

## Фактори обтяження перебігу фібриляції передсердь при коморбідних артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2 типу

М. В. Гребеник<sup>id</sup> A,C,E,F, Ю. В. Гончарук<sup>id</sup> \*A,B,C,D

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

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

Фібриляція передсердь (ФП) – доволі поширена проблема сьогодення, а частота її виникнення збільшується з віком хворих. Перебіг цього порушення ритму в умовах коморбідності з артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД) може залежати від багатьох причин, тому вивчення чинників розвитку та факторів обтяження ФП в умовах названої коморбідності залишається актуальним.

**Мета роботи** – визначити чинники розвитку та фактори, що ускладнюють ФП, у хворих на АГ і ЦД 2 типу.

**Матеріали та методи.** Обстежили 214 пацієнтів із ФП, АГ і ЦД, яких поділили на групи: 1) ізольована ФП – 7,5 %; 2) ФП і АГ – 51,9 %; 3) ФП, АГ і ЦД – 25,2 %; 4) ізольована АГ – 5,1 %; 5) АГ і ЦД – 10,3 %. Пароксизмальну форму ФП виявили в 34,3 %, персистентну – в 46,4 %, постійну – в 19,3 % обстежених.

**Результати.** Виявили, що особи вищого зросту частіше відчувають симптоми аритмії ( $p = 0,01$ ). На розвиток наступного епізоду ФП в умовах коморбідних АГ і ЦД впливали стать, індекс Кетле, зріст, тривалість АГ, систолічний артеріальний тиск (САТ), рівні глюкози, глікованого Нb, сечовини, фібриногену, тригліцеридів, товщина міжшлуночкової перетинки, задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), фракція викиду, маса міокарда ЛШ, концентричний тип ремоделювання. При частих рецидивах ФП найвагомішими виявились індекс Кетле ( $p = 0,03$ ), тривалість АГ ( $p = 0,03$ ) і рівень глікованого Нb ( $p = 0,002$ ).

Доведено, що якщо в анамнезі був хоча б один епізод ФП, ризик розвитку наступного зростає в пацієнта в 5,56 рази ( $p = 0,01$ ). На збільшення лівого передсердя (ЛП) істотно впливає ФП. АГ також вносить свої корективи у процес ремоделювання серця, зокрема спричиняє його гіпертрофію, а наявність ЦД тільки посилює цей вплив. Збільшення ЛП понад 4,43 см ( $p = 0,0001$ ) і правого шлуночка (ПШ) більше ніж 2,59 см ( $p = 0,02$ ) істотно підвищує ризик переходу ФП у постійну форму.

**Висновки.** У пацієнтів із супутніми АГ і ЦД для запобігання виникненню ФП та її переходу у хронічну форму слід звернути особливу увагу на такі показники: індекс Кетле, тривалість АГ, підвищення артеріального тиску, добова варіабельність САТ, рівні глікованого Нb та глікемії натще, показники ЕхоКГ (ФВ, розмір ЛП і ПШ).

### Ключові слова:

фібриляція передсердь, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, коморбідність.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 273-278

\*E-mail: honcharuk@dmu.edu.ua

## Factors aggravating the course of atrial fibrillation in comorbid hypertension and type 2 diabetes mellitus

M. V. Hrebenyk, Yu. V. Honcharuk

Atrial fibrillation (AF) is quite a common problem, and its frequency increases with age. The course of this rhythm disturbance in comorbid conditions of hypertension and diabetes mellitus (DM) may depend on many pathophysiological factors. Therefore, the study on factors of AF development and aggravation in these comorbidities remains relevant.

**Aim.** The work aimed at determining the factors of development and aggravation of AF in patients with hypertension and type 2 DM.

**Materials and methods.** 214 patients with AF, hypertension and type 2 DM were examined. They were distributed into groups: 1) isolated AF – 7.5 %; 2) AF and hypertension – 51.9 %; 3) AF, hypertension and DM – 25.2 %; 4) isolated hypertension – 5.1 %; 5) hypertension and DM – 10.3 %. The paroxysmal form of AF was revealed in 34.3 %, persistent – in 46.4 % and constant – in 19.3 %.

**Results.** It was revealed that persons with taller stature experienced arrhythmia symptoms more frequently ( $P = 0.01$ ). Sex, Quetelet index, height, duration of hypertension, SBP, glucose, glycated Hb, urea, fibrinogen, triglycerides, interventricular septum and left ventricular posterior wall thickness, LV ejection fraction, concentric type of remodeling influenced the development of next AF episode in conditions of comorbid hypertension and DM. Quetelet index ( $P = 0.03$ ), duration of AH ( $P = 0.03$ ), and glycated Hb level ( $P = 0.002$ ) were the most significant factors for frequent AF recurrences.

A history of at least one AF episode increased the risk of developing a subsequent one by 5.56 times ( $P = 0.01$ ). An increase in LA was significantly influenced by AF. Hypertension also contributed to cardiac remodeling, namely, its hypertrophy, while the presence of DM only enhanced this effect. The increase in LA over 4.43 cm ( $P = 0.0001$ ) and RV over 2.59 cm ( $P = 0.02$ ) significantly increased the risk of AF conversion to the permanent form.

**Conclusions.** A special attention should be paid to such parameters as Quetelet index, duration of AH, elevated BP, daily SBP variability, glycated Hb level and fasting glycemia, echocardiography indexes (EF, size of LA and RV) to prevent the occurrence of AF and its chronicity in patients with hypertension and DM.

### Key words:

atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, comorbidity.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 273-278

За даними Фремінгемського дослідження (M. L. Donald, 2004), фібриляцію передсердь (ФП) реєструють із такою частотою залежно від віку: 20–50 років – 2,0 %, 50–59 років – 3,5 %, 80–89 років – 8,8 % випадків. Згідно з новою статистикою серцевих захворювань (США), у 10 % осіб віком понад 65 років діагностують ФП, а в осіб, старших за 80 років, ця частка збільшується до 20 % [2]. За результатами багатьох досліджень, поширеність ФП у країнах Європи становить майже 2 % [3,13]. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) також істотно збільшується з віком і становить 22 % у віковій когорті 18–38 років, 54,5 % – серед осіб віком 40–59 років, 74,5 % – понад 60 років [4]. Отже, вік – значущий фактор ризику розвитку ФП, й АГ. Поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу у світі також доволі велика та становить майже 8,5 % серед дорослого населення. Прогнозують, що до 2030 р. його поширеність зросте більше ніж на 100 % [5].

Фремінгемське дослідження виявило, що АГ підвищує ризик розвитку ФП на 50 % у чоловіків і на 40 % у жінок [16]. При предіабеті та ЦД ризик розвитку ФП у чоловіків і жінок підвищується на 20 % і 28 % відповідно та залежить від рівня глюкози у крові [6].

На жаль, нині чітко не визначено фактори, що спричиняють розвиток ФП та її персистенцію.

## Мета роботи

Визначити чинники розвитку та фактори, що ускладнюють ФП, у хворих на АГ і ЦД 2 типу.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили впродовж 2018–2021 рр. на базі Тернопільського міського кардіоцентру. Обстежили 214 пацієнтів із ФП, АГ і ЦД, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні: 121 (56,5 %) чоловік і 93 (43,5 %) жінки віком від 28 до 75 років. Середній вік чоловіків –  $58,6 \pm 0,8$  року, жінок –  $62,1 \pm 0,7$  року. У дослідження не залучали осіб віком понад 75 років, хворих на ФП клапанної етіології, хронічні захворювання в стадії декомпенсації, пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом і гострим інфарктом міокарда.

Оцінювали клінічні, лабораторні й інструментальні дані, що одержали на базі КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня № 2». Біохімічний аналіз крові з визначенням глюкози, глікованого Нb, сечовини, креатиніну, загального холестерину, тригліцеридів (ТГ) тощо виконали за допомогою біохімічного аналізатора HumaLazer-2000 («Human GmbH», ФРН). Коагулограму вивчали на коагулометричному аналізаторі Humaclot Duo («Human GmbH», ФРН), оцінювали такі параметри: кількість фібриногену у крові, протромбіновий індекс і протромбіновий час.

Артеріальний тиск (АТ) виміряли за допомогою тонометра ВАТ-41-2 («ІКС-Техно», м. Київ, Україна). Добове вимірювання АТ здійснювали за допомогою добового монітора ВАТ41-2 («ІКС-Техно», м. Київ, Україна). Біопотенціали серця визначили за допомогою електрокардіографа Юкард 200 («УТАС», м. Київ, Україна). Добові біопотенціали серця виміряли за допомогою комплексу моніторингу електрокардіосигналів Кардіо-сенс К («ХАІ-МЕДИКА», м. Харків, Україна).

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконали за допомогою УЗД-апарата Medison SonoAce Pico V. 2.00.00 («Medison», Республіка Корея), визначали показники: діаметр висхідної аорти, розмір лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ), кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розміри лівого шлуночка (КСР ЛШ, КДР ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), фракцію викиду (ФВ).

Діагноз ФП встановили на підставі документально зареєстрованих її епізодів за даними електрокардіографії (ЕКГ) або холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ), враховуючи рекомендації EHRA (2018). Форму ФП визначали згідно з Національними рекомендаціями з діагностики та лікування ФП. Діагноз АГ встановили за рекомендаціями з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018 р.) [1]. Наявність і тип ЦД визначили за чинними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення діабету (2019).

У всіх пацієнтів з'ясували скарги й анамнез захворювання, детально вивчали медичну документацію, здійснювали об'єктивне обстеження. Створили уніфіковані карти обстеження пацієнтів, які включали паспортні дані, інформацію про час госпіталізації та виписки зі стаціонара, анамнестичні дані, результати об'єктивного обстеження, клінічну характеристику ФП, результати лабораторних та інструментальних методів обстеження, лікування.

Усіх хворих поділили на групи: 1) ізольована ФП – 16 (7,5 %); 2) ФП і АГ – 111 (51,9 %); 3) ФП, АГ і ЦД – 54 (25,2 %) пацієнти; 4) ізольована АГ – 11 (5,1 %); 5) АГ і ЦД – 22 (10,3 %).

Пароксизмальна форма ФП встановлена в 62 (34,3 %) хворих, персистентна – у 84 (46,4 %), постійна – у 35 (19,3 %).

Структурований збір даних для дослідження (клінічних, лабораторних і клініко-інструментальних) здійснили в електронних таблицях Microsoft Excel. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою програми SPSS V.21.0. Усі результати наведені з зазначенням середньої помилки ( $M \pm m$ ). Відповідність кількісних показників закону нормального розподілу визначали за допомогою критерію Колмогорова–Смирнова. Вірогідність відмінностей між кількісними ознаками оцінювали за критерієм t Стьюдента ( $p < 0,05$ ), якщо дані відповідали закону нормального розподілу; за допомогою непараметричного критерію Манна–Вітні при відхиленні від нього. Вірогідність відмінностей між якісними ознаками визначали за допомогою  $\chi^2$  Фішера ( $p < 0,05$ ). Для порівняння 5 незалежних вибірок використовували однофакторний дисперсійний аналіз – ANOVA (analysis of variance) для нормального розподілу даних, ранговий критерій Краскела–Воліса при відхиленні від закону нормального розподілу.

Здійснили кореляційний аналіз за Пірсоном (при нормальному розподілі даних) та Спірменом (якщо розподіл даних не відповідав закону нормальності), логістичний регресійний аналіз (однофакторний і багатофакторний), ROC-аналіз для визначення чутливості (Sensitivity) та специфічності (Specificity) виявлених предикторів ускладнення ФП при коморбідності. Також аналізували площу під кривою – AUC (area under curve).

Таблиця 1. Вплив окремих показників на персистенцію та розвиток наступного епізоду ФП при супутніх АГ і ЦД

Показник, одиниці вимірювання	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	Ехр (В)	ДІ (95 %)	p	Ехр (В)	ДІ (95 %)	p
Стать, чол., жін.	2,72	1,53–4,84	0,001	–	–	–
Індекс Кетле, кг/м <sup>2</sup>	1,07	1,02–1,12	0,005	0,76	0,59–0,98	0,030
Зріст, см	0,93	0,90–0,97	0,002	–	–	–
Тривалість АГ, роки	1,10	1,05–1,15	<0,001	1,23	1,01–1,49	0,030
Систолічний АТ, мм рт. ст	1,02	1,01–1,03	<0,001	–	–	–
Глюкоза, ммоль/л	2,23	1,74–2,87	<0,001	–	–	–
Сечовина, ммоль/л	1,18	1,04–1,33	0,007	–	–	–
Фібриноген заг., г/л	1,43	1,06–1,94	0,010	–	–	–
Тригліцериди, ммоль/л	1,70	1,20–2,41	0,003	–	–	–
Глікований Нб, %	11,13	3,82–32,45	<0,001	16,20	6,93–55,60	0,002
Міжшлуночкова перетинка, см	26,45	5,28–132,47	<0,001	–	–	–
Задня стінка ЛШ, см	42,63	7,01–259,10	<0,001	–	–	–
Відносна товщина стінок, см	172,45	6,87–4325,70	0,002	–	–	–
Маса міокарда, г	1,01	1,00–1,02	<0,001	–	–	–
Гіпертрофія ЛШ	0,41	0,22–0,77	0,006	–	–	–
Концентричне ремоделювання	0,20	0,05–0,69	0,010	–	–	–
Концентрична гіпертрофія	2,77	1,49–5,16	0,001	–	–	–

Таблиця 2. Показники ЕхоКГ у групах хворих

Показник, одиниці вимірювання	Ізольована ФП (1)	ФП + АГ (2)	ФП + АГ + ЦД (3)	АГ (4)	АГ + ЦД (5)
Ліве передсердя, см	4,46 ± 0,18 <sup>4,5</sup>	4,32 ± 0,06 <sup>3</sup>	4,58 ± 0,08 <sup>2,5</sup>	4,06 ± 0,14 <sup>1</sup>	4,12 ± 0,12 <sup>1,3</sup>
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	5,49 ± 0,19 <sup>4,5</sup>	5,26 ± 0,06	5,42 ± 0,13 <sup>4,5</sup>	4,95 ± 0,26 <sup>1,3</sup>	5,03 ± 0,10 <sup>1,3</sup>
Міжшлуночкова перетинка, см	0,99 ± 0,05 <sup>2,3,4,5</sup>	1,21 ± 0,01 <sup>1,3,4,5</sup>	1,29 ± 0,03 <sup>1,2,5</sup>	1,32 ± 0,05 <sup>1,2,5</sup>	1,43 ± 0,03 <sup>1,2,3,4</sup>
Задня стінка ЛШ, см	0,98 ± 0,05 <sup>2,3,4,5</sup>	1,17 ± 0,01 <sup>1,3,4,5</sup>	1,23 ± 0,02 <sup>1,2,5</sup>	1,29 ± 0,04 <sup>1,2,5</sup>	1,36 ± 0,03 <sup>1,2,3,4</sup>
Е/А	0,66 ± 0,02	0,74 ± 0,05 <sup>3</sup>	0,57 ± 0,04 <sup>2</sup>	0,61 ± 0,05	0,65 ± 0,04
Відносна товщина стінок, см	0,37 ± 0,02 <sup>2,3,4,5</sup>	0,46 ± 0,01 <sup>1,4,5</sup>	0,48 ± 0,01 <sup>1,4,5</sup>	0,54 ± 0,03 <sup>1,2,3</sup>	0,55 ± 0,01 <sup>1,2,3</sup>
Індекс маси міокарда, г/м <sup>2</sup>	107,90 ± 5,87 <sup>2,3,4,5</sup>	128,30 ± 2,91 <sup>1,3,5</sup>	141,60 ± 4,44 <sup>1,2,5</sup>	135,90 ± 4,73 <sup>1,5</sup>	156,80 ± 8,15 <sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>: індексовані показники вказують на вірогідність різниці між групами (p < 0,05).

## Результати

Безпосередні чинники пароксизму ФП вдалось простежити у 22,1 % пацієнтів: емоційний стрес – 36,5 %, гіпертензивний криз – 17,3 %, вживання алкоголю – 23,7 %, фізичне навантаження – 22,5 %.

Виявили вплив зросту на особливості клінічної симптоматики ФП. Так, особи зі зростом ≤165 см відчували серцебиття та перебої в роботі серця в 60,5 % випадків, а хворі на зріст ≥185 см – в 100 % (p = 0,01). Тривалість анамнезу ФП, кількість епізодів за рік і тривалість епізоду в них суттєво не відрізнялися.

Клінічна характеристика осіб із коморбідними АГ та АГ із ЦД, у котрих перший пароксизм ФП верифікований під час ХМ ЕКГ: 66,7 % – чоловіки, в 33,3 % випадків – куріння; 43,3 % осіб відчували симптоми, 30,0 % мали обтяжену спадковість; у 66,7 % пацієнтів з АГ виявлена гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), у 33,3 % – ЦД; у 70,0 % діагностували суправентрикулярну екстрасистолію (СЕ).

ГЛШ внаслідок АГ або гіпертонічну гіпертрофію (ГГ) встановили у 67,2 % пацієнтів. Тривалість АГ у пацієнтів із ГГ становила 14,37 ± 0,70 року, а в осіб з АГ без ГГ – 7,92 ± 0,47 року (p = 0,01).

Виявили кореляцію між інцидентом розвитку ФП і низкою чинників. Для їх оцінювання здійснили регресійний аналіз, включили 19 показників (табл. 1).

Аналогічний аналіз виконали для морфофункціональних показників міокарда за даними ЕхоКГ, результати наведені в таблиці 2.

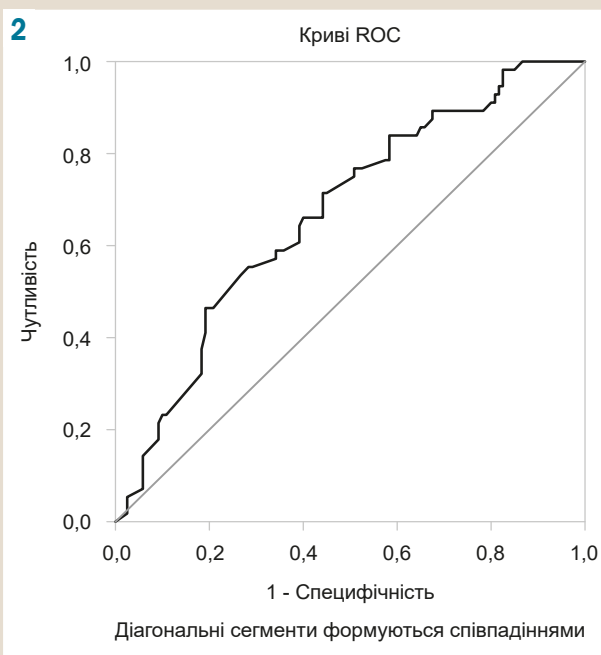
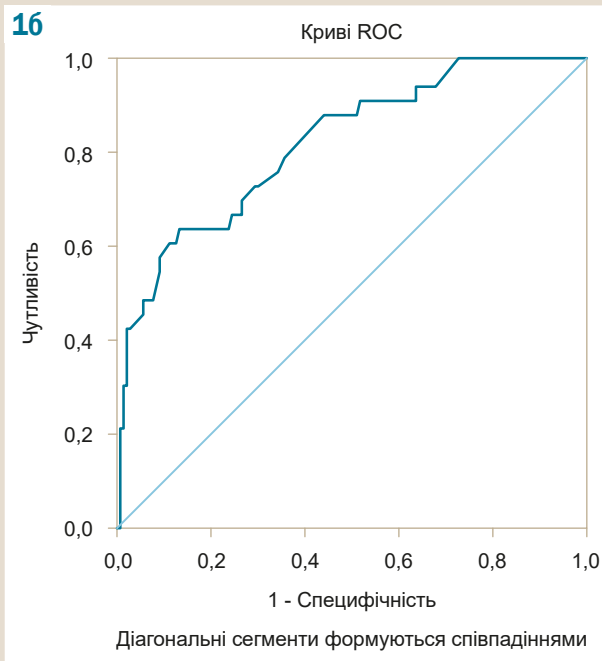
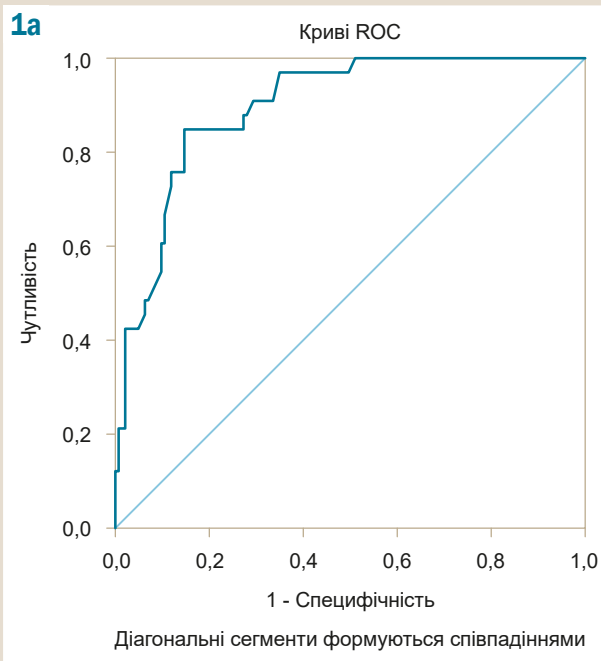
Виявили, що у групах хворих на АГ і ЦД найсуттєвіший вплив на перехід ФП у постійну форму мав розмір ЛП (ВШ 15,5; ДІ, 95 % 4,6–53,9; p = 0,0001) і ПШ (ВШ 3,5; ДІ, 95 % 1,1–10,9; p = 0,02).

ROC-аналіз показав, що збільшення ЛП понад 4,43 см істотно підвищує ризик переходу ФП у постійну форму (площа під кривою 0,89; чутливість 97 %, специфічність 65 %) (рис. 1А). Збільшення розмірів ПШ понад 2,59 см також збільшує ризик переходу ФП у постійну форму (площа під кривою 0,81; чутливість 85 %, специфічність 59 %) (рис. 1Б).

У групах названої коморбідності вдалось простежити чітку залежність розвитку наступного епізоду ФП від ФВ (ВШ 1,06; ДІ, 95 % – 1,02–1,09; p = 0,001). Під час ROC-аналізу (рис. 2) виявили: у пацієнтів із ФВ менше ніж 51,4 % ризик розвитку повторного пароксизму ФП зростає (площа під кривою 0,67, чутливість 77 %, специфічність 50 %, p = 0,04). Залежність виникнення ФП від ФВ підтверджено в дослідженнях інших учених [13].

При зниженні ФВ менше ніж 30 % зростає ризик переходу ФП у постійну форму (чутливість 86 %, специфічність 96 %, p = 0,02).

Доведено, що у групах пацієнтів із рідкісними (≤1 за рік) і частими (≥3 за рік) епізодами ФП суттєво відрізнялися рівні систолічного АТ (САТ) – 145 мм рт. ст. проти 159 мм рт. ст. (p = 0,02), діастолічного АТ (ДАТ) – 89 мм рт. ст. проти 95 мм рт. ст. відповідно (p = 0,03), максимальна



**Рис. 1А.** Залежність ризику переходу ФП у постійну форму від розміру ЛП.

**Рис. 1Б.** Залежність ризику переходу ФП у постійну форму від розміру ПШ.

**Рис. 2.** Залежність ризику повторного пароксизму від ФВ.

добова варіабельність САТ – 60 мм рт. ст. проти 97 мм рт. ст. ( $p = 0,05$ ), рівень глікемії натще – 5,8 ммоль/л проти 8,1 ммоль/л ( $p = 0,03$ ), глікованого Нb – 5,7 % проти 7,2 % ( $p = 0,001$ ), масометричні та функціональні показники ЕхоКГ ( $p < 0,01$ ).

При ФП глікований Нb становив 6,5 ммоль/л, а в осіб без ФП – 7,4 ммоль/л. Рівні цукру під час дослідження добового глікемічного профілю також виявились вищими в осіб без ФП.

З-поміж обстежених пацієнтів рівні глюкози, глікованого Нb і глікемічного профілю виявились істотно вищими у групі постійної форми, ніж у групі персистентної, та ще вищими, ніж при пароксизмальній ФП.

## Обговорення

У пацієнтів із високим зростом, в яких виявлена ФП, визначили вірогідні відмінності клінічної симптоматики без суттєвого впливу на кількість рецидивів та їхню тривалість.

У науковій літературі є повідомлення про вплив зросту на перебіг ФП. Вчені Пенсільванського університету (США) проаналізували генетичні варіанти, пов'язані зі зростом, у понад 500 000 осіб. Виявили, що вони тісно пов'язані з ФП. Отже, збільшення зросту може бути причиною ФП. Цей взаємозв'язок зберігався і після того, як врахували інші фактори розвитку аритмії, як-от високий АТ і ЦД. Учені виявили, що зі

збільшенням зросту на кожен дюйм (2,54 см) вище від середнього (170 см) ризик розвитку ФП зростає майже на 3 % [7].

Інші чинники, що мали вагомий вплив на перебіг і розвиток наступного епізоду ФП: стать, індекс Кетле, тривалість АГ, САТ, глюкоза, глікований Нb, сечовина, загальний фібриноген, ТГ, товщина МШП, ЗС ЛШ, маса міокарда ЛШ, концентричний тип ремоделювання. Втім, багатфакторний аналіз показав: тільки індекс Кетле, тривалість АГ і рівень глікованого Нb – найбільш значущі показники розвитку частих рецидивів ФП.

З'ясували, що ризик виникнення наступного епізоду чітко пов'язаний із наявністю хоча б одного пароксизму в анамнезі та збільшується в 5,56 раза (Ді, 95 % 1,14–20,9;  $p = 0,01$ ).

Порівнявши морфофункціональні показники міокарда в різних групах, виявили вплив ФП, АГ і ЦД на процеси ремоделювання міокарда. Добре відомо, що динаміка морфофункціональних змін ЛП залежить і від наявності АГ, і від ФП [8,9]. Результати дослідження підтвердили, що на збільшення ЛП вагомий вплив має ФП. АГ також вносить свої корективи в ремоделювання серця, зокрема спричиняє його гіпертрофію, а наявність ЦД ще більше посилює цей вплив. У групі ізольованої форми ФП переважав дилатаційний тип ремоделювання (можливо, це пов'язано з впливом алкоголю на міокард, який визначили в цій когорті пацієнтів).

В одному з досліджень виявили низку чинників, що пов'язані з підвищеним ризиком прогресування ФП від пароксизмальної до постійної (час від першого пароксизму, діаметр ЛП, щоденне вживання алкоголю) [14]. У нашому дослідженні виявили чітку залежність прогресування ФП до постійної форми від таких показників ЕхоКГ, як ЛП ( $p = 0,0001$ ), ПШ ( $p = 0,02$ ), ФВ ( $p = 0,02$ ).

Виявили залежність частоти виникнення пароксизмів ФП від низки показників: рівня САТ ( $p = 0,02$ ), ДАТ ( $p = 0,03$ ), добової варіабельності САТ ( $p = 0,05$ ), глікемії натще ( $p = 0,03$ ), глікованого Нb ( $p = 0,001$ ), масометричних і функціональних даних ЕхоКГ ( $p < 0,01$ ). Тобто ці показники мали істотний вплив на рецидив пароксизмів ФП.

Отже, підтвердились попередні гіпотези [10,11], що на виникнення пароксизмів ФП впливають і високі показники САТ, і його добові коливання.

З'ясували, що вищі рівні глікемії також пов'язані з підвищеним ризиком ФП. Так, при підвищенні рівня глікованого Нb на 1 % ризик розвитку ФП зростає в 1,14 раза [12]. Встановили: поганий контроль глікемії та більша тривалість діабету також пов'язані з розвитком ФП [15]. Axel Brandes et al. довели, що ризик розвитку пароксизму ФП збільшується на 3 % із кожним роком тривалості діабету [10].

Оскільки показники глікованого Нb і глікемічного профілю виявились вищими в осіб без ФП, то, очевидно, за умов діагностованої ФП хворі перебувають під ретельнішим спостереженням, мають кращий комплаєнс і починають стабільно приймати ліки. Поганий контроль глікемії – один із чинників розвитку ФП, тобто в нашому дослідженні підтвердився вплив тривалої гіперглікемії на ФП [15].

## Висновки

1. На почастішання рецидивів ФП мали вплив вищі показники САТ, ДАТ, добова варіабельність САТ, глікемія натще, показники ЕхоКГ. Найбільший вплив на розвиток частих пароксизмів ФП показали індекс Кетле, тривалість АГ і рівень глікованого Нb. Підтверджено феномен «ФП провокує ФП», оскільки в обстежених хворих за наявності в анамнезі хоча б одного епізоду ФП ризик наступного зростає у 5,56 раза.

2. При зниженні ФВ менше ніж 51,4 % ризик розвитку наступного пароксизму підвищується, а при її зниженні менше ніж 30,0 % зростає ризик переходу в постійну форму. Істотний вплив на хронізацію ФП мало також збільшення розміру ЛП понад 4,43 см та ПШ більше ніж 2,59 см.

**Перспективи подальших досліджень.** Сформулювали основні уявлення про чинники розвитку і фактори обтяження ФП в умовах коморбідності АГ і ЦД. Але питання про те, якими саме шляхами здійснюється цей вплив і як ремоделювання міокарда впливає на розвиток ФП в умовах названої коморбідності, потребує продовження вивчення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.03.2022

Після доопрацювання / Revised: 04.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 07.04.2022

## Відомості про авторів:

Гребеник М. В., д-р мед. наук, професор каф. терапії і сімейної медицини ФПО, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0002-8118-5742](https://orcid.org/0000-0002-8118-5742)

Гончарук Ю. В., аспірант каф. терапії і сімейної медицини ФПО, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0002-1804-9932](https://orcid.org/0000-0002-1804-9932)

## Information about authors:

Hrebenyk M. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Honcharuk Yu. V., MD, Postgraduate student of the Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

## Список літератури

- [1] 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>
- [2] Age and sex differences in atrial fibrillation among patients with atrial fibrillation / N. Akoum et al. *EP Europace*. 2018. Vol. 20. Issue 7. P. 1086-1092. <https://doi.org/10.1093/europace/eux260>
- [3] Ceornodolea A. D., Bal R., Severens J. L. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Research and Treatment*. 2017. Vol. 2017. P. 8593207. <https://doi.org/10.1155/2017/8593207>

- [4] Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018 / Y. Ostchega, C. D. Fryar, T. Nwankwo, D. T. Nguyen. *NCHS data brief*. 2020. Issue 364. P. 1-8.
- [5] Ampofo A. G., Boateng E. B. Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 167. P. 108362. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108362>
- [6] Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune et al. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018. Vol. 32. Issue 5. P. 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
- [7] University of Pennsylvania School of Medicine. Taller people have increased risk for developing atrial fibrillation: Height is a causal risk factor for AFib: Study. *ScienceDaily*. 13 November 2019. URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/11/191113092606.htm>
- [8] Association of central blood pressure with left atrial structural and functional abnormalities in hypertensive patients: Implications for atrial fibrillation prevention / M. Przewlocka-Kosmala et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. Vol. 26. Issue 10. P. 1018-1027. <https://doi.org/10.1177/2047487319839162>
- [9] The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study / A. Masci et al. *Frontiers in Physiology*. 2019. Vol. 9. P. 1938. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01938>
- [10] Risk Factor Management in Atrial Fibrillation / A. Brandes et al. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018. Vol. 7. Issue 2. P. 118-127. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2>
- [11] Hypertension Burden and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study / S. R. Lee et al. *Hypertension*. 2021. Vol. 77. Issue 3. P. 919-928. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16659>
- [12] Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation / Z. Li et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. Issue 32. P. 53714-53729. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16342>
- [13] Кисельов С. М. Сучасні уявлення щодо предикторів виникнення та прогресування фібриляції передсердь. *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23. № 6. С. 845-850. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.232397>
- [14] 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>
- [15] Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study / S. Seyed Ahmadi et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2020. Vol. 19. Issue 9. P. 9. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0983-1>
- [16] Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circulation Research*. 2018. Vol. 122. Issue 2. P. 352-368. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311402>
- [8] Przewlocka-Kosmala, M., Jasic-Szpak, E., Rojek, A., Kabaj, M., Sharman, J. E., & Kosmala, W. (2019). Association of central blood pressure with left atrial structural and functional abnormalities in hypertensive patients: Implications for atrial fibrillation prevention. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(10), 1018-1027. <https://doi.org/10.1177/2047487319839162>
- [9] Masci, A., Barone, L., Dedè, L., Fedele, M., Tomasi, C., Quarteroni, A., & Corsi, C. (2019). The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study. *Frontiers in Physiology*, 9, Article 1938. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01938>
- [10] Brandes, A., Smit, M. D., Nguyen, B. O., Rienstra, M., & Van Gelder, I. C. (2018). Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 7(2), 118-127. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2>
- [11] Lee, S. R., Park, C. S., Choi, E. K., Ahn, H. J., Han, K. D., Oh, S., & Lip, G. (2021). Hypertension Burden and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension*, 77(3), 919-928. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16659>
- [12] Li, Z., Wang, Z., Yin, Z., Zhang, Y., Xue, X., Han, J., Zhu, Y., Zhang, J., Emmert, M. Y., & Wang, H. (2017). Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget*, 8(32), 53714-53729. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16342>
- [13] Kyselov, S. M. (2021). Suchasni uavlennia shchodo predyktoriv vynyknennia ta prohresuvannia fibriliasii peredserd [Current concepts on predictors of atrial fibrillation occurrence and progression]. *Zaporozhye medical journal*, 23(6), 845-850. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.232397> [in Ukrainian].
- [14] 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>
- [15] Seyed Ahmadi, S., Svensson, A. M., Pivodic, A., Rosengren, A., & Lind, M. (2020). Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), Article 9. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0983-1>
- [16] Verdecchia, P., Angeli, F., & Reboldi, G. (2018). Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circulation Research*, 122(2), 352-368. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311402>

## References

- [1] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., 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>
- [2] Akoum, N., Mahnkopf, C., Kholmovski, E. G., Brachmann, J., & Marrouche, N. F. (2018). Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *EP Europace*, 20(7), 1086-1092. <https://doi.org/10.1093/europace/eux260>
- [3] Ceomodolea, A. D., Bal, R., & Severens, J. L. (2017). Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Research and Treatment*, 2017, Article 8593207. <https://doi.org/10.1155/2017/8593207>
- [4] Ostchega, Y., Fryar, C. D., Nwankwo, T., & Nguyen, D. T. (2020). Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. *NCHS data brief*, (364), 1-8.
- [5] Ampofo, A. G., & Boateng, E. B. (2020). Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167, Article 108362. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108362>
- [6] Aune, D., Feng, T., Schlesinger, S., Janszky, I., Norat, T., & Riboli, E. (2018). Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(5), 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
- [7] University of Pennsylvania School of Medicine. (2019, November 13). Taller people have increased risk for developing atrial fibrillation: Height is a causal risk factor for AFib: Study. *ScienceDaily*. <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/11/191113092606.htm>

## Прогностичне значення зниженого гомілково-плечового індексу у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію

Ю. М. Сіренко<sup>id</sup> A,B,C,E,F, О. Л. Рековець<sup>id</sup> \*A,B,C,D, С. А. Поліщук<sup>B,C</sup>

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

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

У разі резистентної артеріальної гіпертензії (АГ) пацієнти мають істотно вищий ризик розвитку інсульту, інфаркту міокарда, захворювання нирок, серцевої недостатності, смерті, ніж хворі з контрольованим підвищеним артеріальним тиском (АТ). Підвищена жорсткість артерій – важливий фактор, що визначає серцево-судинний ризик. Ураження периферичних артерій належать до уражень органів-мішеней, і його наявність переводить пацієнта у розряд високого або дуже високого ризику. Найпростіший неінвазивний метод виявлення ураження периферичних судин у пацієнтів – визначення гомілково-плечового індексу (ГПІ).

**Мета роботи** – встановлення частоти ураження периферичних артерій нижніх кінцівок за допомогою визначення гомілково-плечового індексу та його впливу на прогноз у хворих на резистентну АГ старшої вікової групи (>55 років) з використанням автоматичних приладів для вимірювання АТ.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили хворих на АГ віком від 55 років – 150 осіб із підвищенням АТ 3 ступеня; обстежили також 20 практично здорових осіб того самого віку. У дослідження залучали тільки пацієнтів, які не мали клінічних симптомів ураження периферичних судин, цукрового діабету 2 типу. Гомілково-плечовий індекс визначали автоматичним приладом.

**Результати.** Частота виявлення ураження стегнових артерій за методом вимірювання АТ на плечі та гомілці в безсимптомних хворих із резистентною АГ становила 14,0 %. Для детального аналізу всіх хворих на АГ поділили на дві підгрупи залежно від величини ГПІ: в підгрупу А включили пацієнтів (n = 129) із ГПІ >0,9, у підгрупу Б (n = 21) – з ГПІ ≤0,9.

У хворих на резистентну АГ в разі ураження периферичних артерій частіше виявляли такі фактори: більшу тривалість АГ, наявність ізольованої систолічної АГ, нижчий рівень швидкості клубочкової фільтрації. Знижений ГПІ (≤0,9) у хворих на резистентну АГ асоціювався зі збільшенням ризику виникнення несприятливих серцево-судинних ускладнень в 1,4 раза, ризику смерті від усіх причин – в 1,9 раза.

**Висновки.** У хворих на резистентну артеріальну гіпертензію знижений гомілково-плечовий індекс асоціювався зі збільшенням ризику виникнення несприятливих серцево-судинних ускладнень в 1,4 раза, ризику смерті від усіх причин – в 1,9 раза.

### Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, гомілково-плечовий індекс, жорсткість артерій.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 279-285

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

## Prognostic value of low ankle-brachial index in patients with resistant hypertension

Yu. M. Sirenko, O. L. Rekovets, S. A. Polishchuk

In the presence of resistant hypertension, patients have a significantly higher risk of stroke, myocardial infarction, kidney disease, heart failure, and death than patients with elevated blood pressure. Increased arterial stiffness is an important factor in determining cardiovascular risk. Peripheral artery damage is a target organ lesion, and its presence puts the patient at high or very high risk. The simplest non-invasive method of detecting peripheral vascular damage in patients is to determine the ankle-brachial index (ABI).

**Aim.** To detect the frequency of damage to the lower extremity peripheral arteries by determining the ankle-brachial index and its impact on the subsequent prognosis in patients of older age (>55 years) with resistant hypertension using automatic blood pressure monitors.

**Materials and methods.** The object of the study were patients with hypertension aged 55 years – 150 people with elevated blood pressure of the 3<sup>rd</sup> degree and 20 healthy people of the same age. The study included only those patients who did not have clinical symptoms of peripheral vascular disease, type 2 diabetes mellitus. Determination of the ABI was performed by an automatic device.

**Results.** The frequency of femoral artery lesions detection by measuring blood pressure on the brachial and legs in asymptomatic patients with resistant hypertension was 14.0 %. For a detailed analysis, we divided all patients with hypertension depending on the value of the ABI into two subgroups: subgroup A included patients (n = 129) with an ABI value >0.9, subgroup B (n = 21) – with the value of ≤0.9.

In patients with resistant hypertension and peripheral arterial disease, the more common factors were: longer duration of hypertension, the presence of isolated systolic hypertension and a lower level of glomerular filtration rate. Decreased ABI (≤0.9) in patients with resistant hypertension was associated with a 1.4-fold increased risk of adverse cardiovascular complications and a 1.9-fold increased risk of all-cause mortality.

**Conclusions.** In patients with resistant hypertension, a reduced ankle-brachial index was associated with a 1.4-fold increased risk of adverse cardiovascular complications and a 1.9-fold increased risk of all-cause mortality.

### Key words:

arterial hypertension, ankle-brachial index, vascular stiffness.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 279-285

Незважаючи на істотні досягнення у виявленні та лікуванні, артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основним глобальним чинником розвитку серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень [2,3]. Підвищення артеріального тиску (АТ) виявляють у 25–40 % дорослого населення [1–4]. Але виявили істотні розбіжності цього показника в різних країнах світу: від дуже низьких значень поширеності у деяких країнах Африки до 40–45 % у США та скандинавських країнах. За даними офіційної статистики МОЗ, починаючи з 2005 року в Україні реєструють понад 10 млн осіб із підвищеним АТ, і це більше ніж третина дорослого населення.

Дуже часто у конкретного хворого протягом тривалого часу АГ проявляється єдиною ознакою – підвищенням АТ, а виявлення клінічної симптоматики, наявність скарг у пацієнта визначають розвиток уражень органів-мішеней. Нині вимірювання АТ у кабінеті лікаря – основний метод діагностики та контролю ефективності лікування АГ. Усі сучасні рекомендації та настанови вказують, що слід здійснювати кількаразове вимірювання АТ протягом візиту до лікаря, а під час першого прийому необхідно вимірювати АТ на обох верхніх і нижніх кінцівках.

За чинними рекомендаціями, основна увага на прийомі в лікаря зосереджена на стратифікації ризику виникнення серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень у наступному перебігу захворювання. Ступінь ризику визначається не тільки і не скільки ступенем підвищення АТ, а передусім наявністю факторів ризику, уражень органів-мішеней, що зумовлені АГ, а також супутніх серцево-судинних (атеросклероз і його ускладнення) та інших захворювань (цукровий діабет, хронічна хвороба нирок тощо).

У всіх сучасних класифікаціях ураження периферичних артерій АГ визначено як ураження органів-мішеней, і його наявність переводить пацієнта у розряд високого або дуже високого ризику. При АГ перший орган, що зазнає ураження, – магістральні артерії, а підвищений АТ є фактором виникнення та прогресування уражень периферичних судин. Наявність такого ураження в пацієнтів істотно підвищує ризик виникнення тяжких серцево-судинних, судинно-мозкових ускладнень і смерті.

Найпростіший неінвазивний метод виявлення в пацієнтів ураження периферичних судин – визначення голілково-плечового індексу (ГПІ). За даними різних рекомендацій і на думку експертів, цей метод є найдоступнішим для скринінгу таких пацієнтів, оскільки вимірювання АТ на верхніх і нижніх кінцівках необхідно здійснювати під час першого візиту, а в разі виявлення патологічних змін – надалі протягом спостереження [16,17,21,25].

Але, як показує практика, у реальних умовах під час візиту пацієнта українські лікарі цей метод застосовують вкрай рідко через певну трудомісткість, бо при цьому витрачається чимало часу на вимірювання АТ сфінгоманомером спочатку на обох верхніх кінцівках, потім – на обох нижніх. Ба більше, за час, що витрачений на ці діагностичні процедури, рівень АТ може мати природні коливання, а це істотно знижує діагностичні можливості вимірювання. Заборона ртуті та технологічні винаходи в галузі виробництва медичної техніки в багатьох країнах сприяли розвитку та поширенню напівавтоматичних і автоматичних приладів для вимірювання АТ методом

осцилометрії. Використання автоматизованого нагнітання повітря та стандартне однотипне виконання випуску повітря з манжети під час кожного вимірювання дають змогу уникнути впливу суб'єктивних чинників, що можуть змінювати результати вимірювання під час звичайного вимірювання АТ.

Доведено, що найефективнішим і найбільш практичним є використання осцилометричного методу як основного для вимірювання АТ і в умовах клініки, і поза кабінетом лікаря (домашнє й амбулаторне моніторування АТ). Підтверджено, що більшість автоматичних осцилометричних приладів мають точність на рівні ртутних сфінгоманомерів. Ба більше, автоматичні прилади дають змогу документувати результати вимірювання (друкувати, заносити в пам'ять, комп'ютерну базу даних, передавати через засоби зв'язку тощо), а отже підвищують діагностичну значущість обстеження. Наявність кількох приладів одночасно або приладів, що дають змогу вимірювати АТ двома чи більше манжетами, може істотно скоротити витрати часу на таке первинне обстеження пацієнта.

Резистентна АГ – стан, коли рівень АТ залишається високим або неконтрольованим, незважаючи на приймання антигіпертензивних препаратів. За наявності резистентної АГ пацієнти мають істотно вищий ризик розвитку інсульту, інфаркту міокарда, захворювання нирок, серцевої недостатності та смерті, ніж хворі із контрольованим підвищеним АТ. Резистентну АГ діагностують, якщо АТ залишається високим (140/90 мм рт. ст. і вище) після приймання 3 антигіпертензивних препаратів першого ряду, включаючи один діуретик, або коли для контролю АТ необхідні 4 чи більше засобів.

## Мета роботи

Встановлення частоти ураження периферичних артерій нижніх кінцівок за допомогою визначення голілково-плечового індексу та його впливу на прогноз у хворих на резистентну АГ старшої вікової групи (>55 років) з використанням автоматичних приладів для вимірювання АТ.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили хворих на АГ віком від 55 років, які звернулися до поліклініки та відділення вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, – 150 осіб із рівнем підвищення АТ 3 ступеня; обстежили також 20 практично здорових осіб того самого віку. У дослідження залучали тільки пацієнтів, які не мали клінічних симптомів ураження периферичних судин, цукрового діабету 2 типу. У дослідження не включали курців, хворих зі стійкими порушеннями ритму серця (фібриляцією передсердь, частою шлуночковою екстрасистолією тощо). Група здорових осіб обрана з архіву бази даних відділення за зіставними демографічними даними; відсутність серцево-судинного захворювання визначали, ґрунтуючись на результатах клінічного обстеження, даних добового моніторування АТ, показниках ехокардіографії та сонографії каротидних артерій, коронарографії (відсутність атеросклеротичних уражень).



Усім хворим здійснили загальне клінічне обстеження, виміряли антропометричні показники, обчислили індекс маси тіла (ІМТ) за відомою формулою. Програма дослідження, крім загальноклінічних і стандартних лабораторних процедур, передбачала одночасне вимірювання АТ на обох верхніх кінцівках у положенні сидячи (тричі, надалі обрахували середню величину). Під час обстеження визначали руку, на якій АТ вищий. Наступний крок – одночасне вимірювання АТ на верхній кінцівці із вищим рівнем АТ і на нижній кінцівці в положенні лежачи (тричі з обчисленням середньої величини на одній нозі, потім – тричі на іншій). Після цього обрахували гомілково-плечовий індекс як відношення середнього рівня систолічного АТ (САТ) окремо на правій і лівій гомілці до середнього рівня САТ на плечі з вищим АТ. Якщо отримували значення менше ніж 0,9, діагностували стенотичне ураження артерій на відповідному боці [23,25].

АТ вимірювали вранці (8:00–10:00) після 5-хвилинного відпочинку в спеціальній лабораторії з наявністю зручних крісел і кушетки [1,4]. Вимірювання АТ на верхній кінцівці та гомілці здійснили за допомогою апарата Omron M7 (компанія Omron, Японія).

Використання приладів автоматичного вимірювання АТ дало змогу істотно спростити визначення ГПІ, максимально знизило імовірність похибки, що пов'язана з процедурою вимірювання. Вважаємо, що в амбулаторних умовах це дослідження може здійснювати спеціально навчена медична сестра чи навіть лаборант, а найскладнішим етапом є навчання правильно накладати манжету. Для власне вимірювання після накладання манжет достатньо лише одночасно натиснути на дві кнопки.

Ехокардіографічне дослідження здійснили всім хворим за стандартною методикою в М- і В-режимі на апараті HP-Sonos-4500 (Hewlett-Packard, США). Масу міокарда визначали за рекомендаціями American Society of Echocardiography Convention [2,4]. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) визначали за співвідношенням маси міокарда лівого шлуночка до площі поверхні тіла [13]. Біохімічні аналізи виконали на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рівень креатиніну, глюкози та холестерину сироватки крові. Рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) обчислювали за формулою CKD-EPI [3].

Спостереження за хворими передбачало повторні візити із загальним клінічним обстеженням 1 раз на 6 місяців. Реєстрували серцево-судинні ускладнення як кінцеві точки спостереження (інсульт, інфаркт міокарда, серцево-судинна смерть, госпіталізація у зв'язку з серцевою недостатністю, нестабільна стенокардія, атеросклероз нижніх кінцівок, ампутація, смерть від інших причин). Середній термін спостереження становив 80 місяців.

Статистично результати дослідження опрацювали після створення баз даних у системах Microsoft Excel та Access. Середні показники пацієнтів визначали за допомогою Microsoft Excel, усі інші статистичні розрахунки здійснили, використавши програму SPSS 21.0. Вірогідність різниці середніх значень між групами обстежених визначали методом незалежного t-тесту для середніх, застосували програму SPSS 21.0.

## Результати

Частота виявлення ураження стегнових артерій за методом вимірювання АТ на плечі та гомілці у безсимптомних хворих на резистентну АГ становила 14,0 %.

Для детального аналізу всіх хворих на АГ поділили на дві підгрупи залежно від величини ГПІ: в підгрупу А включили пацієнтів ( $n = 129$ ) із ГПІ  $>0,9$ , у підгрупу Б ( $n = 21$ ) – з ГПІ  $\leq 0,9$ .

Основні демографічні та клінічні параметри пацієнтів із підгруп А та Б, а також практично здорових осіб (група контролю) наведені в таблиці 1. За цими даними, хворі обох підгруп і групи контролю не відрізнялися за віком і статтю. У пацієнтів з ураженням периферичних судин виявили тенденцію до більшого терміну перебігу АГ з часу діагностики. Кількість антигіпертензивних препаратів у підгрупах А і Б – без значущої різниці. ІМТ вищий у хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами, але не відрізнявся у підгрупах. Концентрація загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЦ) і тригліцеридів (ТГ) більша у хворих на АГ порівняно з особами групи контролю, без вірогідної різниці між підгрупами А та Б. Разом із тим, концентрація холестерину ліпопротеїдів високої щільності ЛПВЩ (ХСЛПВЩ) вірогідно нижча у хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами, не відрізнялася в підгрупах А і Б. Рівень глюкози крові у групі хворих на АГ – у межах норми, але достовірно вищий, ніж у контрольній групі; за цим показником підгрупи хворих на АГ вірогідно не відрізнялися.

Очевидно, що показники САТ і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у групі хворих на АГ вірогідно вищі, ніж у практично здорових осіб. За рівнем САТ пацієнти обох підгруп не відрізнялися, але ступінь підвищення ДАТ у підгрупі А вірогідно більший порівняно з підгрупою Б:  $103,2 \pm 1,2$  мм рт. ст. і  $78,0 \pm 4,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Отже, хворі з підгрупи Б мали здебільшого ізольовану систолічну АГ, коли фіксують вищий рівень пульсового АТ (ПАТ).

Інший важливий показник, за яким підгрупи хворих вірогідно відрізнялися, – рівень розрахункової ШКФ (рШКФ). В обох підгрупах рШКФ – у межах помірного зниження ( $90\text{--}60$  мл/хв/1,72 м<sup>2</sup>), у пацієнтів з ознаками ураження периферичних артерій він на 7 % нижчий, ніж в осіб без ознак ураження ( $p < 0,05$ ). Отже, фактори, що найчастіше виявляли у хворих з ураженням периферичних артерій, – більша тривалість АГ, наявність ізольованої систолічної АГ, нижчий рівень рШКФ.

Під час наступного динамічного спостереження протягом в середньому 80 (від 50 до 90) місяців зафіксували 69 серцево-судинних ускладнень або фатальних подій (46 %). Частота розвитку ускладнень у часі (крива Каплана–Маєра) наведена на рис. 1. Частота розвитку ускладнень у хворих на резистентну гіпертензію майже збігається з даними інших авторів [19].

За даними, що наведені на рис. 1, найбільша частота серцево-судинних ускладнень припадала на перші 40 місяців спостереження, здебільшого це нефатальні ускладнення. Більшість фатальних подій настала після 40 місяців спостереження.

Показники виживаності без розвитку ускладнень протягом періоду спостереження (криві Каплана–Маєра) у підгрупах наведені на рис. 2. Аналіз частоти розвитку

Таблиця 1. Загальна характеристика груп пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Усі пацієнти, n = 150	Підгрупа А з ГПІ >0,9, n = 129	Підгрупа В з ГПІ ≤0,9, n = 21	Контрольна група, n = 20
Вік, роки	58,36 ± 1,61	57,24 ± 1,71	59,92 ± 2,22	57,01 ± 1,99
Стать, чол./жін., %	48%/52%	43%/67%	60%/40%	48%/52%
Тривалість АГ, роки	9,41 ± 0,91	7,08 ± 0,93	9,61 ± 1,10	0
Кількість антигіпертензивних препаратів	3,80 ± 1,28	3,60 ± 1,67	4,10 ± 1,91	0
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,20 ± 0,93*	28,13 ± 0,97*	31,60 ± 1,27*	26,60 ± 1,97
САТ, мм рт. ст.	158,48 ± 0,86*	157,32 ± 0,96*	160,23 ± 1,78*	131,08 ± 1,96
ДАТ, мм рт. ст.	97,69 ± 1,08*	103,21 ± 1,21**	78,02 ± 4,60	82,34 ± 1,88
Загальний холестерин, ммоль/л	5,60 ± 0,85*	5,50 ± 0,95*	5,80 ± 1,35	4,50 ± 1,75
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,26 ± 0,55*	3,05 ± 0,65	3,71 ± 0,85*	2,50 ± 0,99
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,06 ± 0,06*	1,05 ± 0,05*	0,97 ± 0,09*	1,25 ± 0,09
Тригліцериди, ммоль/л	1,75 ± 0,07	1,72 ± 0,08	1,81 ± 0,92	1,61 ± 0,96
Глюкоза, ммоль/л	5,97 ± 0,14*	5,89 ± 0,16*	6,03 ± 0,79*	5,02 ± 0,86
рШКФ, мл/хв/1,72 м <sup>2</sup>	67,69 ± 0,72*	70,75 ± 0,78**	65,64 ± 1,08*	88,69 ± 0,98
ГПІ	1,02 ± 0,07	1,14 ± 0,07**	0,87 ± 0,09	1,16 ± 0,09

ЛПНЩ: ліпопротеїди низької щільності; ЛПВЩ: ліпопротеїди високої щільності; \*: вірогідність різниці між групою хворих на АГ і контрольною групою; \*\*: вірогідність різниці між підгрупами А та Б.

1 Вживання без подій

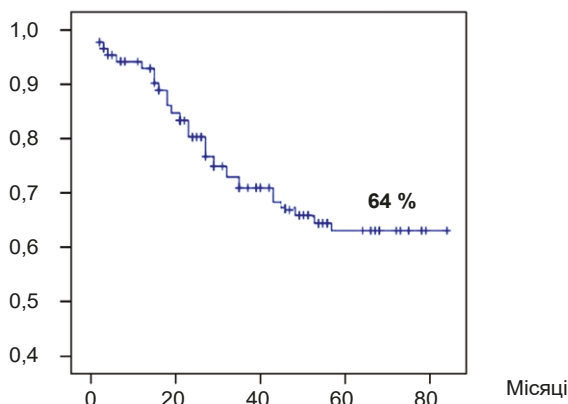


Рис. 1. Криві Каплана–Маєра виживання хворих на резистентну АГ без розвитку серцево-судинних ускладнень.

2 Вживання без подій

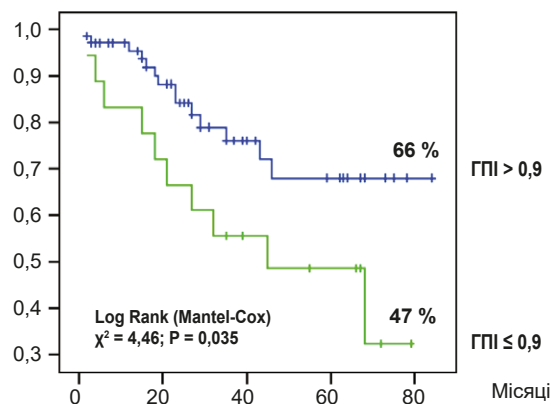


Рис. 2. Криві виживаності хворих на резистентну АГ із різним початковим рівнем ГПІ.

кінцевих точок у підгрупах хворих показав вірогідно більшу кількість нових серцево-судинних ускладнень і смертей у підгрупі з початковим рівнем ГПІ ≤0,9: у 66 % осіб із підгрупи Б та 47 % пацієнтів із підгрупи А ( $p < 0,048$ ). Отже, без ускладнень за період спостереження в підгрупі А залишилися 53 %, а в підгрупі Б – лише 34 % хворих.

Істотною, на нашу думку, була різниця за частотою розвитку фатальних подій, яка в підгрупі Б становила половину усіх випадків за 80 місяців спостереження ( $n = 6$ ), загальна смертність у цій підгрупі – 28,6 %. У підгрупі А за час спостереження фатальні події становили лише третину усіх ускладнень ( $n = 20$ ), загальна смертність за період спостереження – 15,0 % ( $p < 0,044$ ).

Отже, знижений ГПІ у хворих на резистентну АГ асоціювався зі збільшенням ризику виникнення несприятливих серцево-судинних ускладнень в 1,4 раза, а ризику смерті від усіх причин – в 1,9 раза.

Для оцінювання прогностичного значення ГПІ як незалежного предиктора несприятливого прогнозу здійснили мультиваріантний регресійний аналіз Кокса на основі моделей пропорційної небезпеки. Значення

ГПІ, що одержали, порівняли з відомими чинниками несприятливого прогнозу. Результати аналізу наведено в таблиці 2.

За даними, що наведені, незалежний вірогідний зв'язок із несприятливим прогнозом мали такі параметри: старший вік, чоловіча стать, високий ПАТ, низький ДАТ, високий вміст ХСЛПНЩ, підвищений ІМЛПШ, низький рівень рШКФ. Для величини ГПІ виявили вірогідне негативне прогностичне значення – 1,13 ( $p = 0,041$ ). Отже, в нашій моделі ГПІ мав також незалежне прогностичне значення для оцінювання можливості виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті.

## Обговорення

Рівень АТ і наявність уражень органів-мішеней – складові, що визначають ризик розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень у хворих на АГ. Перебіг АГ характеризується тим, що тривалий час ознаки ураження органів-мішеней не мають клінічних проявів, їх визначають тільки під час інструментального дослі-

дження. Наявність ознак ураження судин автоматично переводить пацієнта з АГ до групи високого або дуже високого ризику і спричиняє необхідність агресивнішої тактики лікування. Результати нашого дослідження переконливо довели можливість використання простого неінвазивного методу діагностики ураження периферичних судин у хворих на АГ, дали змогу чітко визначити цільові категорії пацієнтів, у яких доцільно його застосовувати (віком від 55 років, з ізольованою систолічною АГ, ознаками ураження нирок).

У низці досліджень [11, 16, 20] показано, що ураження периферичних артерій, підтверджене низьким ГПІ, у різних категорій пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями асоціюється з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень на 22–35 %, смерті – на 32 %. Низький рівень ГПІ часто поєднувався з ознаками ураження сонних, стегнових артерій (потовщення інтима-медіа) та органів-мішеней (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, інсульт і транзиторна ішемічна атака) [5, 6, 19].

У загальній популяції знижений рівень ГПІ виявляють у 4–5 % осіб віком від 40 років [22], на сьомій декаді життя цей показник зростає до 10–15 % [22]. Із результатами інших дослідників збігаються наші попередні результати щодо частоти виявлення ураження периферичних артерій у популяції безсимптомних хворих на АГ, що становила майже 6 %. Зауважимо, що ці дані ми також отримали за допомогою автоматичних вимірювачів АТ.

У цьому дослідженні частота виявлення зниженого ГПІ у хворих на резистентну АГ віком понад 55 років істотно більша, становить 14 %. Зниження ГПІ в загальній популяції вдвічі частіше діагностують у чоловіків, ніж у жінок, а також у хворих на цукровий діабет порівняно з пацієнтами без нього (11 % проти 4 %) [18, 22, 23]. Частота виявлення низького ГПІ зростає за наявності атеросклеротичних уражень судин іншої локалізації та в курців [6, 9, 20]. У більшості хворих із ураженнями периферичних артерій виявляють супутню АГ [7, 9, 22], що в нашому дослідженні була основним захворюванням. Ми цілеспрямовано не залучали до дослідження пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин для визначення незалежної прогностичної цінності ГПІ у більш «рафінованих» когорті хворих без очевидних факторів розвитку периферичного атеросклерозу.

Особливу увагу привертає ізольована систолічна АГ, розвиток якої, з одного боку, пов'язаний зі змінами пружно-еластичних властивостей артерій, а її поява свідчить про суттєве ураження стінок магістральних артерій. З іншого боку, при ізольованій систолічній АГ високий пульсовий АТ є додатковим чинником наступного прогресування ураження периферичних судин [2, 4, 8, 10, 12, 14, 24, 25]. Отже, у цих хворих є всі підстави для залучення в програму обстеження з визначенням ГПІ для пошуку доклінічних ознак ураження артеріальних судин.

За даними дослідження ABCO, у хворих із низьким ГПІ недостатній контроль АТ (група менш жорсткого контролю) асоціювався з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, а ефективний контроль АТ (група жорсткого контролю) не асоціювався з підви-

**Таблиця 2.** Оцінювання прогностичного значення гомілково-плечового індекса в пацієнтів із резистентною гіпертензією

Вік хворого	КШ (ДІ) вірогідність
Стать (1 – чоловіча, 2 – жіноча)	1,66 (1,11–1,99), 0,043
Початковий рівень САТ	0,89 (0,81–0,93), 0,037
Початковий рівень ДАТ	0,91 (0,86–0,95), 0,045
Початковий рівень ПАТ	0,82 (0,78–0,88), 0,043
Рівень ХС ЛПНЩ	0,95 (0,87–0,99), 0,048
Рівень глюкози	0,98 (0,91–1,03), 0,040
ІММЛШ	0,82 (0,73–0,91), 0,035
рШКФ	0,97 (0,89–0,99), 0,042
ГПІ	1,13 (1,02–1,87), 0,041

щеним ризиком виникнення таких подій [15]. Дослідники переконливо довели, що інтенсивний контроль АТ (менше ніж 125/75 мм рт. ст.) у хворих на цукровий діабет дав змогу істотно зменшити імовірність розвитку серцево-судинних ускладнень навіть при високому та дуже високому ступені ризику.

O'Hare A. et al. у пацієнтів із цукровим діабетом і низьким ГПІ частіше реєстрували підвищений рівень креатиніну в сироватці крові. За даними спостереження за 13 655 хворими в загальній популяції дослідження АКІС, початково знижений ГПІ був предиктором підвищення вмісту креатиніну впродовж наступних 3 років [18]. Зв'язок уражень периферичних артерій із порушенням функції нирок виявили і в нашому дослідженні. Якщо на тлі АГ був наявний діабет, фіксували збільшення ризику розвитку уражень інших органів-мішеней, передусім нирок. На нашу думку, саме цукровий діабет – ключовий чинник, що поєднує ураження нирок і периферичних судин. Іншими показниками, що пов'язані з ураженням нирок і периферичних судин, за результатами нашого дослідження, можуть бути тривала АГ і високий рівень ПАТ.

Отже, розрахунок ГПІ за допомогою автоматичних вимірювачів АТ нині стає простим і доступним амбулаторним неінвазивним методом діагностики ураження периферичних судин у пацієнтів з АГ. Знижений ГПІ ( $\leq 0,9$ ) у хворих на резистентну АГ дає важливу додаткову прогностичну інформацію та може вплинути на ухвалення рішення щодо інтенсифікації терапії в таких пацієнтів. Наш досвід дає підстави рекомендувати ширше використання цього методу в практиці лікарів сімейної медицини, терапевтів і кардіологів для діагностики ураження периферичних артерій і стратифікації ризику в пацієнтів з АГ.

**Обмеження дослідження.** Наше пілотне дослідження було одноцентровим, відкритим, а отже включало невелику кількість пацієнтів; не вивчали вплив лікування на динаміку показників.

## Висновки

1. Використання автоматичних вимірювачів АТ дає змогу зробити визначення ГПІ простим доступним амбулаторним неінвазивним методом діагностики уражень периферичних судин у хворих на АГ.

2. У пацієнтів із резистентною АГ фактори, які виявляли частіше у хворих з ураженням периферичних артерій, – більша тривалість АГ, наявність ізольованої систолічної АГ і нижчий рівень рШКФ.

3. Знижений гомілково-плечовий індекс ( $\leq 0,9$ ) у хворих на резистентну АГ асоціювався зі збільшенням ризику виникнення несприятливих серцево-судинних ускладнень в 1,4 раза, ризику смерті від усіх причин – в 1,9 раза.

4. У нашій моделі знижений ГПІ мав таке саме незалежне прогностичне значення для оцінювання можливості виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті, як і відомі чинники несприятливого прогнозу (вік, стать, підвищений рівень ХСЛПНЦ, наявність гіпертрофії лівого шлуночка, знижена функція нирок).

**Перспективи подальших досліджень** полягають в обстеженні більшої кількості хворих і різних когорт пацієнтів з артеріальною гіпертензією, коморбідними патологіями для віддалених прогнозів і здійснення наступних багатоцентрових досліджень із відповідним дизайном.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 25.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 06.05.2022

#### Відомості про авторів:

Сіренко Ю. М., д-р мед. наук, професор, керівник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4091-4910](https://orcid.org/0000-0002-4091-4910)

Рековець О. Л., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3925-2948](https://orcid.org/0000-0002-3925-2948)

Поліщук С. А., молодший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

#### Information about authors:

Sirenko Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution "NSC "Institute of Cardiology named after Academician M. D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rekovets O. L., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution "NSC "Institute of Cardiology named after Academician M. D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Polishchuk S. A., Junior Researcher of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution "NSC "Institute of Cardiology named after Academician M. D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

#### Список літератури

- [1] Сіренко Ю. М., Поліщук С. А., Радченко Г. Д. Використання сучасних технологій вимірювання АТ для оцінки ураження судин. *Практична ангіологія*. 2007. № 1. С. 35-41.
- [2] 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia et al. *European heart journal*. 2013. Vol. 34. Issue 28. P. 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
- [3] Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment / I. H.

de Boer et al. *Kidney international*. 2020. Vol. 98. Issue 4. P. 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>

- [4] Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування – 2020. Стандарти надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією / Ю. М. Сіренко та ін. *Артеріальна гіпертензія*. 2021. Т. 14, № 2. С. 67-82.
- [5] Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events / G. Agnelli et al. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2006. Vol. 4. Issue 12. P. 2599-2606. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02225.x>
- [6] Allison M. A., Laughlin G. A., Barrett-Connor E. Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the Rancho Bernardo Study. *The American journal of cardiology*. 2006. Vol. 98. Issue 8. P. 1105-1109. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.037>
- [7] Distribution of subclinical markers of cardiovascular risk, the ankle brachial index, in a rural African population: SASPI study / F. G. Fowkes et al. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2006. Vol. 13. Issue 6. P. 964-969. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000201511.28590.9f>
- [8] Similarities and differences among patients with symptomatic atherosclerosis affecting several territories. The AIRVAG cohort (Integral Attention to Global Vascular Risk) / C. Guisjarro et al. *Medicina clinica*. 2006. Vol. 127. Issue 16. P. 605-611. <https://doi.org/10.1157/13094417>
- [9] Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study / M. Kennedy et al. *Archives of internal medicine*. 2005. Vol. 165. Issue 16. P. 1896-1902. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.16.1896>
- [10] Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease / Y. Koji et al. *The American journal of cardiology*. 2004. Vol. 94. Issue 7. P. 868-872. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.020>
- [11] Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up / C. Lamina et al. *European heart journal*. 2006. Vol. 27. Issue 21. P. 2580-2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl228>
- [12] Simultaneous arterial pressure recording improve the detection of endofibrosis / A. Le Faucheur et al. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006. Vol. 38. Issue 11. P. 1889-1894. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000232021.21361.9c>
- [13] Aiyagari V., Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009. Vol. 7. Issue 6. P. 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>
- [14] Correlation between brachial-ankle pulse wave velocity and arterial compliance and cardiovascular risk factors in elderly patients with arteriosclerosis / Li B. et al. *Hypertension research*. 2006. Vol. 29. Issue 5. P. 309-314. <https://doi.org/10.1291/hypres.29.309>
- [15] Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes / P. Mehler et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107. Issue 5. P. 753-756. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000049640.46039.52>
- [16] Relation of borderline peripheral arterial disease to cardiovascular disease risk / A. Menke et al. *The American journal of cardiology*. 2006. Vol. 98. Issue 9. P. 1226-1230. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.056>
- [17] Heritability of ankle-brachial index: the Framingham Offspring study / J. M. Murabito, C. Y. Guo, C. S. Fox, R. B. D'Agostino. *American journal of epidemiology*. 2006. Vol. 164. Issue 10. P. 963-968. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj295>
- [18] O'Hare A. M., Rodriguez R. A., Bacchetti P. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of internal medicine*. 2005. Vol. 165. Issue 13. P. 1481-1485. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.13.1481>
- [19] Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease / Papamichael C., et al. *The American journal of cardiology*. 2000. Vol. 86. Issue 6. P. 615-618. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01038-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01038-9)
- [20] Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study / H. Resnick et al. *Circulation*. 2004. Vol. 109. Issue 6. P. 733-739. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54>
- [21] A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease / F. Schroder et al. *Journal of vascular surgery*. 2006. Vol. 44. Issue 3. P. 531-536. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.05.016>
- [22] Selvin E., Erlinger T. P. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004. Vol. 110. Issue 6. P. 738-743. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0>

- [23] Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo [Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors] / I. Vincente et al. *Revista clinica española*. 2006. Vol. 206. Issue 5. P. 225-229. <https://doi.org/10.1157/13088561>
- [24] Metabolic syndrome complicated by peripheral arterial disease: clinical study of 2115 cases / Y. D. Wei et al. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2006. Vol. 86. Issue 30. P. 2114-2116.
- [25] Is the ankle-brachial index a useful screening test for subclinical atherosclerosis in asymptomatic, middle-aged adults? / R. Wyman et al. 2006. Vol. 105. Issue 6. P. 50-54.
- ### References
- [1] Sirenko, Yu. M., Polishchuk, S. A., & Radchenko, H. D. (2007). Vykorystannia suchasnykh tekhnolohii vymyruvannia AT dlia otsinky urazhennia sudyn [The use of modern technologies for measuring blood pressure to assess vascular damage]. *Praktychna anhiolohiia*, (1), 35-41. [in Ukrainian].
- [2] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., ... Wood, D. A. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 34(28), 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz151>
- [3] De Boer, I. H., Caramori, M. L., Chan, J., Heerspink, H., Hurst, C., Khunti, K., Liew, A., Michos, E. D., Navaneethan, S. D., Olowu, W. A., Sadusky, T., Tandon, N., Tuttle, K. R., Wanner, C., Wilkens, K. G., Zoungas, S., Lytwin, L., Craig, J. C., Tunncliffe, D. J., Howell, M., ... Rossing, P. (2020). Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney international*, 98(4), 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>
- [4] Sirenko, Yu. M., Mishchenko, L. A., Radchenko, H. D., Kupchynska, O. H., & Rekovets, O. L. (2021). Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia – 2020. Standarty nadannia medychnoi dopomohy patsientam z arterialnoi hipertenziei [Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment – 2020. Standards of medical care for patients with hypertension]. *Arterialna hipertenzia*, 14(2), 67-82. [in Ukrainian].
- [5] Agnelli, G., Cimminiello, C., Meneghetti, G., Urbinati, S., & Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators (2006). Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 4(12), 2599-2606. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02225.x>
- [6] Allison, M. A., Laughlin, G. A., & Barrett-Connor, E. (2006). Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the Rancho Bernardo Study. *The American journal of cardiology*, 98(8), 1105-1109. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.037>
- [7] Fowkes, F. G., Thorogood, M., Connor, M. D., Lewando-Hundt, G., Tzoulaki, I., & Tollman, S. M. (2006). Distribution of a subclinical marker of cardiovascular risk, the ankle brachial index, in a rural African population: SASPI study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, 13(6), 964-969. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000201511.28590.9f>
- [8] Guíjarro, C., Mesa, N., Jiménez, J., Puras, E., Sánchez, C., Fernández-Sánchez, F. J., González-Anglada, I., Luján, S., Belinchón, J. C., Casas, M. L., López-Bescós, L., & AIRVAG Study Researchers (2006). Similitudes y diferencias entre los pacientes con aterosclerosis sintomática de distintos territorios. Cohorte AIRVAG (Atención Integral al Riesgo Vascular Global) [Similarities and differences among patients with symptomatic atherosclerosis affecting several territories. The AIRVAG cohort (Integral Attention to Global Vascular Risk)]. *Medicina clinica*, 127(16), 605-611. <https://doi.org/10.1157/13094417>
- [9] Kennedy, M., Solomon, C., Manolio, T. A., Criqui, M. H., Newman, A. B., Polak, J. F., Burke, G. L., Enright, P., & Cushman, M. (2005). Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine*, 165(16), 1896-1902. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.16.1896>
- [10] Koji, Y., Tomiyama, H., Ichihashi, H., Nagae, T., Tanaka, N., Takazawa, K., Ishimaru, S., & Yamashina, A. (2004). Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 94(7), 868-872. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.020>
- [11] Lamina, C., Meisinger, C., Heid, I. M., Löwel, H., Rantner, B., Koenig, W., Kronenberg, F., & Kora Study Group (2006). Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *European heart journal*, 27(21), 2580-2587. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl228>
- [12] Le Faucheur, A., Noury-Desvaux, B., Jaquinandi, V., Louis Saumet, J., & Abraham, P. (2006). Simultaneous arterial pressure recordings improve the detection of endofibrosis. *Medicine and science in sports and exercise*, 38(11), 1889-1894. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000232021.21361.9c>
- [13] Aiyagari, V., & Badruddin, A. (2009). Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 7(6), 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>
- [14] Li, B., Gao, H., Li, X., Liu, Y., & Wang, M. (2006). Correlation between brachial-ankle pulse wave velocity and arterial compliance and cardiovascular risk factors in elderly patients with arteriosclerosis. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 29(5), 309-314. <https://doi.org/10.1291/hyres.29.309>
- [15] Mehler, P. S., Coll, J. R., Estacio, R., Esler, A., Schrier, R. W., & Hiatt, W. R. (2003). Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*, 107(5), 753-756. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000049640.46039.52>
- [16] Menke, A., Muntner, P., Wildman, R. P., Dreisbach, A. W., & Raggi, P. (2006). Relation of borderline peripheral arterial disease to cardiovascular disease risk. *The American journal of cardiology*, 98(9), 1226-1230. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.056>
- [17] Murabito, J. M., Guo, C. Y., Fox, C. S., & D'Agostino, R. B. (2006). Heritability of the ankle-brachial index: the Framingham Offspring study. *American journal of epidemiology*, 164(10), 963-968. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj295>
- [18] O'Hare, A. M., Rodriguez, R. A., & Bacchetti, P. (2005). Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of internal medicine*, 165(13), 1481-1485. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.13.1481>
- [19] Papamichael, C. M., Lekakis, J. P., Stamatelopoulos, K. S., Papaioannou, T. G., Alevizaki, M. K., Cimponeriu, A. T., Kanakakis, J. E., Papapanagiotou, A., Kalofoutis, A. T., & Stamatelopoulos, S. F. (2000). Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 86(6), 615-618. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01038-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01038-9)
- [20] Resnick, H. E., Lindsay, R. S., McDermott, M. M., Devereux, R. B., Jones, K. L., Fabsitz, R. R., & Howard, B. V. (2004). Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*, 109(6), 733-739. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54>
- [21] Schröder, F., Diehm, N., Kareem, S., Ames, M., Pira, A., Zwettler, U., Lawall, H., & Diehm, C. (2006). A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*, 44(3), 531-536. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.05.016>
- [22] Selvin, E., & Erlinger, T. P. (2004). Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110(6), 738-743. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0>
- [23] Vicente, I., Lahoz, C., Taboada, M., Laguna, F., Garcia-Iglesias, F., & Mostaza Prieto, J. M. (2006). Índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus: prevalencia y factores de riesgo [Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors]. *Revista clinica española*, 206(5), 225-229. <https://doi.org/10.1157/13088561>
- [24] Wei, Y. D., Hu, D. Y., Zhang, R. F., Zheng, L. Q., Li, J., Yu, J. M., & Xing, Y. (2006). Metabolic syndrome complicated by peripheral arterial disease: clinical study of 2115 cases. *Zhonghua yi xue za zhi*, 86(30), 2114-116.
- [25] Wyman, R. A., Keevil, J. G., Busse, K. L., Aeschlimann, S. E., Korcez, C. E., & Stein, J. H. (2006). Is the ankle-brachial index a useful screening test for subclinical atherosclerosis in asymptomatic, middle-aged adults? *WJM*, 105(6), 50-54.

# Ultrasound criteria for predicting pre-cancer changes of the gastric mucosa in patients with chronic atrophic gastritis combined with thyroid pathology

Yu. M. Stepanov <sup>ID</sup>A,F, L. M. Mosiichuk <sup>ID</sup>A,E, I. S. Konenko <sup>ID</sup>B,C,D, O. V. Simonova <sup>ID</sup>B,C,D,  
O. P. Petishko <sup>ID</sup>\*C,E, O. M. Shevtