiveness and safety, as well as for a comparative analysis with existing treatments.

Given the severe consequences of DVT that include early mortality, recurrence and complications of the disease, and can be associated with death, rehospitalization, deterioration in patient quality of life and disability, the choice and application of certain treatments or combinations thereof becomes important. Equally important are the issues of primary and secondary prevention of DVT, which reduce the above-mentioned risks and should be pursued in each patient.

### Key words:

deep vein thrombosis, anticoagulant therapy, thrombolysis, thrombectomy, prevention of venous thromboembolism.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (6), 851-864

**The aim.** To study the world experience in the treatment of DVT, to summarize modern approaches to the treatment of patients with DVT based on the principles of evidence-based medicine by reviewing and analyzing modern scientific literary sources in scientometric bases.

**Materials and methods.** We searched for publications in scientometric databases including Pub Med, Google Scholar, Web of Science, Scopus by keywords, as well as for the latest recommendations and guidelines that cover modern methods of diagnosis and treatment of DVT of the lower extremities. Articles, systematic reviews and literature relevant to the research topic were reviewed and analyzed. The inclusion criteria were: articles and studies describing to the pathophysiology, diagnosis and treatment of DVT, studies with the longest observation, recommendations and guidelines of professional associations regarding DVT. The exclusion criteria were: articles not related to the research topic, a small number of patients included in the study (less than 15 people).

**Conclusions.** DVT and its complications can lead to fatal conditions, such as pulmonary embolism, and often adversely affect patients' quality of life. DVT is potentially life-threatening and should be considered by a physician and patient as a life-threatening disease. Anticoagulant therapy is the main option for both DVT treatment and secondary prevention of venous thromboembolism and PTS recurrence. Some patients may receive drug therapy on an outpatient basis. Other patients with severe disease and complications need inpatient management. An open surgery, percutaneous endovascular procedures and various combinations thereof with the addition of anticoagulant therapy could be applied to this group. The lack of clear criteria for selecting patients and indications for endovascular interventions and surgical thrombectomy requires further research in this area.

#### Ключевые слова:

тромбоз  
глубоких вен,  
антикоагулянтная  
терапия,  
тромбозис,  
тромбэктомия,  
профилактика  
венозной  
тромбоземболии.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 851-864

## Современное состояние лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей (обзор литературы)

А. А. Никоненко, Ю. Н. Вайло, А. Н. Матерухин

Несмотря на использование современных методов диагностики и лечения, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей остается достаточно распространённым заболеванием. В половине случаев ТГВ может протекать бессимптомно и проявляться в последующем симптомами тромбоземболии лёгочной артерии (ТЭЛА) или послетромботического синдрома (ПТС). В патогенезе этого заболевания важную роль играют различные факторы и состояния, которые приводят к тромбообразованию в венозных сосудах нижних конечностей, а также нарушению венозного оттока от нижних конечностей вследствие перекрытия просвета вены тромбом. Действие различных методов лечения направлено на отдельные звенья патогенеза: антикоагулянтная терапия предупреждает тромбообразование, тромболитическая растворяет тромбы, хирургическая и механическая тромбэктомия удаляют тромбы из просвета вены, после лизиса или удаления тромботических масс восстанавливается венозный отток, кава-фильтры предотвращают возможную миграцию тромбов в малый круг кровообращения. Сегодня не существует универсального метода борьбы с ТГВ. Кроме того, появляются новые методы, например, применение устройств для фармако-механического тромболитизиса, стент-ретриверов. Они требуют исследования с точки зрения эффективности и безопасности, а также сравнительного анализа с уже существующими методиками лечения.

Учитывая тяжёлые последствия ТГВ, которые включают раннюю смертность, рецидив и осложнения заболевания, которые могут приводить к смерти, повторной госпитализации, ухудшению качества жизни и инвалидизации пациента, выбор и применение определённого метода лечения или их комбинации приобретает важное значение. Не менее важны вопросы первичной и вторичной профилактики ТГВ, мероприятия которой уменьшают названные риски, а значит должны быть проведены у каждого пациента.

**Цель работы** – путём обзора и анализа данных научной литературы из наукометрических баз изучить мировой опыт лечения ТГВ, обобщить современные подходы к лечению пациентов с ТГВ, основанные на принципах доказательной медицины.

**Материалы и методы.** Осуществлён поиск публикаций в наукометрических базах Pub Med, Google Scholar, Web of Science, Scopus по ключевым словам, а также последних рекомендаций и гайдлайнов, освещающих современные методы диагностики и лечения ТГВ нижних конечностей. Рассмотрены и проанализированы статьи, систематические обзоры и специализированная литература по теме исследования. В анализ включали статьи и исследования, касающиеся патофизиологии, диагностики и лечения ТГВ, исследования с самым продолжительным наблюдением, рекомендации профильных ассоциаций по ТГВ. В обзор не включали статьи, не относящиеся к исследуемой тематике, исследования с небольшой выборкой пациентов (менее 15 человек).

**Выводы.** ТГВ и его осложнения могут приводить к фатальным состояниям, в частности ТЭЛА, а также отрицательно влияют на качество жизни пациентов. ТГВ несёт потенциальную угрозу жизни. И врач, и пациент должны расценивать его как смертельно опасное заболевание. Антикоагулянтная терапия – основное мероприятие для лечения ТГВ и вторичной профилактики рецидива венозной тромбоземболии и ПТС. Часть пациентов может получать медикаментозную терапию амбулаторно, а больные с тяжёлым течением болезни и осложнениями должны получать стационарное лечение. У таких пациентов возможно проведение открытых хирургических вмешательств, чрескожных эндоваскулярных процедур, а также их комбинаций с дополнением антикоагулянтной терапией. Отсутствие чётких критериев отбора пациентов и показаний к эндоваскулярным вмешательствам и хирургической тромбэктомии актуализирует дальнейшие исследования.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ), що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), – третій за частотою гострий серцево-судинний синдром після інфаркту міокарда та інсульту. Трапляється від 1 до 2 епізодів на 1000 осіб щороку (відповідає від 300 000 до 600 000 подій у США щороку). Смертність коливається в широких межах, але може становити

від 10 % до 30 % протягом 1 місяця. Майже третина пацієнтів із симптоматичною ВТЕ мають прояви ТЕЛА, а інші хворі – прояви ТГВ. Після стандартного курсу антикоагулянтної терапії у третини пацієнтів із ВТЕ виникають рецидиви протягом 10 років від початкової події, найвищим є ризик протягом першого року, але хворі залишаються в зоні ризику довіку [1].

У 20–50 % пацієнтів після першого епізоду гострого ТГВ виникає післятромботичний синдром (ПТС) – симптоми хронічної венозної недостатності, біль і набряки нижніх кінцівок [2]. У 5–10 % осіб розвивається важкий, виражений ПТС, який може включати венозні виразки. ПТС негативно впливає на якість життя цих хворих і призводить до інвалідизації. Якість життя в пацієнтів із ПТС гірша, ніж при багатьох інших хронічних станах (діабет, артрит), а в деяких випадках є настільки ж виснажливою, як при стенокардії, застійній серцевій недостатності та раку [3].

Актуальним залишається питання щодо вибору певного виду лікування ТГВ, відбору пацієнтів, у яких доцільне застосування інвазивних методик, визначення ефективності цих підходів та їхньої безпеки порівняно зі стандартною антикоагуляцією.

## Мета роботи

Шляхом огляду й аналізу відомостей наукової літератури з наукометричних баз вивчити світовий досвід лікування ТГВ, узагальнити сучасні підходи до лікування пацієнтів із ТГВ, що ґрунтуються на принципах доказової медицини.

## Результати

Історія вивчення тромбозу глибоких вен триває понад 400 років. Тромботична оклюзія магістральних вен, яка призводить до гангрені кінцівки, вперше описана німецьким хірургом F. Hildanus у 1593 р. Ілеофеморальний флеботромбоз уперше згаданий у медичній літературі паризьким лікарем-акушером F. Mauriceau понад 300 років тому [4]. Поняття «тромбофлебіт» увів у медицину англійський хірург J. Hunter (1728–1793), який оперував вогнепальні та інші поранення та відзначав високу частоту запальних процесів, що поєднуються з утворенням тромбів у венах. У 1844 р. на аутопсії молодої людини, яка раптово загинула після того, як у неї з'явилися болі у стегні, німецький патолог і фізіолог R. Virchow виявив тромб у правій стегновій вені та легеневої артерії; у медичну термінологію введено поняття «тромб» і «емболія». В 1856 р. R. Virchow запропонував концепцію тромбоутворення, яка пояснює механізм тромбозу тріадою патофізіологічних змін, що включають сповільнення кровообігу, гіперкоагуляцію крові та ушкодження судинної стінки [5].

Ці фактори залишаються актуальними донині. Уповільнення кровотоку притаманне таким станам, як тривалий ліжковий режим, іммобілізація після травм, операцій, у гострий період інсульту, інфаркту, при спінальній травмі, нейро-м'язовій блокаді, екстравазальній компресії судин пухлиною, збільшеній матці під час вагітності. Підвищення прокоагулянтних властивостей крові (гіперкоагуляція) спостерігають після хірургічних утручань, при тромбофіліях, антифосфоліпідному синдромі, гіпергомоцистеїнемії, онкологічному процесі, хімієтерапії, сепсисі, під час пологів, у післяпологовому періоді, впродовж приймання комбінованих оральних контрацептивів, гормональної терапії естрогенами, при поліцитемії, згущенні крові, зневодненні організму. Пошкодження ендотелію відбувається в результаті травми,

пункції та катетеризації судин, хірургічних утручань на судинах, імплантації стентів, сепсису, інвазії пухлини в судинну стінку. Майже 20 % ТГВ – ідіопатичні, коли не можна знайти фактор ризику, який призвів до тромбозу [6].

Найважливіші фактори розвитку венозної тромбоемболії – переломи нижніх кінцівок, великі хірургічні операції, зокрема ендопротезування колінного та кульшового суглобів, вік, інсульт, пошкодження спинного мозку, наявність тромбофілії та епізодів попередньої ВТЕ.

Клінічна картина у стадії виражених проявів гострого ТГВ доволі варіабельна і визначається двома основними патологічними факторами – ступенем порушення відтоку венозної крові з ураженої кінцівки й ступенем запальних змін стінок вени й навколишніх тканин. Вираженість гемодинамічних порушень зумовлена локалізацією та довжиною тромбозу, розвитком і можливостями шляхів колатерального кровотоку, виразністю вторинного артеріального спазму. Клінічні симптоми ТГВ – біль в ураженій кінцівці, її набряк, відчуття важкості, зміна кольору шкіри від блілого до ціанотичного, розширення підшкірних вен, порушення функції кінцівки. Можливі позитивні симптоми Міхаеліса, Мозеса, Хоманса, Ловенберга. Першими симптомами ілеофеморального ТГВ можуть бути біль у спині, згинальна контрактура стегна, симптом «прилиплої п'яти», що пов'язані з реактивним запальним процесом *m. iliopsoas*. До 80 % випадків ТГВ можуть не бути клінічно очевидними, тромбоз може мати непомітний перебіг, коли біль у нозі – єдина ознака тромбозу. У такому випадку хвороба може маніфестувати симптомами ТЕЛА [7].

За анатомічним місцем ураження вен тромботичним процесом розрізняють дистальний (на рівні суральних вен і вен гомілки) і проксимальний (на рівні стегново-підколінного, стегново-клубового сегмента та нижньої порожнистої вени) ТГВ. Пацієнти з ілеофеморальним ТГВ, як правило, мають виражену симптоматику порушення венозного відтоку від кінцівки і мають особливо високий ризик повторного ТГВ, розвитку ПТС і втрати працездатності. Ілеофеморальний ТГВ – найсильніший предиктор повторного ТГВ і ПТС [8].

При ілеофеморальному ТГВ може виникати особлива форма захворювання – *phlegmasia cerulea dolens*, що супроводжується тотальним тромбозом венозних судин і порушенням артеріального кровотоку на тлі масивного набряку кінцівки, який викликає стиснення судин, зумовлюючи спазм та ішемію тканин, а отже може викликати венозну гангрену нижньої кінцівки [9].

Додаткові методи інструментальної діагностики – визначення рівня D-димера у крові, компресійне УЗ-сканування нижніх кінцівок, КТ-флебографія та рентгенконтрастна флебографія.

Для стратифікації пацієнтів із припущенням про ТГВ застосовують дворівневу шкалу клінічного прогнозування Wells, в яку включені анамнестичні та клінічні дані. У пацієнтів із низькою клінічною ймовірністю за шкалою Wells рекомендоване застосування тесту на D-димер.

D-димер – кінцевий продукт деградації нерозчинного фібрину під дією плазміну. Підвищення цього показника вказує на наявність тромбозу в організмі та його лізис власною фібринолітичною системою. Але підвищення рівня D-димера може відбуватися також при низці інших

захворювань і станів: серцева недостатність, інфаркт, інсульт, тривала іммобілізація, ліжковий режим, вагітність, ДВС-синдром. Тому головна цінність цього показника полягає в тому, що при негативному результаті аналізу крові на D-димер (<500 нг/мл) можна повністю виключити наявність у хворого ТГВ і ТЕЛА. Коли є висока клінічна ймовірність за шкалою Wells і визначені високі рівні D-димера, рекомендовано компресійне УЗДС нижніх кінцівок для підтвердження діагнозу ТГВ [10].

Компресійне УЗДС нижніх кінцівок – доступна неінвазивна процедура без променевого навантаження на пацієнта. Вона дає змогу візуалізувати тромби у просвіті вен за допомогою компресії вени датчиком, визначити локалізацію, поширення тромбозу, характер тромбу, ступінь його фіксації до судинної стінки, стан поверхневих вен, а також контролювати ефективність лікування в динаміці. В окремих пацієнтів із надмірною вагою, великим набряком, непідготованим до обстеження кишківником УЗ-візуалізація може бути ускладнена. У цих випадках застосовують КТ-флебографію, яка має переваги для візуалізації судин вище за пахову зв'язку. Додатково під час КТ можна встановити причини порушення венозного відтоку від нижніх кінцівок: пухлини малого таза, заочеревинного простору, синдром May–Thurner тощо [11].

Рентгенконтрастну флебографію застосовують із 1963 року для діагностики ТГВ, раніше її вважали «золотим» стандартом [12]. Ця процедура, незважаючи на ефективність, – інвазивна, передбачає введення контрастної речовини та променевого навантаження на пацієнта. Рентгенконтрастну флебографію можна здійснювати тільки в центрах, де є катетеризаційна лабораторія та фахівці з ендоваскулярних втручань. Цей метод дає змогу отримати рентгенівські зображення венозної системи, виявити тромби у просвіті вен, оцінити характер, поширеність тромбозу (пристінковий, оклюзійний, флотуючий), порушення кровотоку глибокими венами, виявити стеноз ураження вен (найчастіше здухвинних), наявність колатеральних шляхів відтоку крові. Нині рентгенконтрастну флебографію призначають рідко, крім випадків, коли інші дослідження дають непереконливі результати або вважають можливим одночасне виконання ендоваскулярних процедур із відновлення прохідності вен [13].

Рентгенконтрастна флебографія передбачає виконання пункції та катетеризації стегнової, підколінної або однієї з дистальних вен, введення катетера під рентгеноскопією до місця тромбозу, діагностичний етап із введенням контрастної речовини, виявленням внутрішньопросвітних дефектів контрастування та гемостазу після маніпуляції для запобігання кровотечі з місця пункції та розвитку гематоми.

Основні завдання лікування ТГВ полягають у припиненні поширення тромбозу, відновленні прохідності вен для запобігання розвитку клапанної недостатності та венозної гіпертензії, що призводять до виникнення ПТС, запобіганні рецидиву тромбозу, який погіршує прогнози захворювання, та профілактиці розвитку тромбоемболічних ускладнень [14].

Ці завдання можна вирішувати завдяки використанню таких методик, як відкрита хірургічна тромбектомія (ХТЕ), ендоваскулярні черезшкірні катетерні втручання (катетер-керований тромболізис (ККТ), механічна

тромбектомія, комбіновані пристрої для фармако-механічного тромболізу (ФМТ), ангіопластика зі стентуванням), хірургічні та ендоваскулярні методи, які запобігають виникненню легеневої емболії (плікація нижньої порожнистої вени та імплантація қава-фільтра), медикаментозна антикоагулянтна терапія. Важливі заходи лікування – компресійна та симптоматична терапія, що спрямовані на зменшення гострих симптомів ТГВ, як-от набряку, болю, запалення.

Підгрупа ілеофemorального ТГВ – основна для хірургічного та ендоваскулярного втручання, оскільки пацієнти мають виражене порушення венозного відтоку від кінцівки, поганий прогноз у разі лікування тільки антикоагулянтами, а тромбектомія може видалити гострий венозний тромб і забезпечити швидкий регрес гострих симптомів.

Ідея про видалення тромбу з вен при гострому ілеофemorальному тромбозі належить R. Legiche (1928 р.), а вперше тромбектомію з глибоких вен нижніх кінцівок виконав A. Löwen (1937 р.) двом хворим із хорошими післяопераційними результатами. Він зробив висновок, що за допомогою ХТЕ можна досягти трьох цілей: зняти артеріальний спазм, здійснити профілактику легеневої емболії та компенсувати периферичний застій і набряк [15]. Через 20 років Mahoney і Fontaine вдосконалили техніку відкритого оперативного втручання; з 1963 року застосовують катетери Fogarty, а з 1974 р. – накладання тимчасової артеріо-венозної фістули для запобігання ранньому ретромбозу, що істотно покращило результати хірургічного лікування.

ХТЕ – ефективна та безпечна методика активного лікування ТГВ, за допомогою якої відбувається найшвидше звільнення просвіту вени від тромботичних мас; це сприяє відновленню прохідності венозного русла, запобігає прогресуванню ТГВ і розвитку ТЕЛА. Процедура дає змогу уникнути розвитку венозної обструкції, недостатності венозних клапанів та венозної гіпертензії, зменшуючи частоту, тяжкість ПТС, а також знижуючи ризик появи венозних виразок. Розрізняють радикальну, повну (коли вдається повністю видалити тромботичні маси з просвіту вени у строки до 2 тижнів) і паліативну, часткову (коли видаляють тільки флотуючу голівку тромбу) ХТЕ [16].

ХТЕ може доповнюватися перев'язуванням поверхневої вени стегна нижче за рівень впадіння глибокої вени стегна для профілактики емболії, накладанням артеріовенозної фістули для підвищення швидкості кровотоку у вені та запобігання ретромбозу, а також стентуванням клубових вен для усунення стенозу та зовнішньої компресії здухвинних вен [17].

Незважаючи на швидке видалення тромбу, відкрите хірургічне втручання є більш інвазивним порівняно з ендоваскулярними методиками, може ускладнюватися ретромбозом, легеневою емболією. ХТЕ потребує загальної анестезії, має процедурні та інфекційні ускладнення, збільшує термін перебування пацієнта у стаціонарі, її необхідно виконувати якомога раніше (у строк до 14 діб), коли ще не відбулась організація та цільна фіксація тромбу до венозної стінки.

За даними С. Lindow et al., протягом 5-річного періоду спостереження у 75 % прооперованих пацієнтів глибокі вени залишаються прохідними, але у 20 %

зберігаються симптоми ПТС середнього ступеня тяжкості (C2–C4 за CEAP), важкий ПТС (C5–C6 за CEAP) не встановили у жодного пролікованого пацієнта [18].

Віддалену ефективність видалення тромбу в пацієнтів із гострим ілеофemorальним ТГВ вивчали в рандомізованих дослідженнях тромбектомії з ілеофemorального венозного сегмента з накладанням артеріо-венозної фістули та антикоагуляцією порівняно з тільки антикоагуляцією. Спостереження через 6 місяців, 5 і 10 років показало поліпшення прохідності клубово-стегнового сегмента, зниження венозного тиску, зменшення набряків і зменшення симптомів ПТС [19–21]. Отже, в дослідженні з найтривалішим спостереженням G. Plate et al. показали, що перевага тромбектомії над антикоагулянтами зберігається і через 10 років. Частота виникнення будь-яких симптомів у пацієнтів, які отримували медичну допомогу, становила 88 % порівняно з 62 % у групі ХТЕ; частота виражених симптомів у пацієнтів, які отримували медичну допомогу, – 76 %, а у групі ХТЕ – 46 % [21].

Незважаючи на те, що нині ХТЕ хірурги використовують рідко, ця операція при гострому ілеофemorальному ТГВ є успішною, безпечною та може надати альтернативні варіанти лікування, коли відкрите втручання залишається єдиною альтернативою для видалення тромбу та профілактики ТЕЛА, ПТС. Ockert S. et al. показали технічний успіх ХТЕ у 100 % випадків, рівень місячної смертності – 0 %; 14,3 % пацієнтів потребували повторної операції через розвиток раннього ретромбозу, а вторинна прохідність через місяць становила 100 % [22].

У сучасних рекомендаціях Американської асоціації серця (АНА) оперативне лікування ТГВ ілеофemorальної локалізації рекомендоване тільки при загрозі гострої втрати кінцівки [23], а Товариство судинних хірургів (SVS) та Американський венозний форум (AVF) рекомендують розглядати питання про хірургічну тромбектомію, якщо тромболітична терапія протипоказана [24]. В рекомендаціях Американської колегії торакальних лікарів (ACCP) радять здійснювати оперативну венозну тромбектомію в пацієнтів із гострим ілеофemorальним ТГВ для зменшення гострих симптомів і ПТС, якщо є необхідні знання та ресурси [25].

Сучасний гібридний варіант хірургічного втручання поєднує ХТЕ та ангіопластику зі стентуванням залишкового стенозу у вені. Для цього після оперативного втручання та видалення тромбів виконують інтраопераційну флебографію для виявлення венозного стенозу, якщо є необхідність, імплантують венозний стент. Такий підхід у дослідженні P. Hölper et al. забезпечив рівень первинної та вторинної прохідності вен 74 % і 84 % протягом спостереження, що тривало 68 місяців. У 11 % пацієнтів спостерігали симптоми ПТС (C1–C3 за CEAP). Смертність, пов'язану з процедурою, пізній тромбоз і виразки, що розвинулися на нижніх кінцівках, не виявили [26].

Schwarzbach M. H. et al. показали рівень первинної та вторинної прохідності 80 % і 90 % відповідно через 21 місяць спостереження; серйозні ускладнення або смерть пацієнтів не зафіксували [27].

Результати ХТЕ зі стентуванням підтверджують, що такий підхід може забезпечити ті самі післяопераційні результати, що і ХТЕ в пацієнтів без стенозних та обструктивних уражень. Hartung O. et al. через 63 місяці

визначили первинну та вторинну прохідність на рівні 79 % і 86 % відповідно, а також хороші клінічні результати і дуже мало випадків ПТС (навіть легкого ступеня). Смертність і захворюваність дуже низькі: неврологічні ускладнення – 0,4 %, легенева емболія – 1,0 %, смертність – 0,4 % [28].

Балонну ангіопластику зі стентуванням застосовують для пацієнтів із венозним стенозом чи оклюзією здухвинних вен або з екстравакуляриями анатомічними факторами ризику для утворення тромбів (синдром May–Thurner). Цей синдром уперше описаний McMurrichy в 1908 році [29], пізніше конкретніше визначений кількома авторами: May і Thurner (1957 р.) [30], Cockett (1965 р.) [31]. Синдром полягає у стисненні лівої загальної клубової вени між правою загальною клубовою артерією та хребтом і порушенні венозного відтоку від нижньої кінцівки.

Черезшкірна трансфemorальна реканалізація клубових вен за допомогою стентування та ангіопластики описана P. Neglén et al. (2000 р.). Роблять венозну пункцію за Сельдінгером, для проходження стенозу або оклюзії використовують різні провідники та катетери. Вену попередньо розширюють балоном до діаметра запланованого стента (предилатація), постдилатацію виконують після встановлення стента. Черезшкірну транслюмінальну ангіопластику та стентування здійснюють на всьому ураженому венозному сегменті. Контрольна флебографія у двох площинах обов'язкова, за можливості застосовують внутрішньосудинну візуалізацію [32].

Венозні стенози схильні до еластичної віддачі після дилатації балоном, тому розміщення стента суттєво поліпшує прохідність вени. Спочатку для реканалізації клубової вени використовували ті самі стенти, що в артеріях. Але венозні стенти не можна порівнювати з артеріальними, які імплантують при атеросклерозі. Це сприяло розробленню спеціальних венозних стентів, що поєднують високу гнучкість і високу радіальну силу. Найчастіше використовують саморозширювальні стенти, що виготовляють з нітінолу (Smart Stent, Cordis, USA; Luminexx, Bard, USA; Zilver, Cook, USA) або неіржавної сталі (Wallstent, Boston Scientific, USA). Стенти, які використовують для реканалізації вен, мають відповідати особливим вимогам: по-перше, діаметр вени більший за діаметр відповідних артерій, тому для реканалізації клубових вен використовують стенти діаметром 12–18 мм; по-друге, посттромботичні ураження, як правило, мають чималу довжину, тому необхідні довші стенти; імплантація кількох стентів, що перекриваються, недостатня для розв'язання проблеми, оскільки це зменшує необхідну гнучкість; по-третє, у просвіті реканалізованих вен часто є трабекули та перетинки, крім того, може бути зовнішній тиск, як при синдромі May–Thurner, а отже потрібні стенти з високою радіальною міцністю; врешті для реканалізації вен потрібні високогнучкі стенти, що адаптуються до анатомічного ходу вени під час руху, найбільший кут нахилу (до 90°) у положенні сидячи спостерігають у ділянці біфуркації, де зовнішня клубова вена переходить у загальну клубову вену.

Стентування виконують, коли стеноз вени становить 50 % і більше, а градієнт тиску перевищує 2 мм рт. ст., якщо виявили виражене контрастування колатеральних вен. Під час втручання діагностична фле-



бографія може доповнюватися внутрішньосудинною візуалізацією (ультразвук, оптична когерентна томографія) для покращення діагностики венозного стенозу та контролю якості імплантації стента. У результаті аналізу 1500 процедур стентування показано: ця техніка супроводжується низьким рівнем ризику, має хороші віддалені результати. Прохідність вен становила від 74 % до 100 % через 3–5 років, клінічне зменшення інтенсивності болю – від 86 % до 94 %, зменшення набряку – від 66 % до 89 %; загоїлися 58–89 % венозних виразок. Процедурний успіх реканалізації оклюзій становив від 83 % до 95 % [29]. Стентування може доповнювати ХТЕ у гібридному втручанні, але його виконують і як окрему процедуру.

Чинні керівні принципи Товариства судинних хірургів і Товариства інтервенційної радіології рекомендують стентування клубової вени для корекції зовнішньої компресії та як засоби відновлення прохідності вен, запобігання розвитку ПТС [24].

Стратегії «раннього видалення тромбу», запропоновані у 1990-х роках, спрямовані на негайне видалення або розчинення тромбу, щоб отримати «відкриту вену» й обмежити пошкодження клапанів, стінок вени, запобігаючи розвитку ПТС, сприяють швидшому регресу клінічної симптоматики [33].

Тромболітична терапія, котру застосовують для лікування ТГВ із початку 1990-х років, дає змогу досягти раннього лізису тромбу з мінімальною інвазією. Розрізняють системну та селективну (локальну) тромболітичну терапію, яка спричиняє швидкий лізис тромбу та залишає неушкодженим клапанний апарат вен. Один із негативних аспектів системної ТЛТ – високий ризик геморагічних ускладнень, оскільки тромболітик вводять через венозний периферичний чи магістральний доступ далеко від тромбу, доза тромболітичного агента має бути максимальною. Через це можливі гіпокоагуляційні кровотечі, особливо небезпечними є внутрішньочерепні крововиливи, що спричиняють найвищу смертність. Тому системний тромболізис протипоказаний для лікування переважної більшості пацієнтів із ТГВ [34].

Натомість запропонували місцевий, локальний тромболізис за допомогою катетера з боковими отворами, який заводять безпосередньо в тромб. Тромболітичний агент вводиться і діє безпосередньо вглибині тромботичних мас (прямий катетер-керований фармакологічний тромболізис, ККТ). Катетер залишають на місці, інфузія продовжується 24–96 годин. За такої методики введення тромболітика тканинний активатор плазміногена (ТАП) не потрапляє в системний кровообіг та одразу контактує з плазміногеном, який зв'язаний із фібрином згустку, перетворюючи його в активний плазмін, який безпосередньо лізує фібрин. Це дає змогу захистити ТАП від нейтралізуючого впливу інгібітора активатора плазміногену (PAI-1), який постійно циркулює у крові [35,36]. У результаті зменшується загальна доза тромболітика, а отже знижується ризик гіпокоагуляційних кровотеч.

Селективний метод введення тромболітика безпосередньо в тромб сприяє прискоренню літичного процесу, швидше відновлює венозну прохідність, стимулює регрес гострих симптомів порівняно з антикоагулянтною терапією [37].

В огляді Cochrane 2016 р. показано: тромболізис може мати переваги перед стандартною антикоагулянтною терапією. Він ефективніше лізує тромби і сприяє більшій венозній прохідності, зменшує частоту виникнення ПТС. У 3 дослідженнях (306 учасників) зафіксували виникнення ПТС у 45 % випадків при лікуванні тромболізом порівняно з 66 % у групі лікування антикоагулянтами. Але пацієнти, які отримували тромболітики для лікування ТГВ, мали більше ускладнень, зокрема кровотеч, ніж при антикоагуляції, хоча абсолютна різниця невелика (10 % проти 8 %) [38].

Тромболітична терапія з використанням ККТ при успішному лізисі тромбу сприяла кращим показникам якості життя пацієнтів, ніж використання тільки антикоагулянтної терапії. У пацієнтів, у яких не відбувся тромболізис, показник якості життя подібний до такого в осіб, котрі отримували тільки антикоагулянти [39].

Нове доповнення до ККТ – обробка місця тромбозу ультразвуковими хвилями з випромінювачів, що імплантовані в катетер для виконання тромболізису. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* показано: ультразвукові хвилі підвищують фібринолітичну активність тканинного активатора плазміногена [40].

Ультразвук полегшує фрагментацію тромбів під час ККТ, унаслідок чого збільшується площа можливого контакту плазміногена з тромболітиком. Застосовують систему EKOS Endowave (EKOS Corporation, USA) та Omniwave (Omnisonics Medical Technologies, USA), в яких використані ультразвукові хвилі низької потужності для дезагрегації фібрину та полегшення проникнення тромболітика всередину тромбу. Додавання ультразвуку до ККТ скорочує загальний час інфузії та забезпечує повніший лізис зі зменшенням кількості кровотеч. Використання цієї технології зменшило час лікування на 40 %, а дозу тромболітика – на 50–70 % [41].

Основне ускладнення ККТ – кровотеча. Як правило, кровотеча обмежується місцем пункції вени, а внутрішньочерепні кровотечі не перевищують показник пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію. Превентивні заходи для запобігання їхньому виникненню: отримувати венозний судинний доступ за допомогою голки для мікропункції з застосуванням УЗ-навігації, використовувати для пункції підколінну вену, не перевищувати рекомендоване максимальне дозування рекомбінантного тканинного активатора плазміногена 0,01 мг/кг/год (не більше ніж 1,0 мг/год), здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів (медичним персоналом і лабораторний контроль), кожні 24 години оцінювати ефективність тромболізису за допомогою флебографії для якнайшвидшого припинення інфузії тромболітика [42].

Американська колегія торакальних лікарів (ACCP) рекомендує антикоагулянтну терапію перед ККТ для пацієнтів із гострим проксимальним ТГВ [43]. Американська кардіологічна асоціація (AHA) рекомендує ККТ для лікування пацієнтів із гострим ілеофemorальним ТГВ (до 21 дня прояву симптомів); тромбозу, що загрожує кінцівкам, та/або зі швидким поширенням тромбу, прогресуванням симптомів, незважаючи на антикоагулянтну терапію [23].

Товариство інтервенційної радіології (SIR) рекомендує ККТ для лікування гострого ілеофemorального ТГВ в амбулаторних пацієнтів із низьким ризиком кровотечі

та довгою тривалістю життя; підгострого та хронічного ілеофеморального ТГВ, гострого або підгострого тромбозу нижньої порожнистої вени; станів, що загрожують кінцівкам, як-от phlegmasia cerulea dolens. ККТ також можна призначати пацієнтам із гострим стегново-підколінним тромбозом.

До абсолютних протипоказань ендovasкулярних процедур належать активна внутрішня кровотеча та недавній (<3 міс.) інсульт, нейрохірургічні втручання або внутрішньочерепна травма. Відносні протипоказання – недавня СЛР, велика операція або травма, внутрішньочерепна пухлина, тромбоцитопенія, гіперкоагуляція, ендокардит, неконтрольована артеріальна гіпертензія (систолический АТ >180 мм рт. ст.), вагітність, припущення про інфікування тромба [42,44].

Після ККТ можливе додатково виконання стентування за показаннями, що поліпшує віддалені результати тромболітичної терапії. Кожен четвертий пацієнт, якому у США виконують процедуру ККТ, отримує додаткову імплантацію стента [45].

Для швидшого руйнування та видалення тромбів запропоновано пристрої для механічної тромбектомії, що пришивають руйнацію тромбу всередині судини та його аспірацію назовні. Девайси, як-от Amplatz Thrombectomy Device (Microvena, USA), Straub Rotarex (Straub Medical, Switzerland), мають ротаційну конструкцію робочої частини катетера, подібну до змішувача, що обертається зі швидкістю 100000–150000 об/хв для руйнації та аспірації тромбу. Повідомляють про видалення тромбу в 75–83 % випадків і прохідність вен на рівні 77 % через 6 місяців [35,36,46,47].

Ротаційну дію також має пристрій Arrow-Treterola (Arrow International, USA), в якому голівка катетера обертається зі швидкістю 3000 об/хв. Тромб руйнується і видаляється. У разі клінічного застосування цього девайсу в поєднанні з тромболітичною терапією та ангіопластиком зі стентуванням технічний і клінічний успіх зафіксований у 100 % пацієнтів [35,36,46].

У пристрої Angio Vac Cannula (AngioDynamics, USA) використана сила вакууму для аспірації тромбу з наступною фільтрацією тромбів у екстракорпоральному контурі з поверненням аспірованої крові у судинне русло [44,48].

В останні роки запроваджено методики фармако-механічного тромболізу (ФМТ), в яких поєднано фармакологічну дію тромболітичного агента та механічний вплив на тромб. Vedantham S. et al. визначили ефективне видалення тромбу за допомогою механічних пристроїв у 26 % пацієнтів, але результат поліпшився до 62 %, коли були додані фармакологічні (тромболітичні) методи [49].

Пристрій AngioJet (Boston Scientific, USA) застосовує реолітичний метод дії, заснований на використанні фізичного закону Бернуллі, має два режими. Перший – режим «імпульсного розпилення» («Power Pulse»), коли тромболітик розпоршується безпосередньо у тромб на 20–30 хвилин; другий – режим тромбектомії, який полягає у викиданні з катетера струменя рідини зі швидкістю 350–450 км/год, у результаті чого навколо верхньої частини катетера утворюється зона негативного тиску до -101,3 кПа (-760 мм рт. ст.) – виникає ефект Бернуллі, що дає можливість зруйнувати й аспірувати понад 50 % тромботичних мас у 59 % пацієнтів [36,37,47]. У дослі-

дженні без додаткової передпроцедурної тромболітичної терапії K. Kasirajan et al. повідомили, що у половини пацієнтів, які отримували лікування AngioJet, видалено понад 50 % тромбу [50].

Поліпшені результати встановили в дослідженні, де AngioJet використовували також без попереднього тромболізу: у 65 % пацієнтів тромб видалений повністю, у 35 % – частково [51].

За даними реєстру PEARL, реолітичне лікування AngioJet – безпечне та ефективне з низьким рівнем ускладнень, потенційно може зменшити потребу в супутньому ККТ, інтенсивній терапії. Кількість пацієнтів без ретромбозу після процедури на 3, 6 і 12 місяць становила 94 %, 87 % і 83 % відповідно. Кровотечі спостерігали у 3,6 % пацієнтів, але жоден випадок не був пов'язаний із процедурою AngioJet [52]. Можливі ускладнення під час такого лікування – гемоліз еритроцитів, гостра ниркова недостатність і брадикардія.

Інша сучасна розробка – катетер Trellis-8 (Bacchus Vascular, USA). Це гібридний катетер, який ізолює тромбований сегмент вени між двома оклюзійними балонами. Активатор плазміногена вводять у тромб між ними. Після цього катетеру надають спіралеподібну конфігурацію, і він обертається навколо своєї осі зі швидкістю 1500 об/хв. Через 15–20 хвилин лізовані маси видаляють. Так можна видаляти тромболітичний агент із судини та застосовувати катетер для лікування пацієнтів, яким протипоказаний тромболізис, а оклюзійний проксимальний балон запобігає можливому розвитку ТЕЛА [35,36,46].

ФМТ ефективніший унаслідок інфузії лізувального препарату безпосередньо у тромботичні маси і додаткового застосування засобів механічного, руйнівного впливу на згортку крові. Завдяки цьому зменшується доза тромболітика та його системний ефект, знижуються ризики геморагічних ускладнень, полегшується видалення тромбу, а також зменшується загальний час інтервенційної процедури. Дослідження показали лізис понад 50 % тромботичних мас у 83–100 % пацієнтів, яким виконували ФМТ; про випадки смерті та інсульти, пов'язані з процедурою, не повідомляли, а частота виникнення ТЕЛА становила менше ніж 1 % [24].

У дослідженні ATTRACT виявлено, що в пацієнтів із гострим ілеофеморальним ТГВ ФМТ не зменшував частоту виникнення ПТС і рецидиву ВТЕ. Однак він суттєво зменшив ранні симптоми захворювання, частку хворих, в яких розвинувся ПТС середнього чи важкого ступеня тяжкості, призвів до поліпшення якості життя пацієнтів порівняно з антикоагулянтною терапією [53].

ФМТ має ефективність, подібну до ККТ, але з потенціалом скоротити час лікування, перебування в лікарні, зменшити загальну дозу тромболітиків [44]. Втім окремі факти свідчать, що ФМТ має нижчі показники віддаленої прохідності та більший ризик емболії порівняно з ККТ [34].

Товариство судинних хірургів (SVS) та Американський венозний форум (AVF) пропонують використання ККТ або ФМТ для пацієнтів із проксимальним ілеофеморальним ТГВ, що відповідають критеріям: перший епізод гострого ТГВ, тривалість симптомів менше ніж 14 днів, низький ризик кровотечі, задовільний функціональний стан і прийнятна тривалість життя. Пропонують розгля-

нути стратегію ФМТ перед ККТ, якщо є досвід і ресурси. Наголошено, що ці процедури є тільки доповненням до антикоагуляції, а не самостійною терапією; системну антикоагуляцію треба здійснювати до, під час і після процедури ККТ/ФМТ [24,44].

Основні етапи виконання катетерних ендovasкулярних процедур: венозний доступ через великогомілкову, підколінну, стегнову або югулярну вену, флебографія для визначення поширеності тромбозу, внутрішньотромбове доставлення тромболітичного препарату, повторне оцінювання ефективності процедури за допомогою флебографії, видалення залишків тромбів за допомогою механічної тромбектомії, лікування венозного стенозу балонною ангіопластиком або встановленням стента [34].

Якщо є високий ризик розвитку ТЕЛА, можна застосовувати хірургічні та ендovasкулярні методи, що запобігають виникненню легеневої емболії при ТГВ, – парціальну оклюзію нижньої порожнистої вени (НПВ) та імплантацію кава-фільтрів у НПВ.

Хірургічна профілактика тромбоемболії легеневої артерії веде свою історію з 1784 року, коли J. Hunter виконав перев'язку стегнової вени у хворого на тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Перев'язка нижньої порожнистої вени вперше виконана F. Trendelenburg в 1906 році, а в 1961 Frank C. Spenser et al. запропонували методику плікації нижньої порожнистої вени, яку застосували у 20 пацієнтів. Методика полягала в доступі та виділенні НПВ, перетисненні її двома артеріальними затискачами та накладанні 3–5 швів на передню та задню стінки інфраренального відділу НПВ для розділення її на окремі вузькі канали діаметром 3–4 мм [54].

Пізніше здійснювали накладання апаратних швів на НПВ за методикою M. Ravitch, технічно простішою та швидшою порівняно з методом F. C. Spenser. У 1959 році у практику введено застосування спеціальних тефлонових кліпс, які браншами стискають НПВ (методика W. Moretz). У цих кліпсах були гладкі бранші, відстань між ними – 3,5–4,0 мм. У 1969 році M. Miles et al. застосували кліпси, бранші яких мали зубці. Впродовж експериментальних робіт ці автори встановили, що накладання кліпси на порожнисту вену блокує проходження емболів, не створюючи градієнт венозного тиску. Якщо діаметр каналів не перевищує 4 мм, затримуються всі тромбоемболи, здатні викликати фатальну ТЕЛА [55]. Але, зважаючи на велику кількість ускладнень цього методу, нині плікацію НПВ виконують дуже рідко, ця процедура не рекомендована до застосування як захід для профілактики ТЕЛА при гострому тромбозі в системі НПВ.

Черезшкірна імплантація постійного кава-фільтра в НПВ – альтернативний варіант плікації, оскільки є малоінвазивною ендovasкулярною маніпуляцією. Першим був фільтр Mobbin-Uddin umbrella, який використовували з 1967 року. Імпантували у НПВ шляхом відкритої хірургічної венотомії внутрішньої яремної вени. Фільтр Amplatz з'явився в 1984 році та став першим знімним кава-фільтром, який можна видалити з НПВ у термін до 16 днів після імплантації під час повторного ендovasкулярного втручання за допомогою петлі, що зачіпалася за гачок на корпусі кава-фільтра. Інший тип протиємболічних пристроїв – тимчасові кава-фільтри,

котрі можна видалити після зникнення небезпеки тромбоемболії, зв'язані з зовнішнім середовищем за допомогою провідника або катетера, фіксованого у місці пункції. Вперше тимчасовий фільтр Gunther Tulip застосували в 1992 році [56].

За понад півсторічну історію застосування кава-фільтрів увійшло в клінічну практику як один із найпоширеніших методів хірургічної профілактики ТЕЛА. Кількість розроблених кава-фільтрів і приладів, що їх доставляють, нині становить понад 100 (фільтр OptEase, Cordis, USA; Denali Vena Cava, Bard Peripheral Vascular, USA; Gunther Tulip, Cook, USA; ALN filter, ALN Implants Chirurgicaux, France та багато інших).

Цікава розробка – фільтр VenaTech Convertible (B. Braun Medical, USA), який отримав схвалення Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA) у 2016 році. Конструкція фільтра дає змогу перетворити його на стент, видаливши верхівковий гачок, коли ризик ВТЕ минув [57]. Інший біоабсорбувальний фільтр, виготовлений із полідіоксанону, вивчали на тваринній моделі. Його імпантували у НПВ свиней, а автологічний тромб уводили периферично до фільтра через 0–35 днів після розміщення фільтра. Протягом періоду спостереження 5 тижнів не було випадків тромбозу та перфорації порожнистої вени, міграції пристрою або ТЕЛА. Неоінтимальну гіперплазію виявили навколо місця імплантації через 2 тижні після процедури, мікроскопічні фрагменти фільтра були помітні через 32 тижні [58].

Трансюгарне або трансфеморальне введення фільтрів нижньої порожнистої вени може призвести до клінічно значущих ускладнень: тромбозу порожнистої вени, внутрішньосудинної міграції фільтра, фрагментації фільтра, перфорації порожнистої вени, повторного ТГВ або ТЕЛА. У рандомізованому дослідженні Pteris, де оцінювали постійне введення кава-фільтра на додаток до антикоагулянтної терапії в пацієнтів із проксимальним ТГВ, який вважають фактором високого ризику легеневої емболії, послідовно через 2 і 8 років, встановили: імплантація кава-фільтра не змінює частоту повторних ВТЕ через 2 і 8 років, зменшує, але не усуває ризик ТЕЛА через 12 днів, 2 і 8 років, збільшує ризик ТГВ через 2 і 8 років. Незважаючи на вищу частоту тромбозів у місці імплантації, фільтри не асоціювалися з вищим ризиком розвитку ПТС. Через 8 років спостереження смерть настала у 2,5 % пацієнтів у групі без кава-фільтра, 1,0 % хворих у групі, в якій імпантували фільтри [59,60].

У чинних рекомендаціях Європейської Асоціації кардіологів (ESC) імплантація кава-фільтрів як метод запобігання виникненню ТЕЛА рутинно не рекомендована. Її можна використовувати, коли в пацієнта є абсолютні протипоказання до антикоагулянтної терапії або за наявності рецидивної ТЕЛА при адекватній антикоагулянтній терапії [61].

Антикоагулянтна терапія – «золотий» стандарт лікування ТГВ, основа лікування гострого венозного тромбозу. Її призначають стартово, коли встановлено діагноз ТГВ або є висока ймовірність ТГВ, іще до візуалізації. Системна антикоагуляція запобігає розвитку подовженого тромбозу та формуванню нового тромбу, а отже запобігає рецидиву ТГВ і розвитку ТЕЛА, але не розчиняє вже утворений згусток [62]. Цей метод не дає змоги уникнути пошкодження венозної стінки та веноз-

них клапанів у результаті розвитку процесів реканалізації вени, склерозу та фіброзу стінки вени, паравенозних тканин, залишаючи ризик виникнення симптомів хронічної венозної недостатності та розвитку ПТС, частота розвитку якого становить 25–46 % після застосування тільки антикоагулянтної терапії при гострому ТГВ [63].

Період, коли пацієнту призначена антикоагулянтна терапія, умовно поділяють на три фази: початкової, ініціальної терапії в гострій стадії захворювання – з 5 до 21 дня; первинного лікування – до 3–6 місяців; вторинної профілактики – від 3–6 місяців до невизначеного терміну. Протягом першого періоду пацієнти отримують парентеральну терапію гепаринами протягом 5–7 днів, потім – антагоністи вітаміну К (АВК) чи прямі оральні антикоагулянти (ПОАК); або їм призначають високі дози ПОАК із першого дня терапії (тільки ривароксабан та апіксабан) без попереднього застосування гепаринів [64].

У фазу ініціального лікування використовують стандартний підхід: призначення гепаринів (нефракціонованого (НФГ), низькомолекулярного (НМГ)) або фондапаринукса на 5–7 днів з одночасним призначенням непрямого антикоагулянта, АВК. Коли досягнуто цільові значення МНВ 2,0–3,0, гепарини скасовують (на 5–7 день терапії) [65]. Варфарин має перевагу завдяки меншій вартості, наявності ефективного антидота; рекомендований до застосування в пацієнтів із порушеною функцією нирок, антифосфоліпідним синдромом.

НФГ вводять внутрішньовенно за допомогою інфузомату під контролем АЧТЧ (необхідне підвищення цього показника в 1,5–2,0 раза понад норму) для наступної корекції дози препарату. Показаний НФГ при нирковій недостатності, високому ризику кровотечі, в пацієнтів із високою або низькою вагою тіла, у вагітних, хворих на рак, коли планується оперативне втручання або тромболітична терапія. Призначення НФГ потребує госпіталізації пацієнта до стаціонара. Недоліки НФГ – непередбачуваність клінічного ефекту, індивідуальна варіабельність дози, що потребує частого лабораторного контролю та корекції дозування, може викликати гепарин-індуковану тромбоцитопенію (ГІТ), остеопороз. Гепарин має специфічний антидот – протаміну сульфат.

НМГ мають більш передбачуваний антикоагулянтний ефект, не потребують використання лабораторного контролю ефективності антикоагуляції; їх вводять 1–2 рази на добу, але вони не мають специфічного антидота. Можливе використання в амбулаторних умовах. Режими НМГ одноразового введення настільки ж ефективні, як і режим двічі на добу.

Доступні нові фармакологічні препарати, що мають таргетний, селективний вплив на фактори згортання крові. Вони мають цілий ряд переваг перед своїми попередниками, гепаринами та кумаринами. Фондапаринукс – перший синтетичний парентеральний антагоніст Ха фактора згортання крові. Показано, що фондапаринукс за ефективністю еквівалентний показникам ефективності НМГ – альтернатива НФГ і НМГ у пацієнтів із тромбоцитопенією, що спричинена гепарином (ГІТ).

Не меншою ефективністю та вищим профілем безпеки порівняно з АВК характеризуються ПОАК ривароксабан, апіксабан, едоксабан і дабігатран, що прямо, селективно та зворотно блокують фактори згортання

крові: Ха фактор (ривароксабан, апіксабан, едоксабан) і II фактор (тромбін – дабігатран). Клінічну ефективність і безпеку апіксабану, дабігатрану і ривароксабану вивчали в рандомізованих клінічних дослідженнях, де їх порівнювали з варфарином [66–68]. Ефективність ПОАК не поступається варфарину (абсолютна частота повторних ВТЕ або смертності від ВТЕ – 2,0 % проти 2,2 %). Основну кровотечу спостерігали в 1,1 % пацієнтів, які отримували ПОАК, проти 1,8 %, котрим призначили варфарин [69]. Основні переваги перед варфарином – стандартне фіксоване дозування один або два рази на добу, відсутність лабораторного контролю гіпокоагуляційного ефекту, нижчий рівень взаємодії з іншими лікарськими препаратами та їжею. Втім рекомендовано періодичний лабораторний моніторинг функції нирок. Протипоказані ПОАК при нирковій дисфункції, вагітності та пологах, високому ризику кровотечі [70].

У фазу первинного лікування та вторинної профілактики призначають пероральні антикоагулянти (варфарин, ПОАК) або парентеральне підшкірне введення антикоагулянтів (НМГ, фондапаринукс). Перші дві фази лікування обов'язкові для всіх пацієнтів із ТГВ. Мінімальна тривалість антикоагулянтної терапії – 3 місяці. Рішення про продовження лікування (після перших 3–6 місяців) ґрунтується на оцінюванні балансу користь/ризик від антикоагуляції [61].

Як загальний принцип пероральні засоби кращі за парентеральні. У невагітних пацієнтів без вираженої ниркової недостатності або активного злоякісного утворення ПОАК мають перевагу над варфарином, оскільки під час їхнього застосування немає потреби в лабораторному спостереженні, вони зумовлюють менший ризик виникнення кровотечі. Нині зареєстрований і доступний антидот для дабігатрану Праксбайнд (даруцизумаб). Схвалений FDA та перебуває на III стадії клінічних досліджень препарат Андекс (андексанет альфа) – антидот до ривароксабану та апіксабану [71].

Введення у клінічну практику прямих пероральних антикоагулянтів дало змогу спростити лікування ВТЕ, зменшити ризики кровотечі незалежно від етіології та ступеня ВТЕ, зробило вторинну профілактику прийнятною для пацієнта, підвищивши його комплаєнтність до терапії [72].

Але незважаючи на наявність в арсеналі лікарів новітніх фармакологічних засобів для антикоагулянтної терапії, домогтися швидкого та повного лізису тромбів не вдається, оскільки фібриноліз на тлі антикоагулянтної терапії в організмі триває з природною швидкістю. Akesson H. et al. показали: 95 % пацієнтів, які отримували тільки антикоагулянтну терапію, мали венозну гіпертензію через 5 років, у 90 % спостерігали ознаки та симптоми хронічної венозної недостатності [73].

Втім антикоагулянтна терапія є основним терапевтичним заходом лікування ТГВ і ВТЕ. У рекомендаціях Американської колегії торакальних лікарів (ACCP) наведено, що антикоагуляція має бути початковою терапією ВТЕ, незважаючи навіть на те, що вона пов'язана з вищим ризиком ПТС.

Тривалість антикоагулянтної терапії у фазу вторинної профілактики залежить від фактора, який спричинив епізод ТГВ, ефективності антикоагулянтної терапії, ризику виникнення кровотечі в пацієнта, наявності су-

путніх захворювань, даних УЗДС нижніх кінцівок, рівня D-димера в периферичній крові.

Активно обговорюють можливість амбулаторного лікування пацієнтів із ТГВ із застосуванням антикоагулянтів і без антикоагуляції, періодично здійснюючи клінічне спостереження та УЗ-контроль.

## Висновки

1. ТГВ і його ускладнення можуть призводити до фатальних станів, зокрема ТЕЛА, а також часто мають негативний вплив на якість життя пацієнтів. ТГВ потенційно загрожує життю пацієнта; лікар, і хворий мають оцінювати його як смертельно небезпечне захворювання.

2. Антикоагулянтна терапія – основний захід лікування ТГВ і вторинної профілактики рецидиву ВТЕ та ПТС.

3. Частина пацієнтів може отримувати медикаментозну терапію амбулаторно, а хворі з тяжким перебігом хвороби та ускладненнями мають отримувати стаціонарне лікування. У таких пацієнтів можливе здійснення відкритих хірургічних утручань, черезшкірних ендovasкулярних процедур, а також їхніх комбінацій із додаванням антикоагулянтної терапії.

4. Відсутність чітких критеріїв відбору пацієнтів і показань до ендovasкулярних утручань та хірургічної тромбектомії актуалізує наступні дослідження.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи тяжкі ускладнення, що можуть розвиватися в пацієнтів із ТГВ, необхідні наступні дослідження щодо своєчасного та повного лікування та профілактики цього захворювання, а також визначення оптимальної тривалості терапії, встановлення чітких показань до хірургічного й ендovasкулярного лікування, його термінів та обсягу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.04.2021

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2021

## Відомості про авторів:

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5720-2602](https://orcid.org/0000-0002-5720-2602)

Вайло Ю. М., асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3132-1352](https://orcid.org/0000-0003-3132-1352)

Матерухін А. М., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2856-6703](https://orcid.org/0000-0003-2856-6703)

## Information about authors:

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Vailo Yu. M., MD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Materukhin A. M., MD, PhD, Associate Professor 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.  
Вайло Ю. Н., ассистент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Матерухин А. Н., канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список литературы

- [1] Venous Thromboembolism: A Public Health Concern / M. G. Beckman, W. C. Hooper, S. E. Critchley, T. L. Ortel. *American Journal of Preventive Medicine*. 2010. Vol. 38. Issue 4. Suppl. P. S495-S501. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>
- [2] Kahn S. R. The post-thrombotic syndrome. *Hematology, American Society of Hematology Education Program*. 2016. Vol. 2016. Issue 1. P. 413-418. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.413>
- [3] Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis / S. R. Kahn et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008. Vol. 6. Issue 7. P. 1105-1112. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03002.x>
- [4] Пархоменко А. Н. История исследований венозного тромбоза и эмболии. Вклад Рудольфа Вирхова. *Український медичний часопис*. 2014. № 6. С. 190-192. URL : <https://www.umj.com.ua/article/81887>
- [5] Virchow R. V. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt A. M. Verlag von Meidinger Sohn & Comp, 1856. P. 458-636. URL : [https://play.google.com/store/books/details/Rudolf\\_Virchow\\_Gesammelte\\_Abandlungen\\_Zur?id=JqY984iSSBQC](https://play.google.com/store/books/details/Rudolf_Virchow_Gesammelte_Abandlungen_Zur?id=JqY984iSSBQC)
- [6] Гузий А. В. Профілактика тромбозу: що мають знати лікар і пацієнт. *Український медичний часопис*. 8 листопада 2018. URL : <https://www.umj.com.ua/article/132379>
- [7] Meissner M. H. The clinical presentation and natural history of acute deep venous thrombosis. *Handbook of venous and lymphatic disorders* / ed. P. Gloviczki. 4th ed. CRC Press, 2017. P. 205-219.
- [8] Determinants and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis / S. R. Kahn et al. *Annals of Internal Medicine*. 2008. Vol. 149. Issue 10. P. 698-707. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004>
- [9] Phlegmasia Cerulea Dolens: A Life-Threatening Manifestation of Deep Vein Thrombosis / C. J. Kou, C. Batzlaif, M. L. Bezzant, T. Sjulim. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 6. P. e8587. <https://doi.org/10.7759/cureus.8587>
- [10] Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis / G. J. Geersing et al. *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. g1340. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1340>
- [11] Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis / S. K. Kakkos et al. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021. Vol. 61. Issue 1. P. 9-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
- [12] Deweese J. A., Rogoff S. M. Phlebographic patterns of acute deep venous thrombosis of the leg. *Surgery*. 1963. Vol. 53. P. 99-108.
- [13] Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis / G. Y. Karande et al. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy*. 2016. Vol. 6. Issue 6. P. 493-507. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.12.06>
- [14] Флебология : Руководство для врачей / под ред. В. С. Савельева. Москва : Медицина, 2001. 664 с.
- [15] Eklöf B. Surgical thrombectomy for iliofemoral venous thrombosis revisited. *Journal of Vascular Surgery*. 2011. Vol. 54. Issue 3. P. 897-900. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.04.027>
- [16] Прасол В. А. Катетер-управляемый тромболитиз и хирургические методы в лечении острого илюфеморального флеботромбоза. *Международный медицинский журнал*. 2011. № 2. С. 35-39.
- [17] Клиническая флебология / под ред. Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко. Москва : ДПК Пресс, 2016. 256 с.
- [18] Long-term results after transfemoral venous thrombectomy for iliofemoral deep venous thrombosis / C. Lindow et al. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010. Vol. 40. Issue 1. P. 134-138. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.02.023>
- [19] Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis / G. Plate et al. *Journal of Vascular Surgery*. 1984. Vol. 1. Issue 6. P. 867-876. <https://doi.org/10.1067/mva.1984.avs0010867>
- [20] Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula / G. Plate et al. *European Journal of Vascular Surgery*. 1990. Vol. 4. Issue 5. P. 483-489. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80788-1](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80788-1)

- [21] Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis – 10-year results of a prospective randomised study / G. Plate et al. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1997. Vol. 14. Issue 5. P. 367-374. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(97\)80286-9](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(97)80286-9)
- [22] Acute Venous Iliofemoral Thrombosis: Early Surgical Thrombectomy Is Effective and Durable / S. Ockert et al. *Annals of Vascular Surgery*. 2018. Vol. 46. P. 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.07.003>
- [23] Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association / M. R. Jaff et al. *Circulation*. 2011. Vol. 123. Issue 16. P. 1788-1830. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214914f>
- [24] Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / M. H. Meissner et al. *Journal of Vascular Surgery*. 2012. Vol. 55. Issue 5. P. 1449-1462. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.12.081>
- [25] Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / J. Hirsh et al. *Chest*. 2008. Vol. 133. Issue 6. Suppl. P. 71S-109S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0693>
- [26] Longterm Results After Surgical Thrombectomy and Simultaneous Stenting for Symptomatic Iliofemoral Venous Thrombosis / P. Höpfer et al. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010. Vol. 39. Issue 3. P. 349-355. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.09.028>
- [27] Surgical Thrombectomy Followed by Intraoperative Endovascular Reconstruction for Symptomatic Ilio-femoral Venous Thrombosis / M. H. Schwarzbach et al. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2005. Vol. 29. Issue 1. P. 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.09.022>
- [28] Late results of surgical venous thrombectomy with ilio caval stenting / O. Hartung et al. *Journal of Vascular Surgery*. 2008. Vol. 47. Issue 2. P. 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.007>
- [29] Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *Journal of Vascular Surgery*. 2013. Vol. 57. Issue 4. P. 1163-1169. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.084>
- [30] May R., Thurner J. The Cause of the Predominantly Sinistral Occurrence of Thrombosis of the Pelvic Veins. *Angiology*. 1957. Vol. 8. Issue 5. P. 419-427. <https://doi.org/10.1177/000331975700800505>
- [31] Cockett F. B., Thomas M. L., Negus D. Iliac Vein Compression-Its Relation to Iliofemoral Thrombosis and the Post-thrombotic Syndrome. *British Medical Journal*. 1967. Vol. 2. Issue 5543. P. 14-19. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5543.14>
- [32] Neglén P., Berry M. A., Raju S. Endovascular Surgery in the Treatment of Chronic Primary and Post-thrombotic Iliac Vein Obstruction. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2000. Vol. 20. Issue 6. P. 560-571. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2000.1251>
- [33] Cosmi B., Palareti G. «Early thrombus removal» in iliac-femoral deep vein thrombosis for prevention of post-thrombotic syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2019. Vol. 7. Suppl. 8. P. S343. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.102>
- [34] Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism / S. Vedantham, G. Piazza, A. K. Sista, N. A. Goldenberg. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016. Vol. 41. Issue 1. P. 68-80. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1318-z>
- [35] Comerota A. J., Paolini D. Treatment of Acute Iliofemoral Deep Venous Thrombosis: A Strategy of Thrombus Removal. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007. Vol. 33. Issue 3. P. 351-362. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.11.013>
- [36] Современные аспекты региональной тромболитической терапии при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей / В. В. Бойко и др. *Наука і практика міждомочий медичний журнал*. 2016. № 1-2. С. 164-170.
- [37] Catheter-directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Report of a National Multicenter Registry / M. W. Mewissen et al. *Radiology*. 1999. Vol. 211. Issue 1. P. 39-49. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.1.r99ap4739>
- [38] Watson L., Broderick C., Armon M. P. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Vol. 11. Issue 11. P. CD002783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002783.pub4>
- [39] Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life / A. J. Comerota et al. *Journal of Vascular Surgery*. 2000. Vol. 32. Issue 1. P. 130-137. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.105664>
- [40] Dissolution of peripheral arterial thrombi by ultrasound / M. Ariani et al. *Circulation*. 1991. Vol. 84. Issue 4. P. 1680-1688. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1680>
- [41] Ultrasound-accelerated Thrombolysis for the Treatment of Deep Vein Thrombosis: Initial Clinical Experience / S. Parikh et al. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2008. Vol. 19. Issue 4. P. 521-528. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.11.023>
- [42] Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal / S. Vedantham et al. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009. Vol. 20. Issue 7. Suppl. P. S227-S239. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.04.016>
- [43] Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report / C. Kearon et al. *Chest*. 2016. Vol. 149. Issue 2. P. 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- [44] Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations / D. Fleck et al. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy*. 2017. Vol. 7. Suppl. 3. P. S228-S237. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.15>
- [45] Contemporary nationwide trends and in-hospital outcomes of adjunctive stenting in patients undergoing catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis / A. Tang et al. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021. Vol. 9. Issue 1. P. 62-72.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.04.034>
- [46] Особливості хірургічної тактики при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок / В. В. Бойко та ін. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85. № 6. С. 67-71. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.06.67>
- [47] Mechanical thrombectomy in patients with deep venous thrombosis / M. Delomez et al. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2001. Vol. 24. Issue 1. P. 42-48. <https://doi.org/10.1007/s002700001658>
- [48] Jabaar A. A., Jenkins J. S. The role of vacuum assisted thrombectomy (AngioVac) in treating chronic venous thromboembolic disease. Systematic review and a single center's experience. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018. Vol. 19. Issue 7. Part A. P. 799-804. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.02.005>
- [49] Lower Extremity Venous Thrombolysis with Adjunctive Mechanical Thrombectomy / S. Vedantham et al. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2002. Vol. 13. Issue 10. P. 1001-1008. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61864-8](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61864-8)
- [50] Kasirajan K., Gray B., Oriuel K. Percutaneous AngioJet Thrombectomy in the Management of Extensive Deep Venous Thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001. Vol. 12. Issue 2. P. 179-185. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61823-5](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61823-5)
- [51] Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: safety and feasibility study / R. L. Bush et al. *Journal of Vascular Surgery*. 2004. Vol. 40. Issue 5. P. 965-970. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.025>
- [52] Endovascular Management of Deep Vein Thrombosis with Rheolytic Thrombectomy: Final Report of the Prospective Multicenter PEARL (Peripheral Use of AngioJet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths) Registry / M. J. Garcia et al. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015. Vol. 26. Issue 6. P. 777-785. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.01.036>
- [53] Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis / A. J. Comerota et al. *Circulation*. 2019. Vol. 139. Issue 9. P. 1162-1173. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037425>
- [54] Plication of the Inferior Vena Cava for Pulmonary Embolism. A Report of 20 Cases / F. C. Spencer et al. *Annals of Surgery*. 1962. Vol. 155. Issue 6. P. 827-837. <https://doi.org/10.1097/0000658-196215560-00002>
- [55] Прямі та непрямі методи парціальної оклюзії нижньої порожнистої вени / В. І. Русин та ін. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2010. Вип. 39. С. 139-143.
- [56] Никишин Л. Ф., Никишин А. Л., Пасечный С. В. Профилактика тромбоземболии легочной артерии. Создание и эволюция каво-фильтров. *Здоров'я України*. 2010. № 1. (Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія). С. 10-11. URL: [https://health-ua.com/pics/pdf/Hirurg\\_2010\\_01/10-11.pdf](https://health-ua.com/pics/pdf/Hirurg_2010_01/10-11.pdf)
- [57] Radiologists' Field Guide to Retrievable and Convertible Inferior Vena Cava Filters / R. S. Winokur, N. Bassik, D. C. Madoff, D. Trost. *American Journal of Roentgenology*. 2019. Vol. 213. Issue 4. P. 768-777. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21722>
- [58] Safety and Efficacy of an Absorbable Filter in the Inferior Vena Cava to Prevent Pulmonary Embolism in Swine / S. Y. Huang et al. *Radiology*. 2017. Vol. 285. Issue 3. P. 820-829. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161880>
- [59] A Clinical Trial of Vena Caval Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Proximal Deep-Vein Thrombosis / H. Decousus et al. *The New England Journal of Medicine*. 1998. Vol. 338. Issue 7. P. 409-415. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380701>
- [60] PREPIC Study Group. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Circulation*. 2005. Vol. 112. Issue 3. P. 416-422. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834>
- [61] Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function / L. Mazzolai et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 47. P. 4208-4218. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx003>


- [62] Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Conventional Therapy Versus Lysis and Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting / A. F. AbuRahma, S. E. Perkins, J. T. Wulu, H. K. Ng. 2001. *Annals of Surgery*. Vol. 233. Issue 6. P. 752-760. <https://doi.org/10.1097/0000658-200106000-00004>
- [63] Henke P. K., Comerota A. J. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2011. Vol. 53. Issue 2. P. 500-509. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.050>
- [64] American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism / T. L. Ortel et al. *Blood Advances*. 2020. Vol. 4. Issue 19. P. 4693-4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>
- [65] Лагута П. С. Венозные тромбозы: современное лечение. *Аме-ротромбоз*. 2015. № 2. С. 7-16. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2015-2-7-16>
- [66] Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger et al. *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365. Issue 11. P. 981-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1107039>
- [67] Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial / J. W. Eikelboom et al. *Circulation*. 2011. Vol. 123. Issue 21. P. 2363-2372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>
- [68] Patient-Reported Satisfaction and Study Drug Discontinuation: Post-Hoc Analysis of Findings from ROCKET AF / L. Ungar et al. *Cardiology and Therapy*. 2019. Vol. 8. Issue 2. P. 283-295. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00146-6>
- [69] Chopard R., Albertsen I. E., Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA*. 2020. Vol. 324. Issue 17. P. 1765-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17272>
- [70] Мерещкий В. М., Мерещька І. В. Застосування новітніх пероральних антикоагулянтів у лікуванні та профілактиці тромбоемболічних ускладнень. *Клінічна хірургія*. 2019. № 86. С. 73-76. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.06.73>
- [71] When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH / J. H. Levy et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14. Issue 3. P. 623-627. <https://doi.org/10.1111/jth.13227>
- [72] Tritschler T., Kraaijpoel N., Le Gal G., Wells P. S. Venous Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018. Vol. 320. Issue 15. P. 1583-1594. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14346>
- [73] Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation / H. Akesson et al. *European Journal of Vascular Surgery*. 1990. Vol. 4. Issue 1. P. 43-48. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80037-4](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80037-4)
- References**
- [1] Beckman, M. G., Hooper, W. C., Critchley, S. E., & Ortel, T. L. (2010). Venous Thromboembolism: A Public Health Concern. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(4 Suppl.), S495-S501. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>
- [2] Kahn, S. R. (2016). The post-thrombotic syndrome. *Hematology, American Society of Hematology Education Program*, 2016(1), 413-418. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.413>
- [3] Kahn, S. R., Shbaklo, H., Lamping, D. L., Holcroft, C. A., Shrier, I., Miron, M. J., Roussin, A., Desmarais, S., Joyal, F., Kassis, J., Solymoss, S., Desjardins, L., Johri, M., & Ginsberg, J. S. (2008). Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(7), 1105-1112. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03002.x>
- [4] Parkhomenko, A. N. (2014). Istoriya issledovanij vnoznoogo tromboza i embolii. Vklad Rudolfa Virkhova [The history of venous thrombosis and embolism study. The contribution of Rudolf Virchow]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (6), 190-192. <https://www.umj.com.ua/article/81887> [in Russian].
- [5] Virchow, R. (1856). V. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. In *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin* (pp. 458-636). Frankfurt A. M. Verlag von Meidinger Sohn & Comp. [https://play.google.com/store/books/details/Rudolf\\_Virchow\\_Gesammelte\\_Abandlungen\\_Zur?id=JqY984iSSBQC](https://play.google.com/store/books/details/Rudolf_Virchow_Gesammelte_Abandlungen_Zur?id=JqY984iSSBQC)
- [6] Huzyi, A. V. (2018, November 8). Profylaktyka trombozu: shcho maiut znaty likar i patsiiient [Prevention of thrombosis: what a physician and a patient need to know]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. <https://www.umj.com.ua/article/132379> [in Ukrainian].
- [7] Meissner, M. H. (2017). The clinical presentation and natural history of acute deep venous thrombosis. In P. Glociczki (Ed.), *Handbook of venous and lymphatic disorders* (4th ed., pp. 205-219). CRC Press.
- [8] Kahn, S. R., Shrier, I., Julian, J. A., Ducruet, T., Arsenault, L., Miron, M. J., Roussin, A., Desmarais, S., Joyal, F., Kassis, J., Solymoss, S., Desjardins, L., Lamping, D. L., Johri, M., & Ginsberg, J. S. (2008). Determinants and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis. *Annals of Internal Medicine*, 149(10), 698-707. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004>
- [9] Kou, C. J., Batzloff, C., Bezzant, M. L., & Sjulin, T. (2020). Phlegmasia Cerulea Dolens: A Life-Threatening Manifestation of Deep Vein Thrombosis. *Cureus*, 12(6), Article e8587. <https://doi.org/10.7759/cureus.8587>
- [10] Geersing, G. J., Zuihoff, N. P., Kearon, C., Anderson, D. R., Ten Cate-Hoek, A. J., Elf, J. L., Bates, S. M., Hoes, A. W., Kraaijenhagen, R. A., Oudega, R., Schutgens, R. E., Stevens, S. M., Woller, S. C., Wells, P. S., & Moons, K. G. (2014). Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*, 348, Article g1340. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1340>
- [11] Kakkos, S. K., Gohel, M., Baekgaard, N., Bauersachs, R., Bellmunt-Montoya, S., Black, S. A., Ten Cate-Hoek, A. J., Elalamy, I., Enzmann, F. K., Geroulakos, G., Gottsäter, A., Hunt, B. J., Mansilha, A., Nicolaides, A. N., Sandset, P. M., Stansby, G., Esvs Guidelines Committee, de Borst, G. J., Bastos Gonçalves, F., Chakfé, N., ... Vega de Ceniga, M. (2021). Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 61(1), 9-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
- [12] Deweese, J. A., & Rogoff, S. M. (1963). Phlebographic patterns of acute deep venous thrombosis of the leg. *Surgery*, 53, 99-108.
- [13] Karande, G. Y., Hedgire, S. S., Sanchez, Y., Ballyan, V., Mishra, V., Ganguli, S., & Prabhakar, A. M. (2016). Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy*, 6(6), 493-507. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.12.06>
- [14] Saveliev, V. S. (Ed.). (2001). *Flebologiya: Rukovodstvo dlya vrachei [Phlebology: The Guide for the doctors]*. Meditsina. [in Russian].
- [15] Eklöf, B. (2011). Surgical thrombectomy for iliofemoral venous thrombosis revisited. *Journal of Vascular Surgery*, 54(3), 897-900. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.04.027>
- [16] Prasol, V. A. (2011). Kateter-upravlyaemyi trombolizis i khirurgicheskie metody v lechenii ostrogo iliofemoral'nogo flebotromboza [Catheter-guided thrombolysis and surgical methods in treatment of acute iliofemoral flebotrombosis]. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*, (2), 35-39. [in Russian].
- [17] Shevchenko, Yu. L., & Stoyko, Yu. M. (Eds.). (2016). *Klinicheskaya flebologiya [Clinical phlebology]*. DPK Press. [in Russian].
- [18] Lindow, C., Mumme, A., Ascittio, G., Strohmann, B., Hummel, T., & Geier, B. (2010). Long-term results after transfemoral venous thrombectomy for iliofemoral deep venous thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 40(1), 134-138. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.02.023>
- [19] Plate, G., Einarsson, E., Ohlin, P., Jensen, R., Qvarfordt, P., & Eklöf, B. (1984). Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*, 1(6), 867-876. <https://doi.org/10.1067/mva.1984.avs0010867>
- [20] Plate, G., Akesson, H., Einarsson, E., Ohlin, P., & Eklöf, B. (1990). Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula. *European Journal of Vascular Surgery*, 4(5), 483-489. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80788-1](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80788-1)
- [21] Plate, G., Eklöf, B., Norgren, L., Ohlin, P., & Dahlström, J. A. (1997). Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis – 10-year results of a prospective randomised study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 14(5), 367-374. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(97\)80286-9](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(97)80286-9)
- [22] Ockert, S., von Allmen, M., Heidemann, M., Brusa, J., Duwe, J., & Seelos, R. (2018). Acute Venous Iliofemoral Thrombosis: Early Surgical Thrombectomy Is Effective and Durable. *Annals of Vascular Surgery*, 46, 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.07.003>
- [23] Jaff, M. R., McMurtry, M. S., Archer, S. L., Cushman, M., Goldenberg, N., Goldhaber, S. Z., Jenkins, J. S., Kline, J. A., Michaels, A. D., Thistlethwaite, P., Vedantham, S., White, R. J., Zierler, B. K., American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, & American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. (2011). Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 123(16), 1788-1830. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214914f>
- [24] Meissner, M. H., Glociczki, P., Comerota, A. J., Dalsing, M. C., Eklöf, B. G., Gillespie, D. L., Lohr, J. M., McLafferty, R. B., Murad, M. H., Padberg, F., Pappas, P., Raffetto, J. D., Wakefield, T. W., Society for Vascular Surgery, & American Venous Forum. (2012). Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*, 55(5), 1449-1462. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.12.081>

- [25] Hirsh, J., Guyatt, G., Albers, G. W., Harrington, R., & Schünemann, H. J. (2008). Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl.), 71S-109S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0693>
- [26] Hölper, P., Kotelis, D., Attigah, N., Hyhlik-Dürr, A., & Böckler, D. (2010). Longterm Results After Surgical Thrombectomy and Simultaneous Stenting for Symptomatic Iliofemoral Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 39(3), 349-355. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.09.028>
- [27] Schwarzbach, M. H., Schumacher, H., Böckler, D., Fürstenberger, S., Thomas, F., Seelos, R., Richter, G. M., & Allenberg, J. R. (2005). Surgical Thrombectomy Followed by Intraoperative Endovascular Reconstruction for Symptomatic Ilio-femoral Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 29(1), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.09.022>
- [28] Hartung, O., Benmiloud, F., Barthelemy, P., Dubuc, M., Boufi, M., & Alimi, Y. S. (2008). Late results of surgical venous thrombectomy with ilioacaval stenting. *Journal of Vascular Surgery*, 47(2), 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.007>
- [29] Raju, S. (2013). Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *Journal of Vascular Surgery*, 57(4), 1163-1169. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.084>
- [30] May, R., & Thurner, J. (1957). The Cause of the Predominantly Sinistral Occurrence of Thrombosis of the Pelvic Veins. *Angiology*, 8(5), 419-427. <https://doi.org/10.1177/000331975700800505>
- [31] Cockett, F. B., Thomas, M. L., & Negus, D. (1967). Iliac Vein Compression-Its Relation to Iliofemoral Thrombosis and the Post-thrombotic Syndrome. *British Medical Journal*, 2(5543), 14-19. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5543.14>
- [32] Neglén, P., Berry, M. A., & Raju, S. (2000). Endovascular Surgery in the Treatment of Chronic Primary and Post-thrombotic Iliac Vein Obstruction. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 20(6), 560-571. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2000.1251>
- [33] Cosmi, B., & Palareti, G. (2019). «Early thrombus removal» in ilio-femoral deep vein thrombosis for prevention of post-thrombotic syndrome. *Annals of Translational Medicine*, 7(Suppl. 8), S343. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.102>
- [34] Vedantham, S., Piazza, G., Sista, A. K., & Goldenberg, N. A. (2016). Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 68-80. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1318-z>
- [35] Comerota, A. J., & Paolini, D. (2007). Treatment of Acute Iliofemoral Deep Venous Thrombosis: A Strategy of Thrombus Removal. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 33(3), 351-362. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.11.013>
- [36] Boyko, V. V., Prasol, V. A., Taraban, I. A., Troyan, V. I., Oklei, D. V., Ivanchov, P. V., Boldizhar, P. A., Korsak, V. V., Chernuha, L. M., Gudzi, I. M., & Wenger, I. K. (2016). Sovremennyye aspekty regional'noi tromboliticheskoj terapij pri ostrom tromboze glubokikh ven nizhnikh konechnostej [Modern aspects of regional thrombolytic therapy for acute deep venous thrombosis of lower extremities]. *Nauka i praktyka mizhvidomchij medychyny zhurnal*, (1-2), 164-170. [in Russian].
- [37] Mewissen, M. W., Seabrook, G. R., Meissner, M. H., Cynamon, J., Labropoulos, N., & Houghton, S. H. (1999). Catheter-directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Report of a National Multicenter Registry. *Radiology*, 211(1), 39-49. <https://doi.org/10.1148/radiology.211.1.r99ap4739>
- [38] Watson, L., Broderick, C., & Armon, M. P. (2016). Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), Article CD002783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002783.pub4>
- [39] Comerota, A. J., Thom, R. C., Mathias, S. D., Houghton, S., & Mewissen, M. (2000). Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. *Journal of Vascular Surgery*, 32(1), 130-137. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.105664>
- [40] Ariani, M., Fishbein, M. C., Chae, J. S., Sadeghi, H., Michael, A. D., Dubin, S. B., & Siegel, R. J. (1991). Dissolution of peripheral arterial thrombi by ultrasound. *Circulation*, 84(4), 1680-1688. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1680>
- [41] Parikh, S., Motarjeme, A., McNamara, T., Raabe, R., Hagspiel, K., Benenati, J. F., Sterling, K., & Comerota, A. (2008). Ultrasound-accelerated Thrombolysis for the Treatment of Deep Vein Thrombosis: Initial Clinical Experience. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 19(4), 521-528. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.11.023>
- [42] Vedantham, S., Thorpe, P. E., Cardella, J. F., Grassi, C. J., Patel, N. H., Ferral, H., Hofmann, L. V., Janne d'Othée, B. M., Antonaci, V. P., Brountzos, E. N., Brown, D. B., Martin, L. G., Matsumoto, A. H., Meranze, S. G., Miller, D. L., Millward, S. F., Min, R. J., Neithamer, C. D., Jr., Rajan, D. K., Rholl, K. S., ... CIRSE and SIR Standards of Practice Committees. (2009). Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis with Use of Endovascular Thrombus Removal. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(7 Suppl.), S227-S239. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.04.016>
- [43] Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(2), 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- [44] Fleck, D., Albadawi, H., Shamoun, F., Knuttinen, G., Naidu, S., & Oklu, R. (2017). Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy*, 7(Suppl. 3), S228-S237. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.15>
- [45] Tang, A., Lakhter, V., Zack, C. J., Comerota, A. J., Shah, N., Zhao, H., & Bashir, R. (2021). Contemporary nationwide trends and in-hospital outcomes of adjunctive stenting in patients undergoing catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 9(1), 62-72.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.034>
- [46] Boyko, V. V., Prasol, V. O., Taraban, I. A., Oklei, D. V., Shafranskyiv, V. V., & Andreyeshchev, S. A. (2018). Osoblyvosti khirurhichnoi taktyky pry trombozi hlybokykh ven nizhnikh kintsivok [Peculiarities of surgical tactics in the deep veins thrombosis of lower extremities]. *Klinichna khirurgiia*, 85(6), 67-71. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.06.67> [in Ukrainian].
- [47] Delomez, M., Beregi, J. P., Willoteaux, S., Bauchart, J. J., Janne d'Othée, B., Asseman, P., Perez, N., & Théry, C. (2001). Mechanical thrombectomy in patients with deep venous thrombosis. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 24(1), 42-48. <https://doi.org/10.1007/s002700001658>
- [48] Jabaar, A. A., & Jenkins, J. S. (2018). The role of vacuum assisted thrombectomy (AngioVac) in treating chronic venous thromboembolic disease. Systematic review and a single center's experience. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 19(7 Pt. A), 799-804. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.02.005>
- [49] Vedantham, S., Vesely, T. M., Parti, N., Darcy, M., Hovsepian, D. M., & Picus, D. (2002). Lower Extremity Venous Thrombolysis with Adjunctive Mechanical Thrombectomy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 13(10), 1001-1008. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61864-8](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61864-8)
- [50] Kasirajan, K., Gray, B., & Ouriel, K. (2001). Percutaneous AngioJet Thrombectomy in the Management of Extensive Deep Venous Thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 12(2), 179-185. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61823-5](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61823-5)
- [51] Bush, R. L., Lin, P. H., Bates, J. T., Mureebe, L., Zhou, W., & Lumsden, A. B. (2004). Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: safety and feasibility study. *Journal of Vascular Surgery*, 40(5), 965-970. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.025>
- [52] Garcia, M. J., Lookstein, R., Malhotra, R., Amin, A., Blitz, L. R., Leung, D. A., Simoni, E. J., & Soukas, P. A. (2015). Endovascular Management of Deep Vein Thrombosis with Rheolytic Thrombectomy: Final Report of the Prospective Multicenter PEARL (Peripheral Use of AngioJet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths) Registry. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 26(6), 777-785. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.01.036>
- [53] Comerota, A. J., Kearon, C., Gu, C. S., Julian, J. A., Goldhaber, S. Z., Kahn, S. R., Jaff, M. R., Razavi, M. K., Kindzelski, A. L., Bashir, R., Patel, P., Sharafuddin, M., Sichlau, M. J., Saad, W. E., Assi, Z., Hofmann, L. V., Kennedy, M., Vedantham, S., & ATTRACT Trial Investigators. (2019). Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation*, 139(9), 1162-1173. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037425>
- [54] Spencer, F. C., Quattlebaum, J. K., Quattlebaum, J. K., Jr., Sharp, E. H., & Jude, J. R. (1962). Plication of the Inferior Vena Cava for Pulmonary Embolism. A Report of 20 Cases. *Annals of Surgery*, 155(6), 827-837. <https://doi.org/10.1097/0000658-196215560-00002>
- [55] Rusyn, V. I., Boldizhar, P. O., Korsak, V. V., Levchak, Yu. A., & Ternushchak, O. M. (2010). Priami ta nepriami metody partialnoi okliuzii nizhnoji porozhnystoi veny [Direct and indirect methods of partial occlusion of the inferior vena cava]. *Naukovy visnyk Uzhhorodskoho universytetu*, (39), 139-143. [in Ukrainian].
- [56] Nikishin, L. F., Nikishin, A. L., & Pasechnyi, S. V. (2010). Profilaktika tromboembolii legochnoi arterii. Sozdanie i evolyutsiya kava-fill'trov [Prevention of pulmonary embolism. Creation and evolution of cava filters]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Surgery. Orthopedics. Traumatology. Intensive care), 10-11. [in Ukrainian]. [https://health-ua.com/pics/pdf/Hirurg\\_2010\\_01/10-11.pdf](https://health-ua.com/pics/pdf/Hirurg_2010_01/10-11.pdf)
- [57] Winokur, R. S., Bassik, N., Madoff, D. C., & Trost, D. (2019). Radiologists' Field Guide to Retrievable and Convertible Inferior Vena Cava Filters. *American Journal of Roentgenology*, 213(4), 768-777. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21722>



- [58] Huang, S. Y., Eggers, M., McArthur, M. J., Dixon, K. A., McWatters, A., Dria, S., Hill, L. R., Melancon, M. P., Steele, J. R., & Wallace, M. J. (2017). Safety and Efficacy of an Absorbable Filter in the Inferior Vena Cava to Prevent Pulmonary Embolism in Swine. *Radiology*, 285(3), 820-829. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161880>
- [59] Decousus, H., Leizorovicz, A., Parent, F., Page, Y., Tardy, B., Girard, P., Laporte, S., Faivre, R., Charbonnier, B., Barral, F. G., Huet, Y., & Simonneau, G. (1998). A Clinical Trial of Vena Caval Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Proximal Deep-Vein Thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, 338(7), 409-415. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380701>
- [60] PREPIC Study Group. (2005). Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Circulation*, 112(3), 416-422. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834>
- [61] Mazzolai, L., Aboyans, V., Ageno, W., Agnelli, G., Alatri, A., Bauersachs, R., Brekelmans, M., Büller, H. R., Elias, A., Farge, D., Konstantinides, S., Palareti, G., Prandoni, P., Righini, M., Torbicki, A., Vlachopoulos, C., & Brodmann, M. (2018). Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal*, 39(47), 4208-4218. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx003>
- [62] AbuRahma, A. F., Perkins, S. E., Wulu, J. T., & Ng, H. K. (2001). Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Conventional Therapy Versus Lysis and Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting. *Annals of Surgery*, 233(6), 752-760. <https://doi.org/10.1097/00000658-200106000-00004>
- [63] Henke, P. K., & Comerota, A. J. (2011). An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, 53(2), 500-509. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.050>
- [64] Ortel, T. L., Neumann, I., Ageno, W., Beyth, R., Clark, N. P., Cuker, A., Hutten, B. A., Jaff, M. R., Manja, V., Schulman, S., Thurston, C., Vedantham, S., Verhamme, P., Witt, D. M., D. Florez, I., Izcovich, A., Nieuwlaet, R., Ross, S., J. Schünemann, H., Wiercioch, W., ... Zhang, Y. (2020). American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*, 4(19), 4693-4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>
- [65] Laguta, P. S. (2015). Venoznye trombozy: sovremennoe lechenie [Current treatment for venous thrombosis]. *Aterotromboz*, (2), 7-16. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2015-2-7-16> [in Russian].
- [66] Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., Goto, S., ... ARISTOTLE Committees and Investigators. (2011). Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- [67] Eikelboom, J. W., Wallentin, L., Connolly, S. J., Ezekowitz, M., Healey, J. S., Oldgren, J., Yang, S., Alings, M., Kaatz, S., Hohnloser, S. H., Diener, H. C., Franzosi, M. G., Huber, K., Reilly, P., Varrone, J., & Yusuf, S. (2011). Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*, 123(21), 2363-2372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747>
- [68] Ungar, L., Rodriguez, F., Hellkamp, A. S., Becker, R. C., Berkowitz, S. D., Breithardt, G., Fox, K., Hacke, W., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Nessel, C. C., Singer, D. E., Patel, M. R., Piccini, J. P., & Mahaffey, K. W. (2019). Patient-Reported Satisfaction and Study Drug Discontinuation: Post-Hoc Analysis of Findings from ROCKET AF. *Cardiology and Therapy*, 8(2), 283-295. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00146-6>
- [69] Chopard, R., Albertsen, I. E., & Piazza, G. (2020). Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA*, 324(17), 1765-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17272>
- [70] Meretskyi, V. M., & Meretska, I. V. (2019). Zastosuvannia novitnikh peroralnykh antykoahuliantiv u likuvanni ta profilaktytsi tromboembolichnykh uskladnen [Application of a new peroral anticoagulants in treatment and prophylaxis of thromboembolic complications]. *Klinichna khirurgiia*, (86), 73-76. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.06.73> [in Ukrainian].
- [71] Levy, J. H., Ageno, W., Chan, N. C., Crowther, M., Verhamme, P., Weitz, J. I., & Subcommittee on Control of Anticoagulation. (2016). When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(3), 623-627. <https://doi.org/10.1111/jth.13227>
- [72] Tritschler, T., Kraaijpoel, N., Le Gal, G., & Wells, P. S. (2018). Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 320(15), 1583-1594. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14346>
- [73] Akesson, H., Brudin, L., Dahlström, J. A., Eklöf, B., Ohlin, P., & Plate, G. (1990). Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *European Journal of Vascular Surgery*, 4(1), 43-48. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80037-4](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80037-4)

## Роль дієти у профілактиці нападів мігрені

О. О. Копчак <sup>A,E,F</sup>, О. Є. Гриценко <sup>\*B,C,D</sup>

ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна

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

В огляді наведено відомості щодо впливу харчових чинників і різних дієт на характер і частоту головного болю при мігрені. Актуальність проблеми зумовлена поширеністю мігрені, яка є частою причиною порушення працездатності в осіб молодого віку. Важливу роль у патофізіології мігрені відіграє вісь кишківник – мозок, що належить до двоспрямованих біохімічних сигнальних шляхів, які пов'язують шлунково-кишковий тракт і центральну нервову систему. Припустили, що зміни в функціонуванні осі мікробіота кишківника – мозок можуть позначитися на патогенезі мігрені. Наведено можливі механізми участі мікробіоти кишківника в патогенезі мігрені.

Знання щодо важливої ролі харчових тригерів при мігрені сприяло розробленню стратегії її дієтичної терапії. Наведено дані щодо патогенетично обґрунтованих механізмів впливу різних типів дієт (елімінаційної, епігенетичної, кетогенної) при мігрені, що є перспективним напрямом профілактичного лікування, зважаючи на недостатню ефективність і побічні ефекти сучасних методів медикаментозної терапії. Показано можливий позитивний ефект на мігрень дієтичних підходів, що сприятливо впливають на мікробіоту кишківника та функціонування осі кишківник – мозок.

**Висновки.** Уточнення місця дієти в патогенезі та профілактиці нападів мігрені – надзвичайно важливий і перспективний науковий напрям, що потребує продовження досліджень із розробленням персоналізованих підходів, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта.

### Ключові слова:

мігрень, дієта, мікробіота кишківника, профілактика.

Запорізький медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 865-871

\*E-mail:  
hellen1009gricenko@gmail.com

## The role of diet in the prevention of migraine attacks

O. O. Kopychak, O. Ye. Hrytsenko

The review provides information concerning the influence of dietary factors and different types of diet on the origin and frequency of migraine headaches according to the up-to-date scientific data. The relevance of the problem is associated with high prevalence of migraine, which is a common cause of disability amongst young people. Gut – brain axis takes a significant place in the pathophysiology of migraine. The concept of a gut-brain axis explains a bidirectional relationship between the gastrointestinal system and the central nervous system. It has been suggested that changes in the gut-brain axis functioning may play a role in the pathogenesis of migraine. The review describes possible mechanisms of gut microbiota involvement in the pathogenesis of migraine.

Knowledge of the important role of food triggers in migraine has contributed to the development of a dietary therapeutic strategy for the prevention of migraine headache. The paper contains data concerning possible pathogenetically substantiated effects of various types of diet (elimination, epigenetic, ketogenic) in migraine prevention, given the lack of efficacy and side effects of current migraine drug therapy. The review discusses the possible positive effects of dietary approaches on migraine through their beneficial influence on the intestinal microbiota and functioning of the gut-brain axis.

**Conclusions.** An update on the role of diet in the pathogenesis and prevention of migraine attacks is an extremely important and promising scientific field, which requires further research with the development of personalized approaches taking into account the individual characteristics of each patient.

### Key words:

migraine, diet, gut microbiota, prevention.

Zaporozhye medical journal  
2021; 23 (6), 865-871

## Роль диеты в профилактике приступов мигрени

О. О. Копчак, Е. Е. Гриценко

В обзоре представлены данные о влиянии пищевых факторов и различных диет на характер и частоту головной боли при мигрени. Актуальность проблемы обусловлена значительной распространённостью мигрени, которая является частой причиной нарушения работоспособности у лиц молодого возраста. Значительное место в патофизиологии мигрени принадлежит оси кишечник – мозг, которая относится к двунаправленным биохимическим сигнальным путям, связывающим желудочно-кишечный тракт с центральной нервной системой. Предполагают, что изменения в функционировании оси микрофлора кишечника – мозг могут играть роль в патогенезе мигрени. Описаны возможные механизмы участия микрофлоры кишечника в патогенезе мигрени. Знание о важной роли пищевых триггеров при мигрени способствовало разработке стратегии её диетической терапии. Представлены данные о патогенетически обоснованных механизмах влияния различных типов диет (элиминационной, эпигенетической, кетогенной) при мигрени, что является перспективным направлением профилактического лечения, учитывая недостаточную эффективность и наличие побочных эффектов у существующих методов медикаментозной терапии. Показан возможный положительный эффект на мигрень диетических подходов, благоприятно воздействующих на микрофлору кишечника и функционирование оси кишечник – мозг.

**Выводы.** Уточнение роли диеты в патогенезе и профилактике приступов мигрени – чрезвычайно важное и перспективное научное направление, требующее продолжения исследований с разработкой персонализированных подходов, учитывая индивидуальные особенности пациента.

### Ключевые слова:

мигрень, диета, кишечная микробиота, профилактика.

Запорожский медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 865-871

Мігрень – другий за поширеністю первинний головний біль, який доволі часто є причиною порушення працездатності в осіб молодого віку, негативно впливає на повсякденну життєву активність пацієнтів, перешкоджаючи їхній роботі, дозвіллю та соціальному функціонуванню [1,2]. Мігрень часто має спадковий характер, проявляється як періодичний головний біль середньої та високої інтенсивності, належить до немодифікованих чинників ризику ішемічного інсульту [3]. Мігрень у 2–3 рази частіше діагностують у жінок, ніж у чоловіків. Зазвичай у жінок напади мігрени мають інвалідизувальний вплив, триваліші за перебігом, із вираженишим головним болем [4].

Незважаючи на розширення знань щодо патофізіологічних механізмів виникнення нападів мігрени та наявність чималої кількості препаратів для профілактики, вони ефективні тільки в половині пацієнтів, а більшість методів профілактичного лікування часто мають суттєві побічні ефекти. В останні десятиліття це посилює інтерес експертів із вивчення головного болю до специфічних дієтичних утручань для профілактики нападів мігрени [1].

## Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури проаналізувати роль дієти в профілактиці нападів мігрени.

За сучасними уявленнями, схильність до мігрени – багатофакторна, важливу роль відіграють генетичні, епігенетичні, гормональні чинники та фактори довкілля [5]. Так, на сприйнятливості до мігрени та її схильності до хронізації впливають деякі дієтичні фактори, зловживання кофеїном, гормональні коливання, високий рівень стресу, підвищена вага, куріння та головний біль напруження [6].

Відомо, що у виникненні нападів мігрени важливу роль відіграють харчові тригери, що сприяло розробленню стратегії дієтичної терапії мігрени [7]. До найпоширеніших тригерів належать продукти та речовини, як-от шоколад, цитрусові, горіхи, морозиво, помідори, цибуля, молочні продукти, алкогольні напої, кава, кофеїн, глутамат натрію, гістамін, тирамін, фенілетиламін, нітрити, аспартам, сукралоза і глютен [8]. Голод – найпотужніший чинник нападів мігрени [9]. Цей висновок підтверджено опитуванням пацієнтів, що здійснене в Іраку. Так, виявлено, що голодування в місяць Рамадан є пусковим механізмом для головного болю в пацієнтів з мігренню [10]. Щодо харчових алергенів, то проспективне дослідження, здійснене в Туреччині, показало: такі алергени, як риба, яєчний білок, жовток, горіхи, апельсин і полуниця не пов'язані з нападами мігрени; втім виявили, що в пацієнтів із мігренню частіше діагностують алергію та харчову непереносність порівняно з особами без мігрени [11]. Дослідження останніх років показало, що кофеїн – тригер у 6,3 % пацієнтів із мігренню, а також чинник, що викликає запаморочення, пов'язане з мігренню у 69,6 % хворих [12]. Причиною нападу мігрени можуть бути слабоалкогольні виноградні напої, як-от червоне та ігристе вина. Але мігрень спричиняє не власне алкоголь, а судинорозширювальна дія певних речовин у червоному вині та бульбашок вуглекислого газу в ігристих винах [13].

Головний біль виникає, коли мозок втрачає контроль над гомеостазом, що призводить до активації тригеміно-васкулярної системи та каскаду інших важливих механізмів: периферичної та центральної сенситизації, вивільнення вазоактивних нейропептидів, що асоціюється з розвитком нейрогенного запалення [14].

Важливе місце в патофізіології мігрени посідає ось кишківник – мозок, що належить до двоспрямованих біохімічних сигнальних шляхів, які пов'язують шлунково-кишковий тракт із центральною нервовою системою [15]. Опубліковано дані щодо поширеності мігрени в пацієнтів із певними шлунково-кишковими захворюваннями, як-от інфекція *Helicobacter pylori*, синдром подразненого кишківника та целіакія [16], а також співіснування мігрени з такими станами, як закрепи, диспепсія [17].

В основі складної соціально-побутової дезадаптації пацієнтів – виражене клінічне різноманіття проявів мігрени, серед них шлунково-кишкові симптоми відіграють важливу роль [18]. Припускають, що зміни функціонування осі мікробиота кишківника – мозок можуть відігравати важливу роль у виникненні низки неврологічних [19] і поведінкових розладів [20]. Вважають, що вплив на мікробіом кишківника можна застосовувати для терапії низки захворювань нервової системи [21]. Однак питання щодо ролі мікробиоти в патогенезі нападів мігрени та ефективності, безпеки застосування пробіотиків у лікуванні пацієнтів із мігренню потребує продовження вивчення [22].

Хронічний стрес і психічні порушення, включаючи депресію та тривогу, спричиняють викид прозапальних нейромедіаторів, що є передумовою для формування хронічного запалення кишкової стінки, яке має негативний вплив на мікробіоту. Вважають, що через підвищену кишкову проникність прозапальні речовини можуть активізувати тригеміно-васкулярну систему та викликати мігренеподібні напади [23].

Дослідження останніх років показали істотний прогрес у розумінні причинно-наслідкової ролі мікробиоти та її взаємодії з дієтою та способом життя в пацієнтів із мігренню [23]. Відомо, що зміни мікробиоти можуть впливати на нормальне засвоєння поживних речовин, проникність стінки кишківника та імунну функцію, порушуючи функціонування осі кишківник – мозок. У результаті деякі кишкові мікроорганізми продукують пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP) – важливим медіатором мігрени, вивільнення цитокінів (IL-10) та серотоніну [16]. Підвищений рівень цитокінів і CGRP разом зі зниженим рівнем серотоніну модулює судинорозширювальну реакцію судин головного мозку, викликаючи або посилюючи напади мігрени [24,25]. Ще один важливий фактор негативного впливу на мікробіоту при мігрени – несприятливий вплив нестероїдних протизапальних препаратів, антидепресантів, які хворі використовують для зняття та профілактики мігренозних атак [26].

У фаховій літературі обговорюють можливий позитивний ефект на мігрень дієтичних підходів, що сприятливо впливають на мікробіоту кишківника та функціонування осі кишківник – мозок, включаючи належне споживання клітковини, дієту з низьким глікемічним індексом, добавками вітаміну D [27], омега-3 жирних кислот, веганської дієти з низьким вмістом жиру, дієти без глютену, а також пробіотиків і дієти, що спрямована

на зниження маси тіла [22]. Застосування нових терапевтичних підходів із включенням у раціон харчових добавок може бути перспективною стратегією, що матиме сприятливий вплив на характеристики нападів мігрені [15]. Магній, омега-3, мелатонін, коферменти Q10, рибофлавін і фолат – найбільш вивчені харчові добавки, запропоновані для профілактики нападів мігрені [8].

Вивчають кілька типів дієт, що можуть бути корисні при мігрені: елімінаційна, епігенетична, кетогенна, дієта з низьким вмістом жирів, із високим вмістом омега-3 і низьким вмістом омега-6 [28]. Можливий патогенетичний механізм дії цих дієт при мігрені полягає в тому, що вони здатні впливати на серотонінергічну дисфункцію, збудливість нейронів, концентрацію речовин, які відіграють важливу роль у патогенезі мігрені, як-от пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP), оксид азоту (NO), адипонектин і лептин, а також на мітохондріальну функцію мозку, нейрональне запалення, функцію гіпоталамуса та агрегацію тромбоцитів [29].

Так, зміст елімінаційної дієти полягає у виявленні пацієнтом дієтичного тригера, що спричиняє високу частоту нападів мігрені, і виключенні цього харчового продукту з раціону [8]. Харчові продукти вважають тригерами, якщо головний біль виникає в понад 50 % випадків протягом одного дня після вживання [22]. В одного пацієнта може бути кілька тригерних факторів. Ідентифікація одного тригера – складний процес, адже деякі харчові продукти містять багато інгредієнтів [22].

Епігенетична дієта передбачає модифікацію ДНК і білків шляхом впливу на роботу генів за допомогою певних харчів, не торкаючись послідовності генетичного коду [30]. Епігенетика охоплює зміни у структурі ДНК без зміни генетичного коду, що призводить до ремоделювання хроматину, а отже впливає на транскрипційний потенціал та експресію генів [31]. Деякі харчові чинники, що підвищують сприйнятливості до мігрені, мають прямі зв'язки з епігенетичними механізмами. Під час епігенетичної дієти дієтичні сполуки можуть впливати на всі основні елементи клітинного епігенетичного профілю: метилування ДНК, модифікацію гістону та дію некодувальних РНК (ncRNAs) у змінах транскрипції та/або трансляції, а також на кінцевий продукт експресії генів (білок або РНК) [22]. Для мігрені таке втручання буде означати, що дієтичний компонент може блокувати механізми, що лежать в основі патології, або сприяти механізмам профілактики нападів, зокрема метилування ДНК у гені CGRP [30].

Незважаючи на те, що патогенетичні механізми мігрені до кінця не відомі, вважають, що аберації метилування ДНК відіграє роль у патогенезі цього виду головного болю [32]. Фолат, що належить до життєво необхідних мікронутрієнтів і бере участь у метилуванні ДНК, показав позитивний вплив на мігрень. Так, є повідомлення, що застосування фолієвої кислоти в концепції епігенетичної дієти може мати позитивний ефект щодо лікування та профілактики нападів мігрені [32,33]. Фолієва кислота, яка потрапляє в організм із харчовими продуктами, метаболізується до 5-метилтетрагідрофолату за участю ферменту метилентетрагідрофолат редуктази. Ця реакція є надзвичайно важливою для реметилування гомоцистеїну до метіоніну, що є субстратом для S-аденозил-метіоніну, який надає метилові

групи для метилування ДНК [34]. Для цього процесу також необхідні вітаміни B2, B6 і B12, холін і рибофлавін. Варіабельність гена метилентетрагідрофолат редуктази може зумовлювати фенотипові відмінності. Так, поліморфізм одного з T-алелів гена пов'язують із підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі крові [35], а це негативно впливає на стан ендотелію судинної стінки, гемостаз, що може спричинити розвиток головного болю при мігрені та відігравати певну роль у патогенезі мігрені з аурукою [36]. Для продукції гомоцистеїну потрібні фолієва кислота, вітаміни B6 і B12, дефіцит яких призводить до гіпометилування ДНК, зумовлюючи напади мігрені в результаті порушення взаємодії між метилентетрагідрофолат редуктазою та варіантами рецептора естрогену 1 [30]. Опубліковано відомості щодо зв'язку підвищеного рівня гомоцистеїну у плазмі крові зі зростанням ризику розвитку мігрені [37], але наявність прямого зв'язку між рівнем гомоцистеїну та мігренню – предмет наступних досліджень [30]. Застосування епігенетичної дієти під час мігрені потребує її персоналізації, враховуючи епігенетичний профіль пацієнта [30]. Отже, фактори довкілля, й зокрема дієтичні компоненти, можуть впливати на епігенетичний профіль пацієнтів із мігренню та бути корисними для запобігання нападам головного болю [38].

Кетогенна дієта також показала позитивний вплив на розвиток головного болю при мігрені [28]. Під час цієї дієти підвищується рівень кетонів тіл, що впливають на функціонування мітохондрій, оксидантний стрес, церебральну збудливість, запалення та мікробіом кишківника [39]. Кетогенна дієта запропонована для посилення нейронального захисту, поліпшення функції мітохондрій, компенсації серотонінергічної дисфункції, зниження рівня CGRP і зменшення нейронального запалення [1]. Використання анимігренозних препаратів під час кетозу мало позитивний ефект щодо зниження частоти нападів мігрені та їхньої тяжкості [40]. За даними C. Di Lorenzo et al., у пацієнтів із мігренню застосування кетогенної дієти протягом місяця сприяло вірогідному зниженню частоти і тривалості нападів мігрені, нормалізації індексу маси тіла [41].

Дослідження останніх років показали важливу роль вітаміну D у патогенезі мігрені. Показано, що він може зменшувати нейрональне запалення при мігрені внаслідок зниження синтезу оксиду азоту й інтерлейкіну-6 [42,43]. Незважаючи на більшу поширеність дефіциту вітаміну D серед пацієнтів із мігренню (45–100 %) порівняно з контрольною групою, у клінічній практиці немає єдиної думки щодо доцільності його призначення при мігрені [44]. У низці досліджень рівень вітаміну D негативно корелював із частотою головного болю при мігрені. Є дані щодо позитивного впливу вітаміну D у дозі 1000–4000 МО на день на частоту нападів у пацієнтів із мігренню [44,45]. Так, застосування вітаміну D у дозі 2000 МО на добу в пацієнтів з епізодичною мігренню з аурукою призводило до зниження сироваткового рівня CGRP в інтеріктальному періоді та вірогідно знижувало бал за шкалою MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) [45].

Отже, ці результати можуть дати нове розуміння антиноцицептивних ефектів вітаміну D у пацієнтів із мігренню [44,45]. Захисний вплив вітаміну D щодо мігрені та зниження рівня CGRP може бути пов'язаний не тільки

з його антиноцицептивними властивостями, але і з непрямыми впливами. Відомо, що вітамін D може впливати на метаболізм оксиду азоту та глутатіону [44]. Зниження концентрації вітаміну D пов'язане з підвищеним рівнем NO у крові. Останній може підвищувати рівень CGRP та субстанції P, що врешті призводить до подразнення ноцицептивних нейронів і розвитку запалення у тригерно-васкулярній системі [46–48].

У плазмі крові хворих на мігрень виявлено зниження рівня мікронутрієнтів: рибофлавіну, магнію і коферменту Q10 [49]. Вони відіграють важливу роль у виробництві енергії в мітохондріях [50]. Магній необхідний для різних фізіологічних процесів, які відіграють роль у патофізіології мігрені (звуження судин, пригнічення агрегації тромбоцитів, секреція серотоніну) [49], – кофактор для правильного функціонування АТФ-синтази, що виробляє АТФ, та фізіологічний антагоніст NMDA-каналу, який бере участь у регулюванні збудливості нейронів [51]. Коензим Q10 – вітаміноподібне з'єднання, яке може синтезуватися організмом із природних амінокислот [49]. Вважають, що коензим Q10 корисний для профілактики нападів мігрені через його важливу роль у процесах акумулювання енергії в мітохондріях [52]. Коензим Q10 протидіє ендотеліальній дисфункції, стимулюючи вивільнення ендотелієм оксиду азоту, має протизапальну дію [51]. Призначення коензиму Q10 у комбінації з магнізією в дорослих пацієнтів із мігренню протягом 3 місяців вірогідно знизило частоту нападів мігрені, позитивно позначилося на якості життя хворих і сприяло зменшенню вираженості тривоги [53].

## Висновки

1. Уточнення місця дієти в патогенезі та профілактиці нападів мігрені – надзвичайно важливий і перспективний науковий напрям, що потребує продовження досліджень із розробленням персоналізованих підходів, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта.

2. Зважаючи на численні побічні ефекти більшості медикаментозних засобів профілактичного лікування мігрені, останнім часом зростає інтерес до специфічних дієтичних утручань для профілактики нападів мігрені.

3. Будь-яка дієта містить багато компонентів, що можуть взаємодіяти з багатьма генами, тому роль певних нутрієнтів як компонентів епігенетичної дієти актуалізує наступні дослідження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 16.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2021

## Відомості про авторів:

Копчак О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, психіатрії та фізичної реабілітації, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2666-0616](https://orcid.org/0000-0003-2666-0616)

Гриценко О. Є., аспірант каф. неврології, психіатрії та фізичної реабілітації, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2823-408X](https://orcid.org/0000-0003-2823-408X)

## Information about authors:

Kopchak O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Ukraine. Hrytsenko O. Ye., MD, Postgraduate student of the Department of Neurology, Psychiatry and Physical Rehabilitation, Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Ukraine.

## Сведения об авторах:

Копчак О. О., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии, психиатрии и физической реабилитации, ЧБУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Гриценко Е. Е., аспирант каф. неврологии, психиатрии и физической реабилитации, ЧБУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

## Список літератури

- [1] Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study / C. Di Lorenzo et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2016. Vol. 17. P. 58. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0650-9>
- [2] Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? / T. J. Steiner et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2018. Vol. 19. Issue 1. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
- [3] GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018. Vol. 392. Issue 10159. P. 1859-1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
- [4] Vetvik K., MacGregor E. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 76-87. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30293-9)
- [5] Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics / M. D. Ferrari et al. *The Lancet Neurology*. 2015. Vol. 14. Issue 1. P. 65-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70220-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70220-0)
- [6] Aurora S. K., Brin M. F. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017. Vol. 57. Issue 1. P. 109-125. <https://doi.org/10.1111/head.12999>
- [7] Management of Adults With Acute Migraine in the Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies / S. L. Orr et al. *Headache*. 2016. Vol. 56. Issue 6. P. 911-940. <https://doi.org/10.1111/head.12835>
- [8] Martin V. T., Vij B. Diet and Headache: Part 1. *Headache*. 2016. Vol. 56. Issue 9. P. 1543-1552. <https://doi.org/10.1111/head.12953>
- [9] Yadav R. K., Kalita J., Misra U. K. A study of Triggers of Migraine in India. *Pain Medicine*. 2010. Vol. 11. P. 44-47. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x>
- [10] Abu-Salameh I., Plakht Y., Ifergane G. Migraine exacerbation during Ramadan fasting. *The Journal of Headache and Pain*. 2010. Vol. 11. Issue 6. P. 513-517. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0242-z>
- [11] Allergens might trigger migraine attacks / H. Bektas, H. Karabulut, B. Doganay, B. Acar. *Acta Neurologica Belgica*. 2017. Vol. 117. Issue 1. P. 91-95. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0645-y>
- [12] The Role of Lifestyle Modifications in the Management of Migraine Associated Vertigo / O. Saglam et al. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015. Vol. 6. Issue 6. P. 763-765. <https://doi.org/10.4328/jcam.2433>
- [13] Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications / J. W. Park et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. Issue 2. P. e0149577. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149577>
- [14] Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing / P. J. Goadsby et al. *Physiological Reviews*. 2017. Vol. 97. Issue 2. P. 553-622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- [15] Dinan T. G., Cryan J. F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017. Vol. 46. Issue 1. P. 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- [16] Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review / C. R. Cámara-Lemarroy, R. Rodríguez-Gutiérrez, R. Monreal-Robles, A. Marfil-Rivera. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22. Issue 36. P. 8149-8160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8149>
- [17] Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications / S. van Hemert et al. *Frontiers in Neurology*. 2014. Vol. 5. P. 241. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00241>

- [18] Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry / T. Bastiaanssen et al. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 22. Issue 1. P. 37-52. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy067>
- [19] Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis / Q. Ma et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. Issue 1. P. 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
- [20] The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective / S. Cusotto, K. V. Sandhu, T. G. Dinan, J. F. Cryan. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018. Vol. 51. P. 80-101. <https://doi.org/10.1016/j.ynme.2018.04.002>
- [21] Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. Issue 17. P. 4121. <https://doi.org/10.3390/ijms20174121>
- [22] Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Issue 6. P. 1658. <https://doi.org/10.3390/nu12061658>
- [23] Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review / M. Arzani et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2020. Vol. 21. Issue 1. P. 15. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9>
- [24] Energy justice: A conceptual review / K. Jenkins et al. *Energy Research & Social Science*. 2016. Vol. 11. P. 174-182. <https://doi.org/10.1016/j.erss.2015.10.004>
- [25] Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials / M. M. Naghibi, R. Day, S. Stone, A. Harper. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8. Issue 9. P. 1441. <https://doi.org/10.3390/jcm8091441>
- [26] Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria / L. Maier et al. *Nature*. 2018. Vol. 555. Issue 7698. P. 623-628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- [27] A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D<sub>3</sub> supplementation in adult patients with migraine / P. Gazerani et al. *Current Medical Research and Opinion*. 2019. Vol. 35. Issue 4. P. 715-723. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>
- [28] Association of diet and headache / S. Razeghi Jahromi et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 106. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1057-1>
- [29] Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention / E. C. Gross et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 4. P. 811. <https://doi.org/10.3390/nu11040811>
- [30] Is an «Epigenetic Diet» for Migraines Justified? The Case of Folate and DNA Methylation / M. Fila, C. Chojnacki, J. Chojnacki, J. Blasiak. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 11. P. 2763. <https://doi.org/10.3390/nu11112763>
- [31] Hardy T. M., Tollefsbol T. O. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*. 2011. Vol. 3. Issue 4. P. 503-518. <https://doi.org/10.2217/epi.11.71>
- [32] Fila M., Pawlowska E., Blasiak J. Mitochondria in migraine pathophysiology – does epigenetics play a role? *Archives of Medical Science*. 2019. Vol. 15. Issue 4. P. 944-956. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86061>
- [33] The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients / S. Menon et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2016. Vol. 17. Issue 1. P. 60. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0652-7>
- [34] Soda K. Polyamine Metabolism and Gene Methylation in Conjunction with One-Carbon Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19. Issue 10. P. 3106. <https://doi.org/10.3390/ijms19103106>
- [35] Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions / K. Moore et al. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018. Vol. 77. Issue 2. P. 152-163. <https://doi.org/10.1017/S0029665117004177>
- [36] Isoabe C., Terayama Y. A Remarkable Increase in Total Homocysteine Concentrations in the CSF of Migraine Patients With Aura. *Headache*. 2010. Vol. 50. Issue 10. P. 1561-1569. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x>
- [37] Do Folate, Vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> Play a Role in the Pathogenesis of Migraine? The Role of Pharmacoevidence / M. M. Shaik, H. L. Tan, M. A. Kamal, S. H. Gan. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2014. Vol. 13. Issue 5. P. 828-835. <https://doi.org/10.2174/18715273113129990112>
- [38] Gazerani P. Current Evidence on the Role of Epigenetic Mechanisms in Migraine: The Way Forward to Precision Medicine. *OBM Genetics*. 2018. Vol. 2. Issue 4. P. 040. <https://doi.org/10.21926/obm.genet.1804040>
- [39] How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms / N. N. Danial, A. L. Hartman, C. E. Stafstrom, L. L. Thio. *Journal of Child Neurology*. 2013. Vol. 28. Issue 8. P. 1027-1033. <https://doi.org/10.1177/0883073813487598>
- [40] Efficacy and safety of exogenous ketone bodies for preventive treatment of migraine: A study protocol for a single-centred, randomised, placebo-controlled, double-blind crossover trial / E. Gross et al. *Trials*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 61. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3120-7>
- [41] A Randomized Double-Blind, Cross-Over Trial of very Low-Calorie Diet in Overweight Migraine Patients: A Possible Role for Ketones? / C. Di Lorenzo et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 8. P. 1742. <https://doi.org/10.3390/nu11081742>
- [42] Migraine, Neurogenic Inflammation, Drug Development – Pharmacochemical Aspects / M. Lukacs et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 24. Issue 33. P. 3649-3665. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170712163437>
- [43] Seo J. G., Park S. P. Vitamin D Deficiency and Its Correlates in Migraine Patients. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2020. Vol. 23. Issue 2. P. 233-235. <https://doi.org/10.4103/aijan.AIAN.229.19>
- [44] Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature / Z. Ghorbani et al. *Neurological Sciences*. 2019. Vol. 40. Issue 12. P. 2459-2477. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04021-z>
- [45] The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial / Z. Ghorbani et al. *The Journal of Headache and Pain*. 2020. Vol. 21. Issue 1. P. 22. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01090-w>
- [46] Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017. Vol. 57. Issue S2. P. 47-55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>
- [47] CGRP and the Trigeminal System in Migraine / S. Iyengar, K. W. Johnson, M. H. Ossipov, S. K. Aurora. *Headache*. 2019. Vol. 59. Issue 5. P. 659-681. <https://doi.org/10.1111/head.13529>
- [48] Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Seminars in Immunopathology*. 2018. Vol. 40. Issue 3. P. 301-314. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0676-y>
- [49] Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial / C. Gual, H. C. Diener, U. Danesch, Migravent® Study Group. *The Journal of Headache and Pain*. 2015. Vol. 16. P. 516. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0516-6>
- [50] The Use of Antioxidants in the Treatment of Migraine / M. Gorschorska et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. Issue 2. P. 116. <https://doi.org/10.3390/antiox9020116>
- [51] Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis / F. D'Onofrio et al. *Neurological Sciences*. 2017. Vol. 38. Suppl. 1. P. 117-120. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2901-1>
- [52] Rajapakse T., Pringsheim, T. Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. *Headache*. 2016. Vol. 56. Issue 4. P. 808-816. <https://doi.org/10.1111/head.12789>
- [53] A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study / A. Guilbot, M. Bangratz, S. Ait Abdellah, C. Lucas. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017. Vol. 17. Issue 1. P. 433. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1933-7>

## References

- [1] Di Lorenzo, C., Coppola, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., Evangelista, M., Sirianni, G., Rossi, P., Di Lorenzo, G., Serrao, M., Parisi, V., & Pierelli, F. (2016). Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study. *The Journal of Headache and Pain*, 17, Article 58. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0650-9>
- [2] Steiner, T. J., Stovner, L. J., Vos, T., Jensen, R., & Katsarava, Z. (2018). Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), Article 17. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
- [3] GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1859-1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
- [4] Vetvik, K., & MacGregor, E. (2017). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*, 16(1), 76-87. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30293-9)
- [5] Ferrari, M. D., Klever, R. R., Terwindt, G. M., Ayata, C., & van den Maagdenberg, A. M. (2015). Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *The Lancet Neurology*, 14(1), 65-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70220-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70220-0)
- [6] Aurora, S. K., & Brin, M. F. (2017). Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*, 57(1), 109-125. <https://doi.org/10.1111/head.12999>
- [7] Orr, S. L., Friedman, B. W., Christie, S., Minen, M. T., Bamford, C., Kelley, N. E., & Tepper, D. (2016). Management of Adults With Acute Migraine in the Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies. *Headache*, 56(6), 911-940. <https://doi.org/10.1111/head.12835>

- [8] Martin, V. T., & Vij, B. (2016). Diet and Headache: Part 1. *Headache*, 56(9), 1543-1552. <https://doi.org/10.1111/head.12953>
- [9] Yadav, R. K., Kalita, J., & Misra, U. K. (2010). A study of Triggers of Migraine in India. *Pain Medicine*, 11(1), 44-47. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x>
- [10] Abu-Salameh, I., Plakht, Y., & Ifergane, G. (2010). Migraine exacerbation during Ramadan fasting. *The Journal of Headache and Pain*, 11(6), 513-517. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0242-z>
- [11] Bektas, H., Karabulut, H., Doganay, B., & Acar, B. (2017). Allergens might trigger migraine attacks. *Acta Neurologica Belgica*, 117(1), 91-95. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0645-y>
- [12] Saglam, O., Karapinar, U., Dursun, E., Cetin, B., Coskun, N., & Altundag, A. (2015). The Role of Lifestyle Modifications in the Management of Migraine Associated Vertigo. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(6), 763-765. <https://doi.org/10.4328/jcam.2433>
- [13] Park, J. W., Chu, M. K., Kim, J. M., Park, S. G., & Cho, S. J. (2016). Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLOS ONE*, 11(2), Article e0149577. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149577>
- [14] Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*, 97(2), 553-622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- [15] Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(1), 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- [16] Cámara-Lemarroy, C. R., Rodríguez-Gutiérrez, R., Monreal-Robles, R., & Marfil-Rivera, A. (2016). Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology*, 22(36), 8149-8160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8149>
- [17] van Hemert, S., Breedveld, A. C., Rovers, J. M., Vermeiden, J. P., Witteman, B. J., Smits, M. G., & de Roos, N. M. (2014). Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Frontiers in Neurology*, 5, Article 241. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00241>
- [18] Bastiaansen, T., Cowan, C., Claesson, M. J., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(1), 37-52. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy067>
- [19] Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q., & Wang, R. F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), Article 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
- [20] Cusotto, S., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 51, 80-101. <https://doi.org/10.1016/j.ynme.2018.04.002>
- [21] Gazerani, P. (2019). Probiotics for Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), Article 4121. <https://doi.org/10.3390/ijms20174121>
- [22] Gazerani, P. (2020). Migraine and Diet. *Nutrients*, 12(6), Article 1658. <https://doi.org/10.3390/nu12061658>
- [23] Arzani, M., Jahromi, S. R., Ghorbani, Z., Vahabzad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., Sacco, S., Togha, M., & School of Advanced Studies of the European Head-ache Federation (EHF-SAS). (2020). Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), Article 15. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9>
- [24] Jenkins, K., McCauley, D., Heffron, R., Stephan, H., & Reher, R. (2016). Energy justice: A conceptual review. *Energy Research & Social Science*, 11, 174-182. <https://doi.org/10.1016/j.erss.2015.10.004>
- [25] Naghibi, M. M., Day, R., Stone, S., & Harper, A. (2019). Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), Article 1441. <https://doi.org/10.3390/jcm8091441>
- [26] Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E. E., Brochado, A. R., Fernandez, K. C., Dose, H., Mori, H., Patil, K. R., Bork, P., & Typas, A. (2018). Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555(7698), 623-628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- [27] Gazerani, P., Fuglsang, R., Pedersen, J. G., Sørensen, J., Kjeldsen, J. L., Yassin, H., & Nedergaard, B. S. (2019). A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D<sub>3</sub> supplementation in adult patients with migraine. *Current Medical Research and Opinion*, 35(4), 715-723. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>
- [28] Razeghi Jahromi, S., Ghorbani, Z., Martelletti, P., Lampl, C., Togha, M., & School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). (2019). Association of diet and headache. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), Article 106. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1057-1>
- [29] Gross, E. C., Klement, R. J., Schoenen, J., D'Agostino, D. P., & Fischer, D. (2019). Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. *Nutrients*, 11(4), Article 811. <https://doi.org/10.3390/nu11040811>
- [30] Fila, M., Chojnacki, C., Chojnacki, J., & Blasiak, J. (2019). Is an «Epi-genetic Diet» for Migraines Justified? The Case of Folate and DNA Methylation. *Nutrients*, 11(11), Article 2763. <https://doi.org/10.3390/nu11112763>
- [31] Hardy, T. M., & Tollefsbol, T. O. (2011). Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*, 3(4), 503-518. <https://doi.org/10.2217/epi.11.71>
- [32] Fila, M., Pawłowska, E., & Blasiak, J. (2019). Mitochondria in migraine pathophysiology – does epigenetics play a role? *Archives of Medical Science*, 15(4), 944-956. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86061>
- [33] Menon, S., Nasir, B., Avgan, N., Ghassabian, S., Oliver, C., Lea, R., Smith, M., & Griffiths, L. (2016). The effect of 1 mg folic acid supplementation on clinical outcomes in female migraine with aura patients. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), Article 60. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0652-7>
- [34] Soda, K. (2018). Polyamine Metabolism and Gene Methylation in Conjunction with One-Carbon Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), Article 3106. <https://doi.org/10.3390/ijms19103106>
- [35] Moore, K., Hughes, C. F., Ward, M., Hoey, L., & McNulty, H. (2018). Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(2), 152-163. <https://doi.org/10.1017/S0029665117004177>
- [36] Isobe, C., & Terayama, Y. (2010). A Remarkable Increase in Total Homocysteine Concentrations in the CSF of Migraine Patients With Aura. *Headache*, 50(10), 1561-1569. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01713.x>
- [37] Shaik, M. M., Tan, H. L., Kamal, M. A., & Gan, S. H. (2014). Do Folate, Vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> Play a Role in the Pathogenesis of Migraine? The Role of Pharmacoeugenomics. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 13(5), 828-835. <https://doi.org/10.2174/18715273113129990112>
- [38] Gazerani, P. (2018). Current Evidence on the Role of Epigenetic Mechanisms in Migraine: The Way Forward to Precision Medicine. *OBM Genetics*, 2(4), Article 040. <https://doi.org/10.21926/obm.genet.1804040>
- [39] Danial, N. N., Hartman, A. L., Stafstrom, C. E., & Thio, L. L. (2013). How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. *Journal of Child Neurology*, 28(8), 1027-1033. <https://doi.org/10.1177/0883073813487598>
- [40] Gross, E., Putananiakal, N., Orsini, A. L., Schmidt, S., Vogt, D. R., Cichon, S., Sandor, P., & Fischer, D. (2019). Efficacy and safety of exogenous ketone bodies for preventive treatment of migraine: A study protocol for a single-centred, randomised, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Trials*, 20(1), Article 61. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3120-7>
- [41] Di Lorenzo, C., Pinto, A., Ienca, R., Coppola, G., Sirianni, G., Di Lorenzo, G., Parisi, V., Serrao, M., Spagnoli, A., Vestri, A., Schoenen, J., Donini, L. M., & Pierelli, F. (2019). A Randomized Double-Blind, Cross-Over Trial of very Low-Calorie Diet in Overweight Migraine Patients: A Possible Role for Ketones? *Nutrients*, 11(8), Article 1742. <https://doi.org/10.3390/nu11081742>
- [42] Lukacs, M., Tajti, J., Fulop, F., Toldi, J., Edvinsson, L., & Vecsei, L. (2017). Migraine, Neurogenic Inflammation, Drug Development – Pharmacochemical Aspects. *Current Medicinal Chemistry*, 24(33), 3649-3665. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170712163437>
- [43] Seo, J. G., & Park, S. P. (2020). Vitamin D Deficiency and Its Correlates in Migraine Patients. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 23(2), 233-235. [https://doi.org/10.4103/aiian.AIAN\\_229\\_19](https://doi.org/10.4103/aiian.AIAN_229_19)
- [44] Ghorbani, Z., Togha, M., Rafiee, P., Ahmadi, Z. S., Rasekh Magham, R., Haghghi, S., Razeghi Jahromi, S., & Mahmoudi, M. (2019). Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurological Sciences*, 40(12), 2459-2477. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04021-z>
- [45] Ghorbani, Z., Rafiee, P., Fotouhi, A., Haghghi, S., Rasekh Magham, R., Ahmadi, Z. S., Djalali, M., Zareei, M., Razeghi Jahromi, S., Shahemi, S., Mahmoudi, M., & Togha, M. (2020). The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), Article 22. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01090-w>
- [46] Edvinsson, L. (2017). The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*, 57(S2), 47-55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>
- [47] Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, 59(5), 659-681. <https://doi.org/10.1111/head.13529>

- [48] Ramachandran, R. (2018). Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Seminars in Immunopathology*, 40(3), 301-314. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0676-y>
- [49] Gaul, C., Diener, H. C., Danesch, U., & Migravent® Study Group. (2015). Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *The Journal of Headache and Pain*, 16, Article 516. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0516-6>
- [50] Goschorska, M., Gutowska, I., Baranowska-Bosiacka, I., Barczak, K., & Chlubek, D. (2020). The Use of Antioxidants in the Treatment of Migraine. *Antioxidants*, 9(2), Article 116. <https://doi.org/10.3390/antiox9020116>
- [51] D'Onofrio, F., Raimo, S., Spitaleri, D., Casucci, G., & Bussone, G. (2017). Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis. *Neurological Sciences*, 38(Suppl. 1), 117-120. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2901-1>
- [52] Rajapakse, T., & Pringsheim, T. (2016). Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. *Headache*, 56(4), 808-816. <https://doi.org/10.1111/head.12789>
- [53] Guilbot, A., Bangratz, M., Ait Abdellah, S., & Lucas, C. (2017). A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), Article 433. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1933-7>



## Особливості виконання ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії в пацієнтів зі зміненою анатомією шлунково-кишкового тракту (огляд літератури)

А. В. Клименко <sup>1,E,F</sup>, А. О. Стешенко <sup>1,A,E,F</sup>, В. С. Ткачов <sup>\*1,A,B,C,D</sup>, М. М. Софілканич <sup>2,A,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, хірургічно змінена анатомія, ендоскопічна ультрасонографія, Більрот, Roux-en-Y.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 872-881

\*E-mail: tkachov.facultysurg@gmail.com

**Мета роботи** – аналіз та узагальнення даних фахової літератури щодо технічного й методологічного виконання ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії та ендотерапії при змінній анатомії шлунково-кишкового тракту після резекції шлунка.

**Результати.** Відомості світової фахової літератури переконливо свідчать про необхідність етапного підходу до виконання ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії в пацієнтів зі зміненою анатомією шлунково-кишкового тракту. Показано, що основними етапами є детальне вивчення анамнезу хірургічних утручань пацієнта, ретельний підбір відповідних ендоскопічних інструментів, інтубація привідної петлі, канюляція фатерова сосочка та здійснення інтервенційних утручань на ньому. В огляді наведено опис ендоскопічних інструментів, сучасних технік і підходів, їхні переваги та недоліки, вплив різних факторів на успішність застосування порівняно з традиційними методами при різних типах хірургічної реконструкції для кожного з названих етапів. Довжина аферентної петлі – один з основних факторів, що впливають на показники успіху процедури.

**Висновки.** Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія в пацієнтів зі зміненою анатомією складна й пов'язана з низкою труднощів. Завдяки розробленню спеціальних інструментів і технік її можна виконувати навіть пацієнтам із довгою петлею за Roux-en-Y із показниками терапевтичного успіху, що близькі до таких у пацієнтів із нормальною анатомією, але це потребує наявності досвіду в ендоскопіста. Нині немає чітких рекомендацій до використання тієї чи іншої техніки, тому вибір оптимальної стратегії залежить від типу хірургічної реконструкції, рівня майстерності спеціаліста, оснащення ендоскопічного центру.

### Key words:

endoscopic retrograde cholangiopancreatography, surgically altered anatomy, endoscopic ultrasonography, Billroth, Roux-en-Y.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 872-881

### Specifics of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered anatomy of gastrointestinal tract (a literature review)

A. V. Klymenko, A. O. Steshenko, V. S. Tkachov, M. M. Sofilkanych

**The aim of the work:** analysis and integration of literature data regarding the technical and methodological implementation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in altered anatomy of the gastrointestinal tract after gastric resection.

**Results.** World literature data convincingly indicate the need for a staged approach to performing endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered anatomy of the gastrointestinal tract. Scientific works state that the main stages are detailed examination of a past surgical history in patients, careful selection of suitable endoscopic instruments, afferent limb intubation, papilla of Vater cannulation and papillary interventions. The article describes the existing endoscopic instruments, modern techniques and approaches, their advantages and disadvantages, and the influence of various factors on the success of their use in comparison with traditional techniques for various types of surgical reconstruction for each of the above stages. The length of the afferent limb is one of the main factors that affect the success rates of the procedure.

**Conclusions.** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered anatomy is complex and faces a number of challenges. Thanks to the development of special instruments and techniques, it can be performed even in patients with a long Roux-en-Y limb, reaching therapeutic success rates close to those in patients with normal anatomy, but this requires extensive experience of an endoscopist. There are currently no clear recommendations for the use of a particular technique; therefore the choice of the optimal strategy depends on the type of surgical reconstruction, surgeon skill level and endoscopy center facilities.

### Особенности выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у пациентов с изменённой анатомией желудочно-кишечного тракта (обзор литературы)

А. В. Клименко, А. А. Стешенко, В. С. Ткачѳв, М. М. Софилканич

**Цель работы** – анализ и обобщение данных специализированной литературы по вопросам технического и методологического проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при изменённой анатомии желудочно-кишечного тракта после резекции желудка.

**Результаты.** Данные мировой научной литературы убедительно свидетельствуют о необходимости этапного подхода к выполнению эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у пациентов с изменённой анатомией желудочно-кишечного тракта. В научных работах указано, что основными этапами являются детальное изучение анамнеза хирургических вмешательств пациента, тщательный подбор подходящих эндоскопических инструментов, интубация

приводящей петли, канюляция фатерова сосочка и проведение интервенционных вмешательств на нём. В обзоре представлено описание существующих эндоскопических инструментов, современных техник и подходов, их преимущества и недостатки, влияние различных факторов на успешность применения в сравнении с традиционными методиками при различных типах хирургической реконструкции для каждого из указанных этапов. Длина афферентной петли – один из основных факторов, которые влияют на показатели успеха процедуры.

**Выводы.** Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография у пациентов с изменённой анатомией является сложной и связана с рядом трудностей. Благодаря разработке специальных инструментов и техник её можно выполнять даже у пациентов с длинной петлёй по Roux-en-Y с показателями терапевтического успеха, близкими к таким у пациентов с нормальной анатомией, но это требует наличия большого опыта у эндоскописта. Сегодня нет чётких рекомендаций об использовании той или иной техники, поэтому выбор оптимальной стратегии зависит от типа хирургической реконструкции, уровня мастерства специалиста и оснащения эндоскопического центра.

**Ключевые слова:** эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, хирургически изменённая анатомия, эндоскопическая ультрасонография, Бильрот, Roux-en-Y.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 6(129).  
С. 872-881

Механічна жовтяниця, що викликана холедохолітазмом, належить до найбільш поширених захворювань, які призводять до госпіталізації. Лікування полягає у відновленні фізіологічного відтоку жовчі в тонкий кишечник. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) поєднує переваги високочутливого діагностичного методу з можливістю одночасного терапевтичного втручання [1].

ЕРХПГ – один із найчастіше виконуваних інвазивних методів дослідження для діагностики та лікування захворювань жовчовивідних шляхів і підшлункової залози (ПЗ). Вона демонструє високий рівень технічного та клінічного успіху, залишається терапією першої лінії більшості захворювань, що вражають жовчне дерево та протоки ПЗ, і є золотим стандартом для надання симптоматичного полегшення та декомпресії при доброякісних і злоякісних захворюваннях жовчовивідних шляхів [2–5]. ЕРХПГ можна безпечно використовувати в пацієнтів із критичними станами, у вагітних, людей похилого віку старше за 80 років [6–8]. Якщо у закладі немає можливості виконати ЕРХПГ, підвищується смертність пацієнтів із гострим біліарним панкреатитом [9].

## Мета роботи

Аналіз та узагальнення даних фахової літератури щодо технічного й методологічного виконання ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії та ендотерапії при змінній анатомії шлунково-кишкового тракту після резекції шлунка.

Більшість випадків недосягнення успіху при ЕРХПГ пов'язані з недостатньою кваліфікацією ендоскописта, але виникнення суттєвих технічних труднощів може спричинитися певними змінами нормальної анатомії шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як-от вроджені аномалії розвитку, дуоденальний стеноз, великі періампулярні дивертикули й диверсійна хірургія, найпоширенішими варіантами якої є різні модифікації за Більрот II і шунтування шлунка за Roux-en-Y. Крім того, швидке зниження ваги після баріатричної хірургії призводить до утворення жовчних конкрементів із появою відповідної симптоматики в 7–8 % пацієнтів [10].

У зв'язку з різноманітністю операцій резекцій і шунтування шлунка, а також чималою кількістю ендоскопічних інструментів, запропоновані численні техніки, спрямовані на підвищення клінічного успіху процедури в таких пацієнтів. Нині немає загальноприйнятої стандартної методики, оптимальний вибір залежить від сукупності факторів, зумовлених анатомією пацієнта, оснащенням ендоскопічного центру та досвідом спеці-

ліста. Алгоритмізація виконання ендоскопії в пацієнтів зі зміненою анатомією може суттєво спростити виконання діагностично-терапевтичних процедур.

Перший досвід успішної маніпуляції датований 1972 р., коли, використовуючи ендоскоп із бічною оптикою, вдалося досягнути аферентної петлі (АП) з візуалізацією великого фатерова сосочка у 66,7 % пацієнтів, канюляція була успішною в 68,8 % спробах [11]. Натепер узагальнений показник успіху інтубації привідної петлі та селективної канюляції становить 91,3 % і 88,0 % відповідно, істотно варіюючись залежно від різних факторів [12,13].

Виконання ЕРХПГ у пацієнтів із хірургічно зміненою анатомією потребує від спеціаліста обізнаності про можливі типи хірургічних технік і досконалого знання історії хірургічних втручань у конкретного пацієнта. Це є одним з есенціальних чинників успіху під час підготовки до процедури, її виконання та інтерпретації результатів. Корисним є ознайомлення з протоколами операції, результатами будь-яких доступних візуалізаційних методів дослідження черевної порожнини після операції. Виконання рентгенографії з контрастуванням ШКТ також доцільне в цьому випадку [14].

Хірургічні операції, що найчастіше виконують, розрізняють за довжиною аферентної петлі й наявністю змін у панкреатобіліарній анатомії. Резекція шлунка за Більрот I та езофагектомія з пластикою стравоходу не порушують анатомічну послідовність відділів ШКТ, тому ендоскопію виконують без суттєвих відмінностей, крім певних складнощів при інтервенційних втручаннях на великому дуоденальному сосочку (ВДС), зумовлених малою відстанню між ендоскопом і ВДС, а також коротким і прямим анастомотичним шляхом, що призводить до низької стабільності дуоденоскопа та його просковзування у шлунок при спробі канюляції ВДС [14,15].

Резекція шлунка за Більрот II (Б-II), незважаючи на варіабельність модифікацій, характеризується незміненою панкреатобіліарною анатомією та відносно короткою ( $\leq 50$  см від анастомозу) привідною петлею завдовжки 30–40 см при розташуванні анастомозу позаду ободової кишки, 50–80 см, якщо анастомоз розташований попереду ободової кишки, 40–80 см при модифікації за Ру. При цьому вхідний отвір до цільової АП знаходиться з боку великої кривини при ізоперистальтичному та з боку малої кривини при антиперистальтичному анастомозі [15]. Браунівський анастомоз ускладнює вхід до АП, є одним із предикторних факторів невдачі процедури [16].

Wu et al. [17] описали техніку для досягнення привідної петлі за наявності анастомозу за Брауном:

просування ендоскопа з бічною оптикою вздовж великої кривини шлунка, через нижній отвір у місці гастроєюноанастомозу, далі вздовж відвідної петлі та через середній отвір співустья браунівського анастомозу по АП до досягнення ВДС.

Панкреатодуоденальна резекція, або операція Уіпла формує коротку АП завдовжки 40–60 см в її класичному вигляді та ще коротшу при збереженні пілоруса, змінюючи панкреатобіліарну анатомію [14]. Як правило, до АП веде отвір, звернений до малої кривини. У разі сумнівів корисно виконати рентгеноскопію з пробним просуванням ендоскопа в один з отворів; якщо обрано правильний напрям, ендоскоп буде спрямований у бік печінки. Панкреатоєюностомію можна виконувати і з інвагінацією кукси підшлункової залози, і з анастомозом слизової вірсунгової протоки до слизової оболонки тонкої кишки. У першому випадку вхід до протоки ПЗ розташований у сліпому кінці АП при анастомозі кінець у кінець або латерально від нього при анастомозі кінець у бік; у другому випадку утворюється малий отвір, що розташований дещо латерально. Наявність плаского бічного анастомозу невеликого діаметра (від слизової до слизової) або випнутого, іноді орієнтованого вниз анастомозу (із зануренням ПЗ) робить ідентифікацію та канюляцію протоки ПЗ технічно складною. Анастомоз із жовчовидної протокою ендоскопічно розташований приблизно на 10 см проксимальніше панкреатоєюностомії та може бути прихований за складкою, тоді необхідний ретельний огляд антимезентеріального краю привідної петлі [18].

У пацієнтів із короткою АП найскладнішою частиною ендоскопічної процедури й ЕРХПГ є канюляція жовчних чи панкреатичних протоків [15].

Якщо неможливо досягнути або ідентифікувати біліоентероанастомоз у пацієнтів із гепатикоєюностомією, наприклад, коли є петля за Roux-en-Y, Feitoza et Baron [18] запропонували 2 ендоскопічні маневри, що дають змогу отримати корисну діагностичну інформацію про стан жовчного дерева: по-перше, завдяки відсутності сфінктера активна інсуфляція повітря часто дає змогу здійснити інформативну аерохолангіографію, котра може бути достатньою для виключення позапечінкової обструкції жовчовивідних шляхів; по-друге, можливе здійснення ретроградного контрастування. Якщо ендоскоп проведено так далеко, як це можливо без досягнення гепатикоєюноанастомозу, просування роздутого 15 мм балона далі від кінця ендоскопа з наступним введенням контрасту може сприяти успішній холангіографії.

Обхідний анастомоз шлунка за Roux-en-Y, особливо при баріатричній хірургії, формує довгу АП, довжина якої може становити 200 см. У таких пацієнтів найскладнішою є інтубація АП, що зумовлює низький терапевтичний успіх (59 %) при виконанні пероральної ЕРХПГ, що спричинило першочергове застосування інших методик, як-от лапароскопічно асистована ЕРХПГ (ЛА-ЕРХПГ) при довжині привідної петлі понад 150 см [19].

Інший провідний фактор успіху – вибір оптимального типу ендоскопа, що базується передусім на розумінні 3D-структури поточної післяопераційної анатомії пацієнта, включаючи наявність і довжину привідної та відвідної петлі, петлі за Roux-en-Y, а також тип біліарного дренажування – інтактний ВДС, біліоентероанастомоз чи панкреатоєюноанастомоз.

Спершу пацієнтам зі зміненою анатомією ЕРХПГ виконували звичайним дуоденоскопом [11,20,21], але згодом довели, що ендоскоп із торцевою оптикою має таку саму ефективність і рівень безпеки, що й ендоскоп із боковою оптикою [22].

Під час вибору ендоскопа важлива довжина АП. При реконструкції за Б-II і за Roux-en-Y із короткою АП, її інтубацію успішно виконують у переважній більшості випадків (90,3 % і 86,8 % для гастроскопа й дуоденоскопа відповідно). Ендоскопи з торцевою оптикою показують кращу візуалізацію та простішу ідентифікацію АП, але канюляція ВДС є складнішою, що зумовлено відсутністю підйімача й може бути частково компенсовано використанням ковпачка для фіксації стінки кишечника [22,23]. Більша частота перфорацій асоціюється з застосуванням дуоденоскопа через обмежену видимість, складніший контроль процедури та необхідність використовувати техніки мануального натискання на передню черевну стінку. Отже, можливе використання ендоскопа з фронтальною, боковою оптикою з ковпачком чи без, але показано, що відсутність ковпачка є предикторним фактором технічної невдачі [16]. Одним із головних факторів невдачі інтубації АП є також її розтягування слідом за ендоскопом і гострий кут входу у привідну петлю [24].

Враховуючи більшу довжину ендоскопічного шляху, для досягнення АП використовують довгі ендоскопи – колоноскопи та різні види ентоероскопів. Використання колоноскопа забезпечує такі самі показники клінічного успіху, але пов'язане зі збільшенням тривалості процедури [25].

Якщо АП довга, підвищення жорсткості ендоскопа шляхом уведення в робочий канал петлі для поліпектомії чи біопсійних щипців зменшить імовірність утворення петель і полегшить процедуру [26].

Інша опція – застосування ентоероскопів, так звана device-assisted endoscopy (DAE). Розрізняють 3 варіанти: однобалонний, двобалонний і спіральний ентоероскоп. Довжина робочого каналу становить 2 м, діаметр 2,8–3,2 мм, тому звичайні ендоскопічні інструменти з ними несумісні [27]. Тому розроблено короткі версії двобалонного й однобалонного ентоероскопа з довжиною робочого каналу 152 см. Показники успішного досягнення АП із візуалізацією ВДС становлять 84,2 %, 78,9 % і 71,8 %, а успішної канюляції ВДС чи інтервенційних втручань – 72,3 %, 75,3 % і 89,4 % для двобалонного, однобалонного і спірального ентоероскопів відповідно. В разі використання короткого однобалонного і двобалонного ентоероскопів успіх інтубації АП становить 80,9 % і 94,0 % відповідно, терапевтичний успіх – 69,4 % і 90,4 % відповідно [28–34]. В Японії короткий двобалонний ентоероскоп (ДБЕ) використовують з частотою досягнення ВДС 97,7 % і терапевтичним успіхом 97,9 %, рекомендований як вибір першої лінії для пацієнтів із хірургічно зміненою анатомією [35]. Імовірно, це свідчить про важливість тренуваності спеціаліста в загальній структурі показника успіху.

Принцип роботи однобалонного ентоероскопа (ОБЕ) полягає в поперемінному роздуванні – здуванні балона, що розправляє складки тонкої кишки та сприяє глибшому просуванню. Для двобалонної DAE ентоероскоп вставляють у зовнішню трубку з балоном, що

роздувається незалежно від балона ендоскопа. Це дає можливість фіксувати стінку кишечника, поетапно просуваючи трубку й ендоскоп відносно один одного. Показники діагностичної та терапевтичної успішності при довгій АП суттєво перевищують показники стандартних ендоскопів у таких пацієнтів. Показано, що однобалонна DAE поступається двобалонній за тривалістю процедури, а також двобалонна DAE асоціюється з легшим досягненням цільової ділянки кишечника. Це пов'язано з меншою жорсткістю ОБЕ, відсутністю постійної фіксації кишечника та більшою звичністю двобалонної DAE для ендоскопістів [28].

Спіральний ендоскоп має зовнішній тубус у вигляді спіралі, що, обертаючись, захоплює та складає тонкий кишечник навколо ендоскопа, перетворюючи силу обертання на лінійну. Техніка забезпечує високу стабільність і візуалізацію, але її жорсткість пов'язана з труднощами у просуванні та розвитком ускладнень при поширеному спайковому процесі [15,27,29].

Короткі типи однобалонного та двобалонного ендоскопів зручніші, простіші в керуванні, асоційовані зі швидшим виконанням процедури, бо мають вищу жорсткість, не так часто викликають утворення петель і більш сумісні зі звичайними ендоскопічними інструментами [28,35].

Мультизгинальний ендоскоп має дві точки перегину, що дає змогу, створюючи форму «лебединої шиї», поєднувати переваги торцевої оптики для легшого досягнення АП (100,0 %) та успішної канюляції (92,9 %) завдяки прямій візуалізації ВДС [36]. Такий ендоскоп корисний у випадках складної канюляції, але при довгій АП має такі самі обмеження, що й звичайний.

Розроблені додаткові техніки для полегшення ідентифікації правильного входу до аферентної петлі. АП вирізняється наявністю жовчі й антиперистальтичних рухів кишечника. Після досягнення анастомозу, який може бути знайдений за рубцевими зрощеннями, просування провідника з наступною рентгеноскопією допомагає в ідентифікації АП й оцінюванні її звивистості. Для отримання кращих рентген-результатів пацієнта повертають із положення на лівому боці в положення на спині. Інстиляція 50 мл 0,2 % індигокарміну в обидва боки від анастомозу та визначення петлі з уповільненим втіканням розчину як привідної підвищує частоту правильної первинної ідентифікації АП із 50 % до 80 %. При використанні ОБЕ чи ДБЕ балон роздувають у початковому відділі ймовірної АП, здійснюють інсуфляцію вуглекислого газу; рентгенологічне підтвердження наявності тупого сліпого кінця у правому верхньому квадранті черевної порожнини визначає петлю як аферентну. Анастомоз за Ру, як правило, має гострий кут входу, що робить ендоскоп із торцевою оптикою ефективнішим [24,27,37,38].

Наступний крок після досягнення сліпого кінця АП – канюляція ВДС чи біліопанкреатичного анастомозу. Позиція ВДС у пацієнтів із хірургічно зміненою анатомією може сильно відрізнятись від нормальної. В осіб зі збереженим сосочком канюляція складніша, ніж у пацієнтів із біліопанкреатичним анастомозом через наявність сфінктера.

Поінформованість про позицію робочого каналу та направлення виходу з нього ендоскопічного інструмента

є критично важливою для позиціонування устя ВДС на правильній осі, площині. За умовним циферблатом ендоскопічного зображення місце виходу інструменту з робочого каналу розташоване в гастроскопа на 3, 5 чи 9 годин, колоноскопа – на 6–7 годин, ендоскопа з бічною оптикою – на 12 годин, ОБЕ – на 8–9 годин, ДБЕ – на 6–7 годин [12,15,27].

Канюляція ВДС при Б-II через його протилежне розташування також складніша, тому перевагу віддають використанню ендоскопа з торцевою оптикою, для якого описана допоміжна техніка: ендоскоп просувають у нижній кут кукси дванадцятипалої кишки (ДПК), протилежний сосочку, і згинають до позиції ретрофлексії. Внаслідок цього ендоскоп стає J-подібної форми, повторюючи форму кінця кукси ДПК. Застосування цієї техніки потребує особливої обережності через підвищений ризик перфорації [39].

Okabe et al. [40] запропонували алгоритм вибору катетера для канюляції при ЕРХПГ у пацієнтів зі зміненою анатомією з наявністю ВДС, що передбачає використання однопросвітлого м'якого катетера стандартного типу чи конічної форми; при складнощах із канюляцією треба використовувати провідник, у разі неуспіху – техніку з катетеризації панкреатичної протоки, при невдачі – використовувати катетер із кінчиком, що обертається, техніку попереднього розсічення сфінктера, дронування біліарних протоків під контролем ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС) чи черезшкірну черезпечінкову холангіостомію (ЧЧХС) залежно від ситуації.

Коли необхідна сфінктеротомія, слід враховувати: на відміну від пацієнтів із нормальною анатомією, в яких доступ до ВДС здійснюється зверху, а його розсічення в напрямку на 11 годин, у хворих після резекції шлунка доступ до сосочка відбувається знизу, а сфінктеротомія – в напрямі на 5 годин. Перевагу віддають прямому сфінктеротому, а підіймач треба не підіймати, а опускати.

При ентероанастомозі з жовчними протоками може бути корисним жорсткіший дво- чи трипросвітний катетер [41].

Інші типи катетерів, як-от сфінктеротом, що згинається, Б-II сфінктеротом, S-подібний інвертований сфінктеротом і катетери з кінчиком, що обертається, можуть бути використані, якщо канюляції не досягнуто стандартним катетером [15,24].

У разі безуспішної канюляції ендоскопом із торцевою оптикою Wang et al. [23] запропонували техніку заміни ендоскопа. Згідно з нею, гастроскопом встановлюється катетер, за яким проводять дуоденоскоп.

Можливе застосування техніки рандеву з ЧЧХС, умовою для якої є розширення внутрішньопечінкових протоків унаслідок біліарної гіпертензії, його відсутність викликає суттєві труднощі. Техніку рандеву можна використовувати для навігації при анастомозах за Roux-en-Y. Гідрофільний провідник проводять в антеградному напрямі далі Roux-en-Y-анастомозу, захоплюють щипцями, даючи змогу досягнути сліпого кінця АП із наступною канюляцією [42].

Серед технік біліарного дронування під контролем ЕУС також описана техніка рандеву. Ехо-ендоскоп позиціонують на дні шлунка, під ультразвуковим контролем виконують пункцію розширеної жовчної протоки голкою для тонкогілкової аспірації 19G або 22G. Вико-

нують аспіраційну пробу та холангіограму; антеградно встановлюють провідник, який проводять дистальніше місця обструкції в тонкий кишечник. Далі ехо-ендоскоп забирають, а ендоскоп проводять до анастомозу. Використовуючи петлю або біопсійні щипці, провідник витягують через робочий канал ендоскопа, застосовують стандартні методи встановлення стенту при ЕРХПГ. Загалом техніки ЕУС-біліарного дренивання порівняно з ДАЕ-ЕРХПГ показують вищий рівень клінічного успіху (88,0 % проти 59,1 %), але більшу частоту ускладнень (20 % проти 4 %) [43].

Техніки ЕУС-контрольованого біліарного дренивання рекомендують при невдачі ДАЕ-ЕРХПГ, стриктурах біліопанкреатичного анастомозу, пухлинній біліарній обструкції, великій довжині привідної петлі [43].

Наступний крок після успішної канюляції – втручання на ВДС. Найпоширеніша методика – ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ), але при змінній анатомії складно утримувати сфінктеротом у правильному напрямі, при цьому контролюючи дозоване розсічення сфінктера через обернене розташування ВДС, складнощі з маневраністю ендоскопа та невідповідними інструментами. Застосування S-подібного, Push-type чи сфінктеротома, що обертається, може спростити виконання ЕПСТ. Якщо ЕПСТ занадто ризикозна, доцільно почати з ендоскопічної папілярної балонної дилатації (ЕПБД) для конкрементів діаметром до 8 мм та ендоскопічної папілярної дилатації великим балоном (діаметром 12–18 мм) для великих конкрементів, яка має високий терапевтичний успіх (92,5 %) навіть без ЕПСТ [44]. Крім того, ЕПБД показує нижчий ризик виникнення холециститу та рецидиву холедохолітазу після процедури порівняно з ЕПСТ. Незалежно від діаметра холедоха безпечніше використовувати балон діаметром 10 мм із подовженням часу дилатації (>1 до 5 хв). Використання тільки ЕПБД має нижчий показник повного видалення конкрементів порівняно з тільки ЕПСТ, а застосування балона розміром <10 мм суттєво підвищує ризик виникнення зумовленого процедурою панкреатиту, тому комбінований підхід із дозованою сфінктеротомією, виконаною голковим папілотомом за попередньо встановленим провідником або пластиковим стентом, із наступною ЕПБД і видаленням конкрементів є методом вибору. ЕПБД із попередньою ЕПСТ знижує потребу в механічній літотрипсії та асоційована з меншою кількістю загальних ускладнень порівняно з виконанням тільки ЕПСТ [45–47].

Є пряма кореляція між кількістю та розмірами конкрементів загальної жовчної протоки та ймовірністю успіху їхньої екстракції за одну спробу ЕРХПГ. Так, розмір конкременту понад 12 мм та кількість 2 і більше – основні пацієнт-зумовлені фактори ризику невдачі процедури. Негативний вплив також має наявність у пацієнта анастомозу за Брауном і використання ендоскопа без ковпачка, а застосування ендоскопічної балонної дилатації стандартним чи великим балоном, використання ендоскопічного назобіліарного дренивання й механічної літотрипсії позитивно впливають на успішне видалення конкрементів [48,49].

Іноді конкременти можуть бути занадто великими для екстракції без літотрипсії навіть за умови попередньої ендоскопічної папілярної балонної дилатації ве-

ликим балоном (ЕПВБД), або ЕПВБД технічно складна чи має протипоказання. У таких випадках літоекстракція неможлива без попередньої літотрипсії. Розрізняють ендоскопічну механічну літотрипсію (ЕМЛ), контактну лазерну й електрогідрравлічну літотрипсію під контролем холангіоскопії, екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію (ЕУХЛ). ЕМЛ – метод вибору першої лінії, але у разі вклинених конкрементів, розмірів 3 см і більше або коли відношення діаметра конкремента до діаметра холедоха становить >1,0, захоплення каменя механічним літотриптором часто неможливе. Холангіоскопія здебільшого складна для виконання в пацієнтів із хірургічно зміненою анатомією, тому коли вона невдала, наступна опція – ЕУХЛ. Необхідно враховувати, що ефективність ЕУХЛ відносно нижча, ніж літотрипсії під контролем холангіоскопії чи ЕМЛ за показниками повного видалення конкрементів із загальної жовчної протоки, кількістю необхідних терапевтичних утручань і загальною тривалістю лікування [50–52].

Виконання ЕУХЛ перед ЕРХПГ у пацієнтів із великими чи проблемними конкрементами знижує тривалість процедури, частоту необхідності в ЕМЛ, суттєво підвищує показник успіху повного кліренсу жовчних каменів з холедоха, вдвічі поліпшує результати видалення конкрементів розмірами 30 мм і більше [53].

Якщо ЕУХЛ не ефективна, можливе застосування ЧЧХС, черезшкірної черезпечінкової холангіоскопії з інтрадуктальною літотрипсією або дренивання жовчних протоків під контролем ЕУС. Методики ЕУС-біліарного дренивання порівняно з ЧЧХС мають вищі показники клінічного успіху та рентабельності, а також істотно безпечніші, бо асоційовані з нижчою частотою виникнення постпроцедурних ускладнень і необхідності повторних утручань [54]. Крім наведеної ЕУС-контрольованої техніки рандеву, застосовують техніку антеградного видалення каменів під контролем ЕУС. ЕУС-ендоскопом візуалізують ліву долю печінки, ідентифікують ліву печінкову протоку, обирають протік В2 чи В3 з використанням В-режиму і доплер-режиму. Місцем пункції може бути шлунок чи тонка кишка. 19G чи 22G голку для тонкоголкової біопсії просують під ультразвуковим контролем до цільової протоки. Після підтвердження успішності пункції шляхом виконання аспіраційної проби та холангіографії у протоку вводять провідник, по ньому створену фістулу дилатують бужем чи конічним ЕРХПГ катетером. Після аналізу холангіограми з оцінюванням кількості та розмірів конкрементів провідник просують далі до тонкої кишки крізь ВДС або біліоентеральний анастомоз. Наступний крок – балонна дилатація вихідного отвору холедоха по провіднику, почергове проштовхування конкрементів у тонку кишку за допомогою балона для видалення конкрементів. Для запобігання можливому підтіканню жовчі та збереження фістули для можливих повторних процедур (на розсуд оператора) можливе встановлення 5–6 Fr назобіліарного дренажу або спеціального 8 Fr біліарного пластикового стента, який видаляють після холангіографічного підтвердження відсутності конкрементів. Якщо діагностовано залишкові конкременти, здійснюють повторну процедуру дуоденоскопом. Техніка показує 72 % успіху, що зумовлений неможливістю пункції інтрапечінкових протоків у 21 % пацієнтів [55]. Ще однією можливістю є пероральна

холангіоскопія з інтрадуктальною літотрипсією через попередньо створену під контролем ЕУС ентеробіліарну фістулу. Інша альтернатива – відкрите чи лапароскопічне хірургічне втручання на жовчних протоках, застосування якого обмежене через високу інвазивність [50].

Складність виконання ЕРХПГ при змінній анатомії, особливо якщо АП великої довжини, як-от при шунтувальних операціях шлунка за Roux-en-Y, призвела до розвитку додаткових ендоскопічних і хірургічних методів.

Враховуючи, що довжина, рухомість кишечника до місця ендоскопічного втручання, а також досвід ендоскопіста – основні фактори, що корелюють із частотою загального успіху процедури в пацієнтів зі зміненою анатомією [56], коли використання звичайного анатомічного шляху для виконання ЕРХПГ не можливе, запропоновані ЕРХПГ крізь гастропексію чи гастростомію, яку виконують ендоскопічно під контролем ЕУС або хірургічно, та ЛА-ЕРХПГ.

Хірургічна гастростомія як доступ для ЕРХПГ уперше застосована в 1998 р. Baron & Vickers [57]. Методика передбачає створення прямого спів'язу з вимкненою куксою шлунка через передню черевну стінку. Терапевтичний успіх процедури досягнуто в 97 %, розвиток ускладнень зафіксували у 14,5 % випадків. Тривалий період очікування визрівання гастростоми між хірургічною гастростомією та ЕРХПГ (медіана – 42 дні) не дає можливості застосовувати методику для ургентних випадків, що обмежує її використання – тільки в пацієнтів, котрі потребують планових втручань [58].

ЕРХПГ через гастро-гастростомію під контролем ЕУС – нова методика, яку застосовують в осіб, яким виконали баріатричну операцію з шунтуванням шлунка за Roux-en-Y. Під контролем ехо-ендоскопа обирають найзручнішу позицію в залишковій частині шлунка або у проксимальній еферентній петлі, найближчу до відключеного шлунка. Через голку для тонкогілкової біопсії проводять провідник, по якому після рентгенологічного підтвердження успіху пункції вводять доставковий пристрій внутрішньопросвітненого покритого металевого стента. Після цього здійснюють його дилатацію до 15 мм, надалі виконують ЕРХПГ стандартним дуоденоскопом. Після остаточного клінічного успіху стент може бути видалений із закриттям фістули ендоскопічно за допомогою Over-the-score кліпування чи зшивальної системи OverStitch. Методика має 100 % клінічний успіх (частота ускладнень – 6,7 %). Незважаючи на ці результати, ЕУС-контрольована ЕРХПГ через гастро-гастростомію залишається складною процедурою, що потребує високої компетентності в інтервенційній ЕУС та ЕРХПГ. Зміщення стента – одне з найбільш небажаних ускладнень, що лімітують процедуру, може спричинити перфорацію та перитоніт, якщо відбувається до формування фістули. Ще один потенційний небажаний ефект пов'язаний із відновленням нормального пасажу їжі через ШКТ протягом у середньому 26 днів і потенційним набором ваги пацієнтами [59].

Іншою запропованою технікою є ЕУС-контрольована гастропексія для трансгастральної ЕРХПГ. Під контролем ЕУС у відключену куксу шлунка з боку залишкового шлунка через голку для тонкогілкової біопсії просують провідник і здійснюють інсуфляцію 400 мл повітря. Після рентгенологічного підтвердження правильності позиції

провідника під контролем ультразвуку через передню черевну стінку виконують пункцію роздутого шлунка, в який просують 2 провідники. По одному провіднику вводять балон, який роздувається, за його допомогою шлунок щільно притискають зсередини до передньої черевної стінки. Через другий провідник вводять тонкий ендоскоп, який використовують для асистування під час гастропексії. Після гастропексії встановлюють троакар діаметром 15 мм, через який виконують ЕРХПГ. Методика має високий рівень клінічного успіху (90 %), її можна застосовувати в ургентних ситуаціях, бо передбачає одну безперервну процедуру [60,61].

Лапароскопічно асистована ЕРХПГ має на меті лапароскопічне створення гастростоми з великою кривиною кукси відключеного шлунка, через яку встановлюють 15–18 мм порт, ЕРХПГ виконують звичайним дуоденоскопом [62].

ЛА-ЕРХПГ не потребує очікування для визрівання гастростоми, її можна виконувати в ургентних ситуаціях. Методика корисна у випадках із дуже довгою АП (більше ніж 150 см), є операцією вибору, коли необхідна симультанна холецистектомія. Клінічний успіх з'являється таким у пацієнтів із незміненою анатомією ШКТ – 97,9 % терапевтичного успіху при частоті небажаних явищ 19,0 %, 11,0 % із них пов'язані з лапароскопією [10,33]. Втім Koggel et al. [63] вказують на численні труднощі під час процедури: планування процедури утруднене через одночасне залучення великої кількості різних спеціалістів; ЛА-ЕРХПГ складніша за звичайну ЕРХПГ через положення пацієнта на спині, що впливає на рентгенокопічні зображення та орієнтацію ендоскопа щодо ВДС; утрата вуглекислого газу через троакар набагато більша, і це не дає змоги повністю розправити складки ДПК. Крім того, доступ через троакар зумовлює більшу дистанцію між кінчиком ендоскопа й сосочком, ускладнюючи канюляцію. Це компенсується встановленням троакара якомога далі в ліве підребер'я, але післяопераційні спайки здебільшого заважають цьому.

## Висновки

1. ЕРХПГ у пацієнтів із хірургічно зміненою анатомією – складна процедура, показники успіху якої корелюють передусім із наявністю досвіду, технічних навичок ендоскопіста.

2. Усвідомлення спеціалістом типу хірургії та знання щодо довжини аферентної петлі впливають на вибір оптимального ендоскопа та доступу до місця втручання. Так, для типів хірургічної реконструкції з короткою АП оптимальними є звичайні ендоскопи, одно- або двобалонний ентероскопи (за наявності сумісних ендоскопічних інструментів) або їхні короткі версії; при довгій АП (понад 50 см) рекомендоване застосування ентероскопів, ЕУС-ЕРХПГ чи ЛА-ЕРХПГ; при довжині АП понад за 150 см і за необхідності виконання симультанної холецистектомії методом вибору є ЛА-ЕРХПГ.

3. Використання спеціальних прийомів і технік суттєво спрощує виконання процедури на кожному з її етапів.

**Перспективи подальших досліджень.** Втручання, що здійснюють під контролем ендоскопічної ультрасонографії, набувають все більшого поширення, і лапароскопічно асистована ЕРХПГ також є перспек-

тивною методикою з хорошими результатами, але спостереження показують тенденцію до виявлення раніше непомічених небажаних явищ, тому необхідно продовжити дослідження з цієї теми.

Нині немає консенсусу щодо застосування уніфікованих методик на всіх етапах ЕРХПГ у пацієнтів зі зміненою анатомією, тому ця проблема залишається актуальною.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.07.2021

### Відомості про авторів:

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8502-0769](https://orcid.org/0000-0002-8502-0769)

Стешенко А. О., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0626-2533](https://orcid.org/0000-0002-0626-2533)

Ткачов В. С., старший лаборант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5583-4921](https://orcid.org/0000-0002-5583-4921)

Софілканіч М. М., канд. мед. наук, асистент каф. амбулаторної, гнійно-септичної хірургії та ультразвукової діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-8936-2619](https://orcid.org/0000-0002-8936-2619)

### Information about authors:

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Steshenko A. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachov V. S., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sofilkanych M. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Ambulatory, Purulent-Septic Surgery and Ultrasound Diagnostics, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", Ukraine.

### Сведения об авторах:

Клименко А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Стешенко А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткачев В. С., старший лаборант каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Софилканич М. М., канд. мед. наук, ассистент каф. амбулаторной, гнойно-септической хирургии и ультразвуковой диагностики, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

### Список літератури

- [1] Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasonography Versus the Gold Standard Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Detecting Common Bile Duct Stones / M. Anwer et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 12. P. e12162. <https://doi.org/10.7759/cureus.12162>
- [2] Trend and Predictors of the Utilization of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Pancreatitis Hospitalizations / A. Sharma et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 11. P. e11420. <https://doi.org/10.7759/cureus.11420>
- [3] Endoscopic ultrasound-guided vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis / F. P. Logiudice et al. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2019. Vol. 11. Issue 4. P. 281-291. <https://doi.org/10.4253/wjge.v11.i4.281>
- [4] ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / J. M. Dumonceau et al. *Endoscopy*. 2020. Vol. 52. Issue 2. P. 127-149. <https://doi.org/10.1055/a-1075-4080>
- [5] Canakis A., Baron T. H. Relief of biliary obstruction: choosing between endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *BMJ Open Gastroenterology*. 2020. Vol. 7. Issue 1. P. e000428. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000428>
- [6] Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in critically ill patients is safe and effective when performed in the endoscopy suite / D. A. Farina, S. Komanduri, A. A. Adam, R. N. Keswani. *Endoscopy International Open*. 2020. Vol. 8. Issue 9. P. E1165-E1172. <https://doi.org/10.1055/a-1194-4049>
- [7] Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy: A systematic review and meta-analysis / M. Azab et al. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25. Issue 6. P. 341-354. [https://doi.org/10.4103/sjg\\_SJG\\_92\\_19](https://doi.org/10.4103/sjg_SJG_92_19)
- [8] Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients: Difficult cannulation and adverse events / F. Tabak et al. *World Journal of Clinical Cases*. 2020. Vol. 8. Issue 14. P. 2988-2999. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i14.2988>
- [9] Unavailability of Endoscopic Retrograde Cholangiography Adversely Impacts Hospital Outcomes of Acute Biliary Pancreatitis: A National Survey and Propensity-Matched Analysis / A. Malli et al. *Pancreas*. 2020. Vol. 49. Issue 1. P. 39-45. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001435>
- [10] Multicenter evaluation of the clinical utility of laparoscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass / A. M. Abbas et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018. Vol. 87. Issue 4. P. 1031-1039. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.044>
- [11] Sáfrány L. Endoscopy and Retrograde Cholangio-Pancreatography after Billroth II Operation. *Endoscopy*. 1972. Vol. 4. Issue 4. P. 198-202. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098188>
- [12] Park T. Y., Song T. J. Recent advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II gastrectomy patients: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25. Issue 24. P. 3091-3107. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i24.3091>
- [13] Mosca S. How can we reduce complication rates and enhance success rates in Billroth II patients during endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Endoscopy*. 2000. Vol. 32. Issue 7. P. 589-590.
- [14] Feitoza A. B., Baron T. H. Endoscopy and ERCP in the setting of previous upper GI tract surgery. Part I: reconstruction without alteration of pancreaticobiliary anatomy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001. Vol. 54. Issue 6. P. 743-749. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.120169>
- [15] Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy / C. Kruttsri et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25. Issue 26. P. 3313-3333. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i26.3313>
- [16] Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II gastrectomy patients: Outcomes and potential factors affecting technical failure / J. S. Li et al. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25. Issue 6. P. 355-361. [https://doi.org/10.4103/sjg\\_SJG\\_118\\_19](https://doi.org/10.4103/sjg_SJG_118_19)
- [17] ERCP for patients who have undergone Billroth II gastroenterostomy and Braun anastomosis / W. G. Wu et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. Issue 2. P. 607-610. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.607>
- [18] Feitoza A. B., Baron T. H. Endoscopy and ERCP in the setting of previous upper GI tract surgery. Part II: postsurgical anatomy with alteration of the pancreaticobiliary tree. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002. Vol. 55. Issue 1. P. 75-79. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.120385>
- [19] Laparoscopy-assisted versus balloon enteroscopy-assisted ERCP in bariatric post-Roux-en-Y gastric bypass patients / M. A. Schreiner et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012. Vol. 75. Issue 4. P. 748-756. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.11.019>
- [20] Forbes A., Cotton P. B. ERCP and sphincterotomy after Billroth II gastrectomy. *Gut*. 1984. Vol. 25. Issue 9. P. 971-974. <https://doi.org/10.1136/gut.25.9.971>
- [21] Osnes M., Rosseland A. R., Aabakken L. Endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic papillotomy in patients with a previous Billroth-II resection. *Gut*. 1986. Vol. 27. Issue 10. P. 1193-1198. <https://doi.org/10.1136/gut.27.10.1193>
- [22] Forward-viewing endoscope for ERCP in patients with Billroth II gastrectomy: a systematic review and meta-analysis / T. Y. Park et al. *Surgical Endoscopy*. 2018. Vol. 32. Issue 11. P. 4598-4613. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6213-1>
- [23] Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy: One single center's experience / F.

- Wang et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 52. P. e5743. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005743>
- [24] ERCP in patients with prior Billroth II gastrectomy: report of 30 years' experience / V. Bove et al. *Endoscopy*. 2015. Vol. 47. Issue 7. P. 611-616. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391567>
- [25] Which scope is appropriate for endoscopic retrograde cholangiopancreatography after Billroth II reconstruction: An esophagogastroduodenoscopy or a colonoscope? / M. Sugimoto et al. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2020. Vol. 12. Issue 8. P. 220-230. <https://doi.org/10.4253/wjge.v12.i8.220>
- [26] ERCP in Post-Billroth II Gastrectomy Patients: Emphasis on Technique / L. F. Lin et al. *American Journal of Gastroenterology*. 1999. Vol. 94. Issue 1. P. 144-148. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00785.x>
- [27] Schneider M., Höllrich J., Beyna T. Device-assisted enteroscopy: A review of available techniques and upcoming new technologies. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25. Issue 27. P. 3538-3545. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i27.3538>
- [28] Katanuma A., Isayama H. Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy in Japan: questionnaire survey and important discussion points at Endoscopic Forum Japan 2013. *Digestive Endoscopy*. 2014. Vol. 26 Issue S2. P. 109-115. <https://doi.org/10.1111/den.12247>
- [29] A multicenter, U.S. experience of single-balloon, double-balloon, and rotational overtube-assisted enteroscopy ERCP in patients with surgically altered pancreaticobiliary anatomy (with video) / R. J. Shah et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013. Vol. 77. Issue 4. P. 593-600. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.10.015>
- [30] ERCP with the overtube-assisted enteroscopy technique: a systematic review / M. Skinner et al. *Endoscopy*. 2014. Vol. 46. Issue 7. P. 560-572. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365698>
- [31] Spiral enteroscopy-assisted ERCP in bariatric-length Roux-en-Y anatomy: a large single-center series and review of the literature (with video) / M. F. Ali et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018. Vol. 87. Issue 5. P. 1241-1247. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.12.024>
- [32] Rotational assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with reconstructive gastrointestinal surgical anatomy / M. E. Zouhairi et al. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015. Vol. 7. Issue 3. P. 278-282. <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i3.278>
- [33] Systematic review and meta-analysis of single-balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with surgically altered GI anatomy / S. Inamdar et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015. Vol. 82. Issue 1. P. 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.02.013>
- [34] Laparoscopy-assisted versus enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis / F. Ayoub et al. *Endoscopy International Open*. 2020. Vol. 8. Issue 3. P. E423-E436. <https://doi.org/10.1055/a-1070-9132>
- [35] Diagnostic and Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangiography Using a Short-Type Double-Balloon Endoscope in Patients With Altered Gastrointestinal Anatomy: A Multicenter Prospective Study in Japan / M. Shimatani et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 111. Issue 12. P. 1750-1758. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.420>
- [36] The utility of a multibending endoscope for selective cannulation during ERCP in patients with a Billroth II gastrectomy (with video) / H. C. Koo et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009. Vol. 69. Issue 4. P. 931-934. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.10.053>
- [37] Intraluminal injection of indigo carmine facilitates identification of the afferent limb during double-balloon ERCP / T. Yano et al. *Endoscopy*. 2012. Vol. 44. Suppl. 2. P. E340-E341. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309865>
- [38] Lo S. Tips and tricks for device-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *World Endoscopy Organization*. 29 March 2019. <https://www.worldendo.org/2019/03/29/tips-and-tricks-for-device-assisted-endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography-ercp/>
- [39] Balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastrectomy and intact papillae (with videos) / K. Ishii et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016. Vol. 83. Issue 2. P. 377-386.E6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.06.020>
- [40] Endoscopic bile duct and/or pancreatic duct cannulation technique for patients with surgically altered gastrointestinal anatomy / Y. Okabe et al. *Digestive Endoscopy*. 2014. Vol. 26. Issue S2. P. 122-126. <https://doi.org/10.1111/den.12274>
- [41] Sphincterotomy by triple lumen needle knife using guide wire in patients with Billroth II gastrectomy / S. B. Park et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 19. Issue 48. P. 9405-9409. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9405>
- [42] Innovations and techniques for balloon-enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered gastrointestinal / H. Yamauchi et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21. Issue 21. P. 6460-6469. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6460>
- [43] EUS-guided biliary drainage or enteroscopy-assisted ERCP in patients with surgical anatomy and biliary obstruction: an international comparative study / M. A. Khshab et al. *Endoscopy International Open*. 2016. Vol. 4. Issue 12. P. E1322-E1327. <https://doi.org/10.1055/s-0042-110790>
- [44] Endoscopic Papillary Large Balloon Dilatation Alone Is Safe and Effective for the Treatment of Difficult Choledocholithiasis in Cases of Billroth II Gastrectomy: A Single Center Experience / H. W. Jang et al. *Digestive Diseases and Sciences*. 2013. Vol. 58. Issue 6. P. 1737-1743. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2580-6>
- [45] Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) / E. Williams et al. *Gut*. 2017. Vol. 66. Issue 5. P. 765-782. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312317>
- [46] A cumulative meta-analysis of endoscopic papillary balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of common bile duct stones / A. Tringali et al. *Endoscopy*. 2019. Vol. 51. Issue 6. P. 548-559. <https://doi.org/10.1055/a-0818-3638>
- [47] International consensus guidelines for endoscopic papillary large-balloon dilation / T. H. Kim et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016. Vol. 83. Issue 1. P. 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.06.016>
- [48] Predictive factors for extraction of common bile duct stones during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II anatomy patients / J. S. Li et al. *Surgical Endoscopy*. 2020. Vol. 34. Issue 6. P. 2454-2459. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07039-8>
- [49] Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline / P. A. Testoni et al. *Endoscopy*. 2016. Vol. 48. Issue 7. P. 657-683. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108641>
- [50] Endoscopic management of bile duct stones in patients with surgically altered anatomy / Y. Nakai et al. *Digestive Endoscopy*. 2018. Vol. 30. Issue S1. P. 67-74. <https://doi.org/10.1111/den.13022>
- [51] How to predict the outcome of endoscopic mechanical lithotripsy in patients with difficult bile duct stones? / S. H. Lee et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007. Vol. 42. Issue 8. P. 1006-1010. <https://doi.org/10.1080/00365520701204253>
- [52] Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones / H. Neuhaus et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1998. Vol. 47. Issue 5. P. 327-334. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70214-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70214-7)
- [53] Outcome of a session of extracorporeal shock wave lithotripsy before endoscopic retrograde cholangiopancreatography for problematic and large common bile duct stones / T. Tao et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 23. Issue 27. P. 4950-4957. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4950>
- [54] Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis / R. Z. Sharaiha et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017. Vol. 85. Issue 5. P. 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.12.023>
- [55] Endoscopic ultrasound-guided antegrade treatment of bile duct stone in patients with surgically altered anatomy: a multicenter retrospective cohort study / T. Iwashita et al. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016. Vol. 23. Issue 4. P. 227-233. <https://doi.org/10.1002/jhbp.329>
- [56] Gómez V., Petersen B. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Surgically Altered Anatomy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America*. 2015. Vol. 25. Issue 4. P. 631-656. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2015.06.001>
- [57] Baron T. H., Vickers S. M. Surgical gastrotomy placement as access for diagnostic and therapeutic ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1998. Vol. 48. Issue 6. P. 640-641. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70052-5](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70052-5)
- [58] ERCP via gastrotomy vs. double balloon enteroscopy in patients with prior bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery / E. K. Choi et al. *Surgical Endoscopy*. 2013. Vol. 27. Issue 8. P. 2894-2899. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2850-6>
- [59] An international, multicenter, comparative trial of EUS-guided gastrogastrostomy-assisted ERCP versus enteroscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass anatomy / M. Bukhari et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018. Vol. 88. Issue 3. P. 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2356>
- [60] Endoscopic sutured gastropexy: a novel technique for performing a secure gastrotomy (with videos) / R. Attam et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014. Vol. 79. Issue 6. P. 1011-1014. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.014>
- [61] EUS-guided sutured gastropexy for transgastric ERCP (ESTER) in patients with Roux-en-Y gastric bypass: a novel, single-session, minimally invasive approach / R. Attam et al. *Endoscopy*. 2015. Vol. 47. Issue 7. P. 646-649. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391124>
- [62] Laparoscopy-assisted transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography in bariatric Roux-en-Y gastric bypass patients / C. Snauwaert et al. *Endoscopy International Open*. 2015. Vol. 3. Issue 5. P. E458-E463. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392108>



- [63] Efficacy and Safety of 100 Laparoscopy-Assisted Transgastric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedures in Patients with Roux-en-Y Gastric Bypass / L. Koggel et al. *Obesity Surgery*. 2021. Vol. 31. Issue 3. P. 987-993. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04946-x>

## References

- [1] Anwer, M., Asghar, M. S., Rahman, S., Kadir, S., Yasmin, F., Mohsin, D., Jawed, R., Memon, G. M., Rasheed, U., & Hassan, M. (2020). Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasonography Versus the Gold Standard Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Detecting Common Bile Duct Stones. *Cureus*, 12(12), Article e12162. <https://doi.org/10.7759/cureus.12162>
- [2] Sharma, A., Rakholiya, J. H., Madapu, A., Sharma, S., & Jha, A. (2020). Trend and Predictors of the Utilization of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Pancreatitis Hospitalizations. *Cureus*, 12(11), Article e11420. <https://doi.org/10.7759/cureus.11420>
- [3] Logiudice, F. P., Bernardo, W. M., Galetti, F., Sagae, V. M., Matsubayashi, C. O., Madruga Neto, A. C., Brunaldi, V. O., de Moura, D., Franzini, T., Cheng, S., Matuguma, S. E., & de Moura, E. (2019). Endoscopic ultrasound-guided vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 11(4), 281-291. <https://doi.org/10.4253/wjge.v11.i4.281>
- [4] Dumonceau, J. M., Kapral, C., Aabakken, L., Papanikolaou, I. S., Tringali, A., Vanbiervliet, G., Beyna, T., Dinis-Ribeiro, M., Hritz, I., Mariani, A., Paspatis, G., Radaelli, F., Lakhtakia, S., Veitch, A. M., & van Hoof, J. E. (2020). ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 52(2), 127-149. <https://doi.org/10.1055/a-1075-4080>
- [5] Canakis, A., & Baron, T. H. (2020). Relief of biliary obstruction: choosing between endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(1), Article e000428. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000428>
- [6] Farina, D. A., Komanduri, S., Adam, A. A., & Keswani, R. N. (2020). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in critically ill patients is safe and effective when performed in the endoscopy suite. *Endoscopy International Open*, 8(9), E1165-E1172. <https://doi.org/10.1055/a-1194-4049>
- [7] Azab, M., Bharadwaj, S., Jayaraj, M., Hong, A. S., Solaimani, P., Mubder, M., Yeom, H., Yoo, J. W., & Volk, M. L. (2019). Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 25(6), 341-354. [https://doi.org/10.4103/sjg.SJG\\_92\\_19](https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_92_19)
- [8] Tabak, F., Wang, H. S., Li, Q. P., Ge, X. X., Wang, F., Ji, G. Z., & Miao, L. (2020). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients: Difficult cannulation and adverse events. *World Journal of Clinical Cases*, 8(14), 2988-2999. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i14.2988>
- [9] Malli, A., Durkin, C., Groce, J. R., Hinton, A., Conwell, D. L., & Krishna, S. G. (2020). Unavailability of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Adversely Impacts Hospital Outcomes of Acute Biliary Pancreatitis: A National Survey and Propensity-Matched Analysis. *Pancreas*, 49(1), 39-45. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001435>
- [10] Abbas, A. M., Strong, A. T., Diehl, D. L., Brauer, B. C., Lee, I. H., Burbridge, R., Zivny, J., Higa, J. T., Falcão, M., El Hajj, I. I., Tarnasky, P., Enestvedt, B. K., Ende, A. R., Thaker, A. M., Pawa, R., Jamidar, P., Sampath, K., de Moura, E., Kwon, R. S., Suarez, A. L., ... LA-ERCP Research Group. (2018). Multicenter evaluation of the clinical utility of laparoscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass. *Gastrointestinal Endoscopy*, 87(4), 1031-1039. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.044>
- [11] Sáfrány, L. (1972). Endoscopy and Retrograde Cholangio-Pancreatography after Billroth II Operation. *Endoscopy*, 4(4), 198-202. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098188>
- [12] Park, T. Y., & Song, T. J. (2019). Recent advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II gastrectomy patients: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 25(24), 3091-3107. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i24.3091>
- [13] Mosca, S. (2000). How can we reduce complication rates and enhance success rates in Billroth II patients during endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Endoscopy*, 32(7), 589-590.
- [14] Feitoza, A. B., & Baron, T. H. (2001). Endoscopy and ERCP in the setting of previous upper GI tract surgery. Part I: reconstruction without alteration of pancreaticobiliary anatomy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 54(6), 743-749. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.120169>
- [15] Krutski, C., Kida, M., Yamauchi, H., Iwai, T., Imaizumi, H., & Koizumi, W. (2019). Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy. *World Journal of Gastroenterology*, 25(26), 3313-3333. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i26.3313>
- [16] Li, J. S., Zou, D. W., Jin, Z. D., Chen, J., Shi, X. G., Li, Z. S., & Liu, F. (2019). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II gastrectomy patients: Outcomes and potential factors affecting technical failure. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 25(6), 355-361. [https://doi.org/10.4103/sjg.SJG\\_118\\_19](https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_118_19)
- [17] Wu, W. G., Gu, J., Zhang, W. J., Zhao, M. N., Zhuang, M., Tao, Y. J., Liu, Y. B., & Wang, X. F. (2014). ERCP for patients who have undergone Billroth II gastroenterostomy and Braun anastomosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(2), 607-610. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.607>
- [18] Feitoza, A. B., & Baron, T. H. (2002). Endoscopy and ERCP in the setting of previous upper GI tract surgery. Part II: postsurgical anatomy with alteration of the pancreaticobiliary tree. *Gastrointestinal Endoscopy*, 55(1), 75-79. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.120385>
- [19] Schreiner, M. A., Chang, L., Gluck, M., Irani, S., Gan, S. I., Brandabur, J. J., Thirly, R., Moonka, R., Kozarek, R. A., & Ross, A. S. (2012). Laparoscopy-assisted versus balloon enteroscopy-assisted ERCP in bariatric post-Roux-en-Y gastric bypass patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, 75(4), 748-756. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.11.019>
- [20] Forbes, A., & Cotton, P. B. (1984). ERCP and sphincterotomy after Billroth II gastrectomy. *Gut*, 25(9), 971-974. <https://doi.org/10.1136/gut.25.9.971>
- [21] Osnes, M., Rosseland, A. R., & Aabakken, L. (1986). Endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic papillotomy in patients with a previous Billroth-II resection. *Gut*, 27(10), 1193-1198. <https://doi.org/10.1136/gut.27.10.1193>
- [22] Park, T. Y., Bang, C. S., Choi, S. H., Yang, Y. J., Shin, S. P., Suk, K. T., Baik, G. H., Kim, D. J., & Yoon, J. H. (2018). Forward-viewing endoscope for ERCP in patients with Billroth II gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*, 32(11), 4598-4613. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6213-1>
- [23] Wang, F., Xu, B., Li, Q., Zhang, X., Jiang, G., Ge, X., Nie, J., Zhang, X., Wu, P., Ji, J., & Miao, L. (2016). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy: One single center's experience. *Medicine*, 95(52), Article e5743. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005743>
- [24] Bove, V., Tringali, A., Familiari, P., Gigante, G., Boškoski, I., Perri, V., Mutignani, M., & Costamagna, G. (2015). ERCP in patients with prior Billroth II gastrectomy: report of 30 years' experience. *Endoscopy*, 47(7), 611-616. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391567>
- [25] Sugimoto, M., Takagi, T., Suzuki, R., Konno, N., Asama, H., Sato, Y., Irie, H., Watanabe, K., Nakamura, J., Kikuchi, H., Takasumi, M., Hashimoto, M., Kato, T., Hikichi, T., & Ohira, H. (2020). Which scope is appropriate for endoscopic retrograde cholangiopancreatography after Billroth II reconstruction: An esophagogastroduodenoscopy or a colonoscope? *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 12(8), 220-230. <https://doi.org/10.4253/wjge.v12.i8.220>
- [26] Lin, L. F., Siau, C. P., Ho, K. S., & Tung, J. C. (1999). ERCP in Post-Billroth II Gastrectomy Patients: Emphasis on Technique. *American Journal of Gastroenterology*, 94(1), 144-148. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00785.x>
- [27] Schneider, M., Höllerich, J., & Beyna, T. (2019). Device-assisted enteroscopy: A review of available techniques and upcoming new technologies. *World Journal of Gastroenterology*, 25(27), 3538-3545. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i27.3538>
- [28] Katanuma, A., & Isayama, H. (2014). Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy in Japan: questionnaire survey and important discussion points at Endoscopic Forum Japan 2013. *Digestive Endoscopy*, 26(S2), 109-115. <https://doi.org/10.1111/den.12247>
- [29] Shah, R. J., Smolkin, M., Yen, R., Ross, A., Kozarek, R. A., Howell, D. A., Bakis, G., Jonnalagadda, S. S., Al-Lehibi, A. A., Hardy, A., Morgan, D. R., Sethi, A., Stevens, P. D., Akerman, P. A., Thakkar, S. J., & Brauer, B. C. (2013). A multicenter, U.S. experience of single-balloon, double-balloon, and rotational overtube-assisted enteroscopy ERCP in patients with surgically altered pancreaticobiliary anatomy (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*, 77(4), 593-600. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.10.015>
- [30] Skinner, M., Popa, D., Neumann, H., Wilcox, C. M., & Mönkemüller, K. (2014). ERCP with the overtube-assisted enteroscopy technique: a systematic review. *Endoscopy*, 46(7), 560-572. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365698>
- [31] Ali, M. F., Modayil, R., Gurram, K. C., Brathwaite, C., Friedel, D., & Stavropoulos, S. N. (2018). Spiral enteroscopy-assisted ERCP in bariatric-length Roux-en-Y anatomy: a large single-center series and review of the literature (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*, 87(5), 1241-1247. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.12.024>
- [32] Zouhairi, M. E., Watson, J. B., Desai, S. V., Swartz, D. K., Castillo-Roth, A., Haque, M., Jowell, P. S., Branch, M. S., & Burbridge, R. A. (2015). Rotational assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with reconstructive gastrointestinal surgical anatomy. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 7(3), 278-282. <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i3.278>

- [33] Inamdar, S., Slattery, E., Sejal, D. V., Miller, L. S., Pleskow, D. K., Berzin, T. M., & Trindade, A. J. (2015). Systematic review and meta-analysis of single-balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with surgically altered GI anatomy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 82(1), 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.02.013>
- [34] Ayoub, F., Brar, T. S., Banerjee, D., Abbas, A. M., Wang, Y., Yang, D., & Draganov, P. V. (2020). Laparoscopy-assisted versus enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Endoscopy International Open*, 8(3), E423-E436. <https://doi.org/10.1055/a-1070-9132>
- [35] Shimatani, M., Hatanaka, H., Kogure, H., Tsutsumi, K., Kawashima, H., Hanada, K., Matsuda, T., Fujita, T., Takaoka, M., Yano, T., Yamada, A., Kato, H., Okazaki, K., Yamamoto, H., Ishikawa, H., Sugano, K., & Japanese DB-ERC Study Group. (2016). Diagnostic and Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangiography Using a Short-Type Double-Balloon Endoscope in Patients With Altered Gastrointestinal Anatomy: A Multicenter Prospective Study in Japan. *American Journal of Gastroenterology*, 111(12), 1750-1758. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.420>
- [36] Koo, H. C., Moon, J. H., Choi, H. J., Ko, B. M., Hong, S. J., Cheon, Y. K., Cho, Y. D., Lee, J. S., Lee, M. S., & Shim, C. S. (2009). The utility of a multibending endoscope for selective cannulation during ERCP in patients with a Billroth II gastrectomy (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(4), 931-934. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.10.053>
- [37] Yano, T., Hatanaka, H., Yamamoto, H., Nakazawa, K., Nishimura, N., Wada, S., Tamada, K., & Sugano, K. (2012). Intraluminal injection of indigo carmine facilitates identification of the afferent limb during double-balloon ERCP. *Endoscopy*, 44(Suppl. 2), E340-E341. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309865>
- [38] Lo, S. (2019, March 29). *Tips and tricks for device-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)*. World Endoscopy Organization. <https://www.worldendo.org/2019/03/29/tips-and-tricks-for-device-assisted-endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography-ercp/>
- [39] Ishii, K., Itoi, T., Tonozuka, R., Itokawa, F., Sofuni, A., Tsuchiya, T., Tsuji, S., Ikeuchi, N., Kamada, K., Umeda, J., Tanaka, R., Honjo, M., Mukai, S., Fujita, M., Moriyasu, F., Baron, T. H., & Gotoda, T. (2016). Balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastrectomy and intact papillae (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, 83(2), 377-386.E6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.06.020>
- [40] Okabe, Y., Ishida, Y., Kuraoka, K., Ushijima, T., & Tsuruta, O. (2014). Endoscopic bile duct and/or pancreatic duct cannulation technique for patients with surgically altered gastrointestinal anatomy. *Digestive Endoscopy*, 26(S2), 122-126. <https://doi.org/10.1111/den.12274>
- [41] Park, S. B., Kim, H. W., Kang, D. H., Choi, C. W., Yoon, K. T., Cho, M., & Song, B. J. (2013). Sphincterotomy by triple lumen needle knife using guide wire in patients with Billroth II gastrectomy. *World Journal of Gastroenterology*, 19(48), 9405-9409. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9405>
- [42] Yamauchi, H., Kida, M., Imaizumi, H., Okuwaki, K., Miyazawa, S., Iwai, T., & Koizumi, W. (2015). Innovations and techniques for balloon-enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with altered gastrointestinal anatomy. *World Journal of Gastroenterology*, 21(21), 6460-6469. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6460>
- [43] Khashab, M. A., El Zein, M. H., Sharzei, K., Marson, F. P., Haluszka, O., Small, A. J., Nakai, Y., Park, D. H., Kunda, R., Teoh, A. Y., Peñas, I., Perez-Miranda, M., Kumbhari, V., Van der Merwe, S., Artifon, E. L., & Ross, A. S. (2016). EUS-guided biliary drainage or enteroscopy-assisted ERCP in patients with surgical anatomy and biliary obstruction: an international comparative study. *Endoscopy International Open*, 4(12), E1322-E1327. <https://doi.org/10.1055/s-0042-110790>
- [44] Jang, H. W., Lee, K. J., Jung, M. J., Jung, J. W., Park, J. Y., Park, S. W., Song, S. Y., Chung, J. B., & Bang, S. (2013). Endoscopic Papillary Large Balloon Dilatation Alone Is Safe and Effective for the Treatment of Difficult Choledocholithiasis in Cases of Billroth II Gastrectomy: A Single Center Experience. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(6), 1737-1743. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2580-6>
- [45] Williams, E., Beckingham, I., El Sayed, G., Gurusamy, K., Sturgess, R., Webster, G., & Young, T. (2017). Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDs). *Gut*, 66(5), 765-782. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312317>
- [46] Tringali, A., Rota, M., Rossi, M., Hassan, C., Adler, D. G., & Mutignani, M. (2019). A cumulative meta-analysis of endoscopic papillary balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of common bile duct stones. *Endoscopy*, 51(6), 548-559. <https://doi.org/10.1055/a-0818-3638>
- [47] Kim, T. H., Kim, J. H., Seo, D. W., Lee, D. K., Reddy, N. D., Rerknimitr, R., Ratanachu-Ek, T., Khor, C. J., Itoi, T., Yasuda, I., Isayama, H., Lau, J. Y., Wang, H. P., Chan, H. H., Hu, B., Kozarek, R. A., & Baron, T. H. (2016). International consensus guidelines for endoscopic papillary large-balloon dilation. *Gastrointestinal Endoscopy*, 83(1), 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.06.016>
- [48] Li, J. S., Zou, D. W., Jin, Z. D., Shi, X. G., Chen, J., Li, Z. S., & Liu, F. (2020). Predictive factors for extraction of common bile duct stones during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Billroth II anatomy patients. *Surgical Endoscopy*, 34(6), 2454-2459. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07039-8>
- [49] Testoni, P. A., Mariani, A., Aabakken, L., Arvanitakis, M., Bories, E., Costamagna, G., Devière, J., Dinis-Ribeiro, M., Dumonceau, J. M., Giovannini, M., Gyokeres, T., Hafner, M., Haltunen, J., Hassan, C., Lopes, L., Papanikolaou, I. S., Tham, T. C., Tringali, A., van Hooft, J., & Williams, E. J. (2016). Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*, 48(7), 657-683. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108641>
- [50] Nakai, Y., Kogure, H., Yamada, A., Isayama, H., & Koike, K. (2018). Endoscopic management of bile duct stones in patients with surgically altered anatomy. *Digestive Endoscopy*, 30(S1), 67-74. <https://doi.org/10.1111/den.13022>
- [51] Lee, S. H., Park, J. K., Yoon, W. J., Lee, J. K., Ryu, J. K., Kim, Y. T., & Yoon, Y. B. (2007). How to predict the outcome of endoscopic mechanical lithotripsy in patients with difficult bile duct stones? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42(8), 1006-1010. <https://doi.org/10.1080/00365520701204253>
- [52] Neuhaus, H., Zillinger, C., Born, P., Ott, R., Allescher, H., Rösch, T., & Classen, M. (1998). Randomized study of intracorporeal laser lithotripsy versus extracorporeal shock-wave lithotripsy for difficult bile duct stones. *Gastrointestinal Endoscopy*, 47(5), 327-334. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70214-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70214-7)
- [53] Tao, T., Zhang, M., Zhang, Q. J., Li, L., Li, T., Zhu, X., Li, M. D., Li, G. H., & Sun, S. X. (2017). Outcome of a session of extracorporeal shock wave lithotripsy before endoscopic retrograde cholangiopancreatography for problematic and large common bile duct stones. *World Journal of Gastroenterology*, 23(27), 4950-4957. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4950>
- [54] Sharaiha, R. Z., Khan, M. A., Kamal, F., Tyberg, A., Tombazzi, C. R., Ali, B., Tombazzi, C., & Kahaleh, M. (2017). Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 85(5), 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.12.023>
- [55] Iwashita, T., Nakai, Y., Hara, K., Isayama, H., Itoi, T., & Park, D. H. (2016). Endoscopic ultrasound-guided antegrade treatment of bile duct stone in patients with surgically altered anatomy: a multicenter retrospective cohort study. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 23(4), 227-233. <https://doi.org/10.1002/jhbp.329>
- [56] Gómez, V., & Petersen, B. (2015). Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Surgically Altered Anatomy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America*, 25(4), 631-656. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2015.06.001>
- [57] Baron, T. H., & Vickers, S. M. (1998). Surgical gastrostomy placement as access for diagnostic and therapeutic ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*, 48(6), 640-641. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70052-5](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70052-5)
- [58] Choi, E. K., Chiorean, M. V., Coté, G. A., El Hajji, I. I., Ballard, D., Fogel, E. L., Watkins, J. L., McHenry, L., Sherman, S., & Lehman, G. A. (2013). ERCP via gastrostomy vs. double balloon enteroscopy in patients with prior bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgical Endoscopy*, 27(8), 2894-2899. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2850-6>
- [59] Bukhari, M., Kowalski, T., Nieto, J., Kunda, R., Ahuja, N. K., Irani, S., Shah, A., Loren, D., Brewer, O., Sanaei, O., Chen, Y. I., Ngamruengphong, S., Kumbhari, V., Singh, V., Aridi, H. D., & Khashab, M. A. (2018). An international, multicenter, comparative trial of EUS-guided gastrostomy-assisted ERCP versus enteroscopy-assisted ERCP in patients with Roux-en-Y gastric bypass anatomy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 88(3), 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2356>
- [60] Attam, R., Arain, M. A., Leslie, D. B., Tiewala, M. A., Leventhal, T., Freeman, M. L., & Ikramuddin, S. (2014). Endoscopic sutured gastropexy: a novel technique for performing a secure gastrostomy (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, 79(6), 1011-1014. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.014>
- [61] Attam, R., Leslie, D., Arain, M. A., Freeman, M. L., & Ikramuddin, S. (2015). EUS-guided sutured gastropexy for transgastric ERCP (ESTER) in patients with Roux-en-Y gastric bypass: a novel, single-session, minimally invasive approach. *Endoscopy*, 47(7), 646-649. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391124>
- [62] Snauwaert, C., Laukens, P., Dillemans, B., Himpens, J., De Looze, D., Deprez, P. H., & Badaoui, A. (2015). Laparoscopy-assisted transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography in bariatric Roux-en-Y gastric bypass patients. *Endoscopy International Open*, 3(5), E458-E463. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392108>
- [63] Koggel, L. M., Wahab, P. J., Robijn, R. J., Aufenacker, T. J., Witeman, B., Groenen, M., & Vrolijk, J. M. (2021). Efficacy and Safety of 100 Laparoscopy-Assisted Transgastric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedures in Patients with Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*, 31(3), 987-993. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04946-x>

## Вроджений фіброз печінки (клінічний випадок)

О. О. Попович  \*1,A,B,E, Л. В. Мороз  1,E,F, Ю. В. Авдосьєв  2,A,B,C,  
Ф. А. Чабанов  3,E,F, О. О. Войналович  1,B,C

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, <sup>3</sup>КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», 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:

вроджений фіброз печінки, вагітність, транзйентна еластографія, емболізація, селезінкова артерія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 882-888

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

Вроджений фіброз печінки (ВФП) – аутосомно-рецесивна патологія, що спричиняє порушення внутрішньоутробного морфогенезу портобіліарної системи з розвитком перипортального фіброзу та дефектним ремоделюванням жовчних протоків. У статті наведені особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування ВФП I типу в пацієнтки в різні періоди її життя: від народження до вагітності, під час вагітності та після пологів.

**Мета роботи** – ознайомити спеціалістів-практиків із проблематикою діагностики та лікування ВФП I типу в пацієнтки з попереднім хибним діагнозом криптогенного цирозу печінки.

**Результати.** Під час клінічного дослідження випадку ВФП I типу встановили особливості перебігу хвороби, що зумовлюють ширший діагностичний пошук у ситуаціях із тривало неуточненою патологією печінки. Декомпенсація портальної гіпертензії (ПГ) у пацієнтки відбулася вперше на 35 тижні вагітності з розвитком набряково-асцитичного синдрому, гіперспленізму, преєклампсії без проявів печінкової енцефалопатії (ПЕ). Унаслідок розродження шляхом кесаревого розтину на 37 тижні гестації народилася практично здорова дитина. Через 1 рік 9 місяців після пологів процедурою емболізації селезінкової артерії (ЕСА) вдалося компенсувати гіперспленізм. За весь час спостереження клінічних проявів ПЕ не було.

**Висновки.** Діагностичний алгоритм тривало компенсованої неуточненої хронічної патології печінки з ПГ має передбачати виключення чи підтвердження ВФП. Хвора на ВФП I типу може народити здорову дитину. ЕСА успішно компенсує гіперспленізм і ПГ при ВФП I типу. Транзйентна еластографія – ефективний метод для оцінювання прогресування фіброзу печінки у хворих на ВФП I типу.

### Key words:

congenital hepatic fibrosis, pregnancy, transient elastography, splenic artery, embolization.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 882-888

## Congenital hepatic fibrosis (a case report)

O. O. Popovych, L. V. Moroz, Yu. V. Avdosiev, F. A. Chabanov, O. O. Voinalovych

Congenital hepatic fibrosis (CHF) is an autosomal recessive disorder of intrauterine morphogenesis of the portobiliary system, characterized by periportal fibrosis and defective remodeling of the bile ducts. The article describes the features of the clinical course, diagnosis and treatment of type I CHF in the different terms of a patient's life: from birth to her pregnancy, during pregnancy and after childbirth.

**The aim** of this work is to familiarize specialists with the problem of diagnosis and treatment of type I CHF in a patient with a provisional misdiagnosis of cryptogenic liver cirrhosis.

**Results.** The features of type I CHF that determine a wider diagnostic testing in long-term unspecified liver pathology cases were identified. First-time decompensation of portal hypertension (PH) occurred at 35 weeks of gestation with the development of ascitic-edematous syndrome, hypersplenism, preeclampsia without signs of hepatic encephalopathy (HE). Cesarean section was performed at 37 weeks' gestation and healthy baby was born. One year and 9 months after delivery, hypersplenism compensation was achieved by performing splenic artery embolization (SAE). There were no clinical manifestations of HE throughout the follow-up period.

**Conclusions.** The diagnostic algorithm for a long-term compensated unspecified liver pathology with PH should confirm or rule out CHF. Type I CHF patients can give birth to a healthy child. SAE successfully compensates for hypersplenism and PH in type I CHF. Transient elastography is an effective method for the assessment of liver fibrosis progression in patients with type I CHF.

### Ключевые слова:

врождённый фиброз печени, беременность, транзйентная эластография, эмболизация, селезеночная артерия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 882-888

## Врождённый фиброз печени (клинический случай)

А. А. Попович, Л. В. Мороз, Ю. В. Авдосьєв, Ф. А. Чабанов, Е. А. Войналович

Врождённый фиброз печени (ВФП) – аутосомно-рецесивная патология, вызывающая нарушения внутриутробного морфогенеза портобилиарной системы с развитием перипортального фиброза и дефектным ремоделированием желчных протоков. В статье представлены особенности клинического течения, диагностики и лечения ВФП I типа у пациентки в разные периоды ее жизни: от рождения до наступления беременности, во время беременности и после родов.

**Цель работы** – ознакомить специалистов-практиков с проблематикой диагностики и лечения ВФП I типа у пациентки с ошибочно установленным диагнозом криптогенного цирроза печени.

**Результаты.** В ходе клинического исследования случая ВФП I типа установлены особенности течения болезни, которые обуславливают более широкий диагностический поиск в ситуациях с длительно неуточненной патологией печени.

Декомпенсация портальной гипертензии (ПГ) у пациентки произошла впервые на 35 неделе беременности с развитием отечно-асцитического синдрома, гиперспленизма, преэклампсии без проявлений печёночной энцефалопатии (ПЭ). Вследствие родоразрешения путём кесарева сечения на 37 неделе гестации родился практически здоровый ребенок. Через 1 год 9 месяцев после родов процедурой эмболизации селезеночной артерии (ЭСА) удалось компенсировать гиперспленизм. За всё время наблюдения клинических проявлений ПЭ не было.

**Выводы.** Диагностический алгоритм длительно компенсированной неуточнённой хронической патологии печени с ПГ должен предусматривать исключение или подтверждение ВФП. Большая ВФП I типа может родить здорового ребёнка. ЭСА успешно компенсирует гиперспленизм и ПГ при ВФП I типа. Транзиентная эластография – эффективный метод для оценки прогрессирования фиброза печени у больных ВФП I типа.

Врожденный фиброз печени (ВФП) – аутосомно-рецессивна патологія, що спричиняє порушення внутрішньоутробного морфоґенезу портобіліарної системи з розвитком перипортального фіброзу та дефектним ремоделюванням жовчних протоків. ВФП є одним із аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок та аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок [1–3].

Залежно від домінування клінічних проявів розрізняють три основні типи ВФП:

I. Фіброз печінки з портальною гіпертензією (ПГ) (асоціюється з полікістозом нирок у 50–70 % випадків);

II. Фіброз печінки з холестазом і рецидивним холангітом (синдром Каролі);

III. Змішана форма фіброзу печінки.

Поширення ВФП вивчено недостатньо, не виявили залежності від статі, а маніфестація можлива вже з неонатального періоду. У фаховій літературі є повідомлення про спорадичні та сімейні випадки хвороби з частотою 1 на 10–20 тисяч новонароджених [2,4,5]. За даними співробітників кафедри гастроентерології університету Хаджеттепе/Hacettepe University (м. Анкара, Туреччина), що здійснили дослідження в 1974–2009 рр., діагноз ВФП встановлений 26 пацієнтам (16 жінок і 10 чоловіків, середній вік – 28,4 року), у 31 % хворих ВФП поєднувався з синдромом Каролі [1]. Науковці клініки Божон (Франція) ретроспективно встановили, що середній вік, коли діагностували ВФП у групі обстежених (10 жінок і 8 чоловіків), становив 39 років [6]. У спостереження інших авторів увійшли 25 випадків ВФП (2013–2015 рр.), виявлених у дитячій лікарні та Інституті охорони здоров'я дітей у м. Лахор (Пакистан), середній вік пацієнтів – 8,5 року, співвідношення чоловіків і жінок – 3:1. Ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС) виконали 15 (60 %) хворим, 5 дітей (20 %) потребували портосистемного шунтування [7].

Прогностично несприятливими наслідками ВФП є кровотеча з ВРВС, гіперспленизм, холангіт, рідше – розвиток жовчнокам'яної хвороби, холангіо- або гепатоцелюлярної карциноми [1,8].

Відомості щодо особливостей вагітності на тлі ВФП поодинокі. Наведені в фаховій літературі клінічні випадки свідчать, що при правильному веденні вагітної з ПГ вагітність і пологи мають сприятливий перебіг для здоров'я матері та дитини [9,10–12].

Контроль ПГ у вагітної передбачає фіброгастро-дуоденоскопію (ФГДС) у кожному триместрі або за показаннями. Для профілактики кровотечі з ВРВС рекомендоване застосування β-адреноблокаторів чи β-адреноблокаторів і склеротерапії [10,13].

В Україні статистичних даних щодо поширеності ВФП немає, опису клінічних випадків цієї патології у ва-

гітних у доступній науковій літературі не виявили. За 19 років роботи Вінницького гепатологічного центру проконсультували чотирьох осіб із припущенням про розвиток ВФП. У двох пацієнток віком 4 та 24 роки (вагітна) діагноз підтверджено морфологічним дослідженням біоптату печінки. В інших двох випадках (пацієнтки віком 5 і 32 роки) пункційну біопсію печінки (ПБП) не виконували.

Враховуючи дефіцит даних і практичного досвіду щодо спостереження за хворими на ВФП до, під час вагітності, в наступні роки після пологів, гіпердіагностику цирозу печінки, вважаємо, що описаний клінічний випадок поліпшить поінформованість лікарів, сприятиме запобіганню некоректних призначень і прогностичних висновків.

## Мета роботи

Ознайомити спеціалістів-практиків із проблематикою діагностики та лікування ВФП у пацієнтки з попереднім діагнозом криптогенний цироз печінки.

## Матеріали і методи дослідження

Наведено клінічний випадок спостереження за особливостями перебігу ВФП, який уперше діагностували в післяпологовому періоді. Дослідження передбачало аналіз даних амбулаторної карти, результатів клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень, зокрема ФГДС, ПБП, транзієнтної еластографії. Спостереження за хворою, діагностику та лікування здійснили на клінічних базах ВНМУ імені М. І. Пирогова.

## Результати

Хвора 1994 року народження, маса тіла при народженні – 3200 г, 8 балів за шкалою Апгар. Період новонародженості – без особливостей. Грудне вигодовування – до 1 року. До восьмирічного віку (2002 р.) суттєвих відхилень у стані здоров'я не спостерігали.

За даними, що наведені в таблиці 1, прогресування хвороби відбувалося повільно від початкових проявів ПГ у віці 8–11 років до маніфестації гіперспленизму з мінімальними анемією та лейкопенією у 18-річному віці. Ознаки мінімального цитолітичного та холестатичного синдромів уперше виявили у 17-річному віці. Попередній діагноз хронічний вірусний гепатит В встановили на підставі одного слабкопозитивного результату HBsAg у крові. Повторні обстеження на HBsAg та інші маркери гепатитів В, D, С були негативними. За 3 роки до вагітності за медичною допомогою не зверталася, почувалася задовільно.

Отже, за 15-річний період перебігу хвороби (2002–2017) до настання вагітності проявів гепатоцелюлярної

**Таблиця 1.** Історія розвитку захворювання в період з 8-річного віку до настання I триместра вагітності у 23 роки (відомості первинної документації)\*

Дата (рр.) / вік (роки)	Діагноз	Скарги	Маркери вірусних гепатитів	Показники (ЗАК, ЗАС, біохімія крові)	УЗД ОЧП	ФГДС
2002–2003/8–9	Не встановлений.	Періодичні носові кровотечі, жовтяничність склер.	**	Норма.	**	**
2004–2005/10–11	Хронічний вірусний гепатит В із розвитком цирозу печінки. ЦМВ-інфекція?	Немає.	Сумнівний HBsAg. Негативні: HBeAg, ДНК HBV у ПЛР крові.	Норма.	Ознаки ПГ, спленомегалія.	Гастрит. Посилення венозної сітки з тенденцією до варикозу.
2006/12	Хронічний вірусний гепатит В з розвитком цирозу печінки.	Немає.	Негативні маркери гепатитів В, D, С.	Норма.	**	**
2007–2010/13–16	Діагноз без змін.	Немає.	**	Мінімальна тромбоцитопенія (146 × 10 <sup>9</sup> /л). Інше – норма.	Розміри печінки – норма, кровоток гепатопетальний з епізодами гепатофугального, v. portae – 17,4 мм, S. селезінки 117см <sup>2</sup> , v. lienalis – 10,7 мм.	Відмовилась.
2011/ 17	Діагноз без змін.	Періодично сонливість, зниження апетиту.	Негативні: HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBcorAg, anti-HCV.	Мінімальне підвищення білірубину крові – 27,4 мкмоль/л (прямий – 8,6). Інше – норма.	**	**
2012–2013/18–19	Криптогенний цироз печінки, клас А за Чайлд–П'ю. ПГ II. ВРВС I ст.	Підвищена втомлюваність.	**	Прояви гіперспленізму: Hb – 90г/л, еритроц. 3,2 × 10 <sup>12</sup> /л, лейкоц. 3,9 × 10 <sup>9</sup> /л, тромбоцити***, АЛТ – 45 МО/мл, АСТ – 41 МО/мл, інші показники – норма.	**	ВРВС I ст.
2014–2016/20–21	Під медичним наглядом не перебувала. Почувалася задовільно.					
2017/22	Криптогенний цироз печінки, клас А за Чайлд–П'ю. I вагітність, 8–9 тижнів.	Підвищена втомлюваність.	**	ЗАС: білок – 0,066 г/л. Інше – норма.	**	**

\*: інші органи та системи, крім зазначених, без суттєвих відхилень від норми; \*\*: немає даних; ЗАК: загальний аналіз крові; ЗАС: загальний аналіз сечі; ОЧП: органи черевної порожнини.

недостатності (ГЦН), печінкової енцефалопатії (ПЕ) у хворої не було. Основна симптоматика обмежувалася лабораторно-інструментальними ознаками ПГ. Інші причини, крім маркерів вірусних гепатитів В, D, С, морфологічні зміни біоптату печінки не вивчали. Діагноз криптогенний цироз встановлений без достатнього обґрунтування.

Для лікування пацієнтки призначали періодичні курси урсофальку, лактулози, аевіту, адеметіоніну. Після діагностики вагітності отримувала урсофальк 750 мг/добу.

Під час вагітності показники крові: α-фетопротеїн, загальний β-ХГЛ, вільний естріол – відповідали нормі.

За даними УЗД на 18–19 тижні вагітності визначили зміни, як-от локальний тонус матки, гіперплазія плаценти, гіперехогенне включення у просвіті лівого шлуночка серця («Golfball»), підвищена ехогенність кишечника у плода. Повторні УЗД у другому та третьому триместрах вагітності патології не виявили.

До 35 тижня вагітності хвора почувала себе задовільно, асцит на УЗД не виявляли, фіксували набряки гомілок. На 36 тижні (12.02.2018 р.) з ознаками асциту, артеріальної гіпертензії (АГ), протеїнурії та олігурії жінку госпіталізували у відділення патології вагітності.

Скарги під час госпіталізації: головний біль, відчуття тремтіння в усьому тілі, загальна слабкість, набряки ніг, передньої черевної стінки, зменшення кількості добової сечі. Рухи плоду відчуває добре.

Об'єктивно: вага – 82 кг (до вагітності – 58 кг); температура тіла – 36,6 °С; SpO<sub>2</sub> – 98 %; ЧД – 16 /хв; ЧСС

– 100/хв, АТ – 165/100 мм рт. ст. Шкіра бліда. Набряки ніг, підшкірної клітковини нижньої частини передньої черевної стінки. Легені, серце – в нормі. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Живіт збільшений унаслідок вагітної матки, асциту, окружність живота – 118 см. У лівому підребер'ї до рівня пупка пальпується щільна не-болюча селезінка. Патологічних виділень із піхви немає.

Акушерський огляд: положення плода повздовжнє, передлежання головне потиличне; ЧСС плода – 140/хв. Шийка матки та піхва – в нормі.

На ФГДС: ВРВС II ст.; множинні виразки 12-палої кишки.

Діагноз: вагітність I, 36 тижнів; прееклампсія важкого ступеня; дистрес плода; цироз печінки криптогенний; ПГ II ст.; асцит; ВРВС II ст.; множинні виразки 12-палої кишки.

На 37 тижні гестації виконали розродження шляхом кесаревого розтину під спінальною анестезією. Кровотрата під час операції – 500 мл.

Дитина: шкала Апгар – 6, потім – 8 балів, жіноча стать, вага – 3050 кг, зріст – 50 см.

УЗД органів черевної порожнини та серця в перший тиждень післяпологового періоду: розміри печінки нормальні, контур горбистий, ехогенність середня, структура неоднорідна. Судинний рисунок збережений. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Загальна жовчна протока – 3 мм. V. portae – 14,8 мм. Численні панкреатодуоденальні анастомози. Селезінка – 254 × 95 мм, площа – 217 см<sup>2</sup>, контури рівні й чіткі,

ехогенність середня, структура однорідна. V. lienalis – 14,5 мм, на рівні тіла підшлункової залози – 18 мм. Спленоренальні анастомози. Реканалізація пупкової вени до 10 мм у діаметрі. Вільна рідина під правою часткою печінки, в бокових фланках живота, в малому тазі. Жовчний міхур, підшлункова залоза, нирки, наднирники, сечовий міхур – без суттєвих відхилень від норми. Гідроперикард (на передній стінці правого шлуночка випіт 7–16 мм). ФВ ЛШ – 64 %.

На шостий день після пологів консультувана інфекціоністом, доцентом Вінницького національного медичного університету. Встановлено діагноз: імовірний вроджений фіброз печінки; ПГ II; асцит; гідроперикард; ВРВС II ст. Підстави для висновку – дані анамнезу захворювання, синдром портальної гіпертензії з 5-річного віку з відсутністю даних про стан декомпенсації впродовж 19 років життя і до 36 тижня вагітності, нормальні показники коагулограми, відсутність проявів печінкової енцефалопатії.

Через два тижні після пологів спостерігали мінімальні ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів із підвищенням АЛТ до 50 ОД/л (норма – до 33 ОД/л), АСТ до 66 ОД/л (норма – до 32 ОД/л), прямого білірубину до 6,9 мкмоль/л (норма – до 5 мкмоль/л), ГГТ до 93 ОД/л (норма – до 36 ОД/л), ЛФ до 421,2 ОД/л (норма – до 104 ОД/л). Рівень альбуміну – в межах нормального.

В таблиці 2 наведено динаміку АТ, ЧСС, об'єму добової сечі, протеїнурії в до- та післяпологовий період. АГ, тахікардія та олігурія компенсовані протягом кількох днів, протеїнурію в загальному аналізі сечі не виявляли вже через 2 тижні, до мінімального зменшився асцит, зникли набряки на ногах. Упродовж усього часу перебування в стаціонарі температура тіла, SpO<sub>2</sub>, ЧД відповідали нормі.

Отже, на тлі післяпологового стресу та втрати білка з сечею виявили мінімальні ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів зі збереженням білковосинтетичної функції печінки. Коагулограма, ліпідний спектр, натрій, калій, глюкоза, альдостерон, креатинін і сечовина крові не мали істотних відхилень від норми.

Показники загального аналізу крові під час надходження у стаціонар відповідали нормі, але на тлі декомпенсації ПГ у післяпологовому періоді внаслідок гіперспленізму розвинулась панцитопенія (рис. 1). Для порівняння: площа селезінки до вагітності становила 117 см<sup>2</sup>, у перший тиждень після розродження – 217 см<sup>2</sup> (+100 см<sup>2</sup>).

Для виключення інших причин захворювання печінки після пологів здійснили додаткові серологічні дослідження, отримали такі результати: HBsAg, Anti-HCV (IgG + IgM), Anti-HCV IgGcor, Anti-HCV IgG NS2 – NS3, – NS4, – NS5, Anti-HBcorAg (IgG + IgM), ПЛР крові HCV RNA, ПЛР крові HBV DNA, AMA-M2, AMA-M2-3E, Anti-LKM-1, Anti-LC-1, Anti-SLA-LP – негативні. ANA – 1:320.

На спіральній комп'ютерній томографії органів черевної порожнини та УЗД серця (третій тиждень після пологів) спостерігали позитивну динаміку, мінімальний асцит, ознак гідроперикарда немає.

У стаціонарі пацієнтку лікували препаратами контролюю, ніфедипін, анаприлін, розчин MgSO<sub>4</sub> 25 %, Гепа-Мерц, альбумін 20 %, лактулоза, дексалгін, урсофальк, рифаксимін, верошпірон, фуросемід, клексан, ампіцилін, окситоцин.

**Таблиця 2.** Динаміка АТ, ЧСС, об'єму добової сечі, протеїнурії в до- та післяпологовий період

Дата	АТ (мм рт. ст.)	ЧСС (за хв)	Об'єм добової сечі	Білок у загальному аналізі сечі (г/л)	Добова протеїнурія (мг/добу)
13.02	160/100	104	Олігурія	3,3	396
14.02 (06:25) (кесарів розтин)	180/100	100	Олігурія	*	400
15.02	145/90	98	N	0,66	495
16.02	150/95	98		*	396
17.02				*	264
18.02				*	528
19.02				0,33	600
20.02				0,33	693
21.02				0,264	594
23.02		N		0,66	*
24.02				*	*
25.02				*	*
01.03				0,33	*
07.03–12.03				немає	*

\*: не досліджували; N: норма.

Виписана зі стаціонара через 28 днів після госпіталізації в задовільному стані. Дитина – здорова. Діагноз при виписці: I термінові пологи від I вагітності у 37 тижнів; тяжка прееклампсія; дистрес плода; кесарів розтин; портальна гіпертензія неуточненого ґенезу, ймовірно, внаслідок вродженого фіброзу печінки; ВРВС II ст.; гіперспленізм (панцитопенія); асцит; гідроперикард; множинні виразки 12-палої кишки; анемія мінімального ступеня важкості.

Рекомендовано:

1. Пункційна біопсія печінки з патогістологічним дослідженням пунктату;
2. Верошпірон, анаприлін, урсофальк.

Після виписки пацієнтки зі стаціонара в Національному інституті хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України виконали ПБП. За результатами патогістологічного опису підтверджений діагноз вродженого фіброзу печінки (рис. 2).

Через пів року спостереження в період компенсації стану пацієнтки на базі ВНМУ імені М. І. Пирогова здійснили транз'єнтну еластометрію (ТЕ) печінки на апараті FibroScan, визначили стадію фіброзу F4 за METAVIR (цироз печінки) з медіанним значенням щільності 15,9 кПа. Такий висновок показав, що ТЕ не ефективна для верифікації діагнозу ВФП, але може бути корисною для моніторингу прогресування фіброзу.

Контроль стану хворої впродовж наступних двох років виявляв суттєві зміни загального аналізу крові з еритроцитопенією, гемоглобіном у межах 80–90 г/л, лейкопенією в межах 1,5–2,5 × 10<sup>9</sup>/л, тромбоцитопенією в межах 40–60 × 10<sup>9</sup>/л на тлі вираженої спленомегалії (S селезінки на УЗД – 200 см<sup>2</sup>), ВРВС II ступеня.

Для зменшення проявів гіперспленізму і ПГ, профілактики крововиливу в селезінку травматичного ґенезу рекомендована емболізація селезінкової артерії (ЕСА). На базі Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова 15.11.2019 р. під місцевою анестезією з правого стегнового доступу за Сельдінгером із катетеризацією а. lienalis виконали ЕСА та спленоартеріографію (рис. 3А). На спленоартеріограмі до емболізації а. lienalis звивиста, прохідна, візуалізуються множинні аневризми

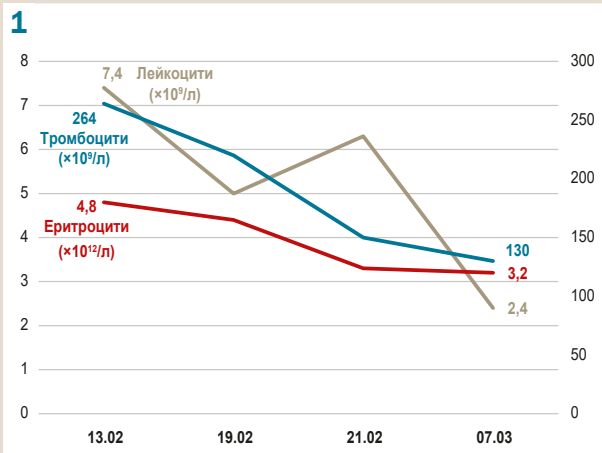


Рис. 1. Динаміка показників загального аналізу крові до та після пологів.

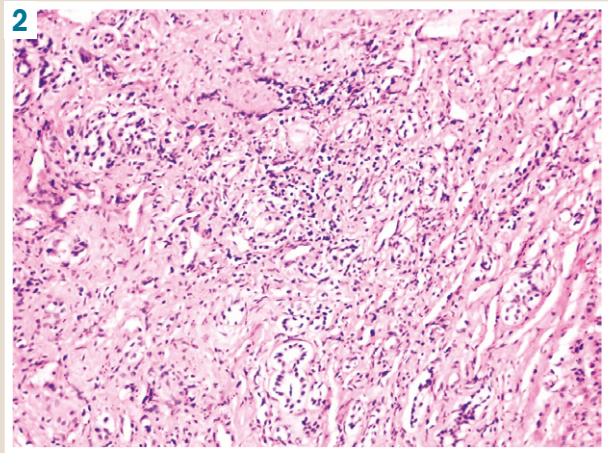


Рис. 2. Широка тяжі щільної зрілої фіброзної тканини, що містить деформовані жовчні протоки, нормальні та гіпоплазовані судини, стінки окремих артерій склерозовані, слабка запальна інфільтрація окремих портальних трактів. Печінкові дольки не змінені, білково-гідрофічна дистрофія та клітинний поліморфізм мінімальні. Забарвлення гематоксилином та еозином, зб. ×200.

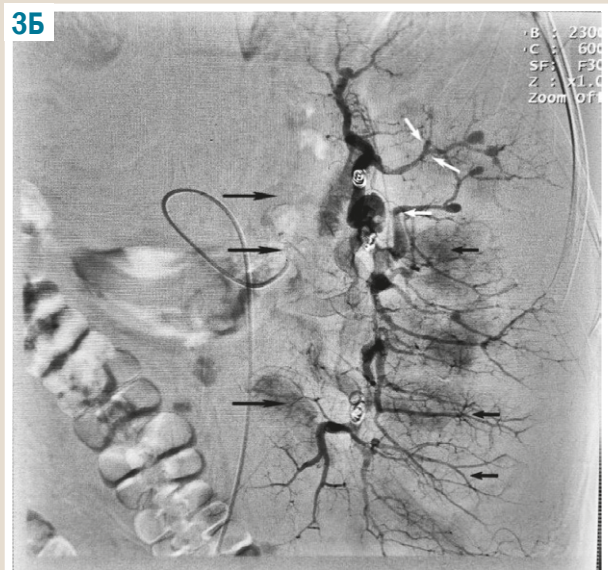
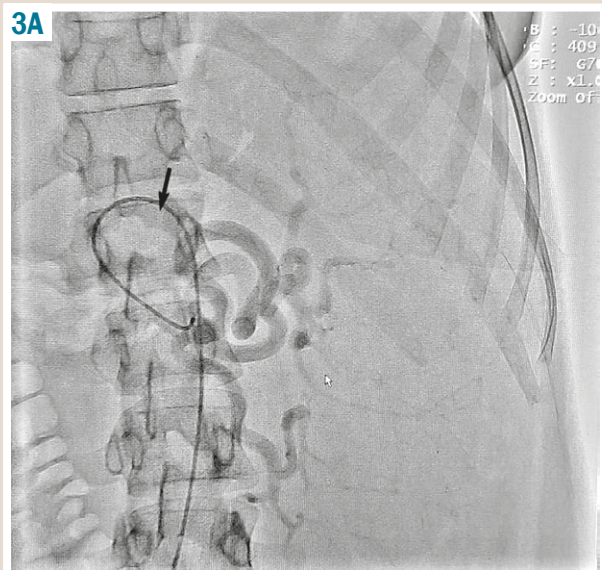


Рис. 3. Спленоартеріограми до (А) і після (Б) ЕСА. А: а. lienalis звивиста (стрілка); Б: оклюзія субсегментарних гілок а. lienalis (короткі стрілки), металеві спіралі Гіантурко (довгі стрілки), аневризми субсегментарних гілок а. lienalis (білі стрілки).

Таблиця 3. Динаміка показників загального аналізу крові після емболізації селезінкової артерії

	Нь (г/л)	Ер. (×10 <sup>12</sup> /л)	Лейк. (×10 <sup>9</sup> /л)	П/я (%)	Еоз. (%)	Баз. (%)	С/я (%)	Лімф. (%)	Мон. (%)	Тромб. (×10 <sup>9</sup> /л)	ШОЕ (мм/год)
Через тиждень після ЕСА	86	2,9	11,5	24	1	0	60	7	8	285	40
Через 2 місяці після ЕСА	120	4,93	6,31	3	1	0	43	42	11	290	21

її субсегментарних гілок, селезінка збільшена в розмірах, контури її чіткі, рівні, контрастування гомогенне. Проведено дистально-проксимальну емболізацію селезінкової артерії за допомогою емболів із PVA 500,0 мкм і трьох металевих спіралей Гіантурко, що послідовно введені у проксимальні відділи сегментарних гілок селезінкової артерії. Контрольна спленоартеріографія після ЕСА показала рефлюкс контрастної речовини, оклюзію субсегментарних гілок а. lienalis, контрастування паренхіми селезінки негомогенне зі збідненням судинного рисунка на периферії (рис. 3Б).

Оперативне втручання пацієнтка перенесла задовільно, протягом місяця зберігався біль у лівому підребер'ї. На першому тижні післяопераційного періоду – лейкоцитоз і підвищення ШОЕ, кількість тромбоцитів нормалізувалась. Через 2 місяці показники загального аналізу крові відповідали нормальним (табл. 3), біохімічний аналіз крові – без суттєвих відхилень від норми.

На УЗД органів черевної порожнини через 2 місяці після ЕСА визначили нормальний діаметр v. portae (11,9 мм) і v. lienalis (7 мм), зменшення площі селезінки з 200 см<sup>2</sup> до 140 см<sup>2</sup>. Печінка з нерівними контурами, товщина правої

частки – 100 мм, лівої – 58 мм із дифузно неоднорідною ехоструктурою. Максимальна швидкість кровотоку в. portae – 20 см/с. Ехогенність селезінки знижена, ехоструктура дифузно неоднорідна з лінійними гіперехогенними прошарками. Судинний рисунок збіднений. Незмінена паренхіма в ділянці воріт селезінки розміром 67 × 37 мм. У воротах селезінки виявлені колатералі.

Нині пацієнтка почувається добре, працює повний робочий день. Отримує урсосфальк, анаприлін. Перебуває під спостереженням у Вінницькому регіональному гепатоцентрі. Пацієнтка поінформована про перспективи інших видів лікування: лігування ВРВС, трансюгулярного портосистемного внутрішньопечінкового шунтування (TIPS), трансплантації печінки.

Отже, маємо унікальне клінічне спостереження ВФП І типу впродовж періоду від народження пацієнтки, настання вагітності, народження здорової дитини, емболізації селезінкової артерії і дотепер. Особливості цього випадку:

1. Встановлення хибного діагнозу криптогенний цироз печінки протягом 15-річного терміну спостереження;
2. Поступовий розвиток тривало компенсованої портальної гіпертензії без суттєвих проявів гепатоцелюлярної недостатності;
3. Декомпенсація портальної гіпертензії вперше на 35 тижні вагітності з розвитком набряково-асцитичного синдрому, гіперспленізму, прееклампсії;
4. Народження практично здорової дитини;
5. Збереження проявів гіперспленізму з помірно панцитопенією впродовж трирічного періоду спостереження після пологів;
6. Компенсація проявів гіперспленізму з нормалізацією показників загального аналізу крові та розмірів діаметрів в. lienalis і v. portae через 2 місяці після емболізації селезінкової артерії;
7. Відсутність ознак печінкової енцефалопатії, збереження нормального рівня альбуміну, флюктуючих несуттєвих підвищень показників білірубіну, АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТ протягом усього періоду спостереження;
8. Обмеженість діагностичної цінності транзйентної еластографії в диференціюванні ВФП І цирозу печінки.

## Висновки

1. Діагностичний алгоритм тривало компенсованої неуточненої хронічної патології печінки з портальною гіпертензією має передбачати виключення/підтвердження вродженого фіброзу печінки.
2. Вагітність може бути тригерним фактором декомпенсації ВФП І типу.
3. Дострокове розродження вагітності шляхом кесаревого розтину рекомендоване для запобігання важкій декомпенсації ВФП І типу.
4. Прогноз для здоров'я дитини, яка народжена від першої вагітності хворої на ВФП І типу, може бути сприятливим.
5. Емболізація селезінкової артерії у хворих на ВФП І типу може бути ефективною для компенсації гіперспленізму та портальної гіпертензії.
6. Транзйентна еластографія не є інформативною для встановлення діагнозу ВФП, однак може бути ефективною для оцінювання прогресування фіброзу печінки у хворих на ВФП І типу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 03.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2021

## Відомості про авторів:

Попович О. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6278-6094](https://orcid.org/0000-0001-6278-6094)

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

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

Авдосьєв Ю. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. рентгенхірургічного відділення, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-2677-4464](https://orcid.org/0000-0002-2677-4464)

Чабанов Ф. А., лікар вищої категорії, інфекціоніст, КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9307-3679](https://orcid.org/0000-0001-9307-3679)

Войналович О. О., асистент каф. інфекційних хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6242-3346](https://orcid.org/0000-0002-6242-3346)

## Information about authors:

Popovych O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infection Diseases, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

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

Avdosiev Yu. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of X-ray and Surgery, State Institution "Institute of General and Emergency Surgery named after V. T. Zaycev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Chabanov F. A., MD, infectious disease specialist of the highest category, Vinnytsia City Clinical Hospital No. 1, Ukraine.

Voynalovych O. O., MD, Assistant of the Department of Infection Diseases, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Попович А. А., канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Мороз Л. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Авдосьев Ю. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. рентгенохирургическим отделением, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков.

Чабанов Ф. А., врач высшей категории, инфекционист, КНП «Винницкая городская клиническая больница № 1», Украина.

Войналович Е. А., ассистент каф. инфекционных болезней, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

## Список літератури

- [1] Shorbagi A., Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16. Issue 6. P. 683-690. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i6.683>
- [2] Diagnosis of Congenital Hepatic Fibrosis in Adulthood / M. I. Alsomali, M. M. Yearsley, D. M. Levin, W. Chen. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020. Vol. 153. Issue 1. P. 119-125. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq140>



- [3] Association of congenital hepatic fibrosis with autosomal dominant polycystic kidney disease. Report of a family with review of literature / B. Lipschitz, W. E. Berdon, A. R. Defelice, J. Levy. *Pediatric Radiology*. 1993. Vol. 23. Issue 2. P. 131-133. <https://doi.org/10.1007/BF02012406>
- [4] Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology / K. Zerres et al. *American Journal of Medical Genetics*. 1998. Vol. 76. Issue 2. P. 137-144.
- [5] Congenital Hepatic Fibrosis (CHF): A Report of Two Cases and an Overview / O. M. Alhaddad et al. *Annals of Clinical and Laboratory Research*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 152. <https://doi.org/10.21767/2386-5180.100015>
- [6] Congenital Hepatic Fibrosis: CT Findings in 18 Adults / D. Zeitoun et al. *Radiology*. 2004. Vol. 231. Issue 1. P. 109-116. <https://doi.org/10.1148/radiol.2311030108>
- [7] Congenital hepatic fibrosis: clinical presentation, laboratory features and management at a tertiary care hospital of Lahore / A. Parkash, H. A. Cheema, H. S. Malik, Z. Fayyaz. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2016. Vol. 66. Issue 8. P. 984-988.
- [8] Fibrosis hepática congénita: complicaciones y manejo / M. Perezpeña-Diazconti et al. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2014. Vol. 71. Issue 5. P. 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2014.10.005>
- [9] Pregnancy complicated by congenital hepatic fibrosis with cavernous transformation of the portal vein: A case report / Y. Bayraktar et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997. Vol. 177. Issue 2. P. 459-461. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70216-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70216-3)
- [10] Byrd L. M., Bullenb P. Congenital hepatic fibrosis and portal hypertension in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2005. Vol. 88. Issue 2. P. 142-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.11.005>
- [11] Congenital hepatic fibrosis in pregnancy / R. Grio et al. *Minerva Ginecologica*. 2002. Vol. 54. Issue 6. P. 509-512.
- [12] A pregnant woman with congenital hepatic fibrosis delivers a healthy neonate / Y. Zhang et al. *Liver International*. 2021. Vol. 41. Issue 1. P. 128-132. <https://doi.org/10.1111/liv.14683>
- [13] Sclerotherapy versus sclerotherapy and propranolol in the prevention of rebleeding from oesophageal varices: a randomised study / S. S. Elsayed et al. *Gut*. 1996. Vol. 38. Issue 5. P. 770-774. <https://doi.org/10.1136/gut.38.5.770>

## References

- [1] Shorbagi, A., & Bayraktar, Y. (2010). Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*, 16(6), 683-690. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i6.683>
- [2] Alsomali, M. I., Yearsley, M. M., Levin, D. M., & Chen, W. (2020). Diagnosis of Congenital Hepatic Fibrosis in Adulthood. *American Journal of Clinical Pathology*, 153(1), 119-125. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz140>
- [3] Lipschitz, B., Berdon, W. E., Defelice, A. R., & Levy, J. (1993). Association of congenital hepatic fibrosis with autosomal dominant polycystic kidney disease. Report of a family with review of literature. *Pediatric Radiology*, 23(2), 131-133. <https://doi.org/10.1007/BF02012406>
- [4] Zerres, K., Mücher, G., Becker, J., Steinkamm, C., Rudnik-Schöneborn, S., Heikkilä, P., Rapola, J., Salonen, R., Germino, G. G., Onuchic, L., Somlo, S., Avner, E. D., Harman, L. A., Stockwin, J. M., & Guay-Woodford, L. M. (1998). Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *American Journal of Medical Genetics*, 76(2), 137-144.
- [5] Alhaddad, O. M., Elsabaawy, M. M., Shaarawy, O. A., Ehsan, N. A., Maher, D., Alazab, D., & Rewisha, E. A. (2017). Congenital Hepatic Fibrosis (CHF): A Report of Two Cases and an Overview. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 5(1), Article 152. <https://doi.org/10.21767/2386-5180.100015>
- [6] Zeitoun, D., Brancatelli, G., Colombat, M., Federle, M. P., Valla, D., Wu, T., Degott, C., & Vilgrain, V. (2004). Congenital Hepatic Fibrosis: CT Findings in 18 Adults. *Radiology*, 231(1), 109-116. <https://doi.org/10.1148/radiol.2311030108>
- [7] Parkash, A., Cheema, H. A., Malik, H. S., & Fayyaz, Z. (2016). Congenital hepatic fibrosis: clinical presentation, laboratory features and management at a tertiary care hospital of Lahore. *Journal of Pakistan Medical Association*, 66(8), 984-988.
- [8] Perezpeña-Diazconti, M., Hernández-Plata, A., Acosta-Rodríguez, P., Flores-Armas, M., & Velásquez-Jones, L. (2014). Fibrosis hepática congénita: complicaciones y manejo. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 71(5), 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2014.10.005>
- [9] Bayraktar, Y., Tuncer, Z. S., Kabukçu, A., Uzunalimoğlu, B., & Ayhan, A. (1997). Pregnancy complicated by congenital hepatic fibrosis with cavernous transformation of the portal vein: A case report. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(2), 459-461. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70216-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70216-3)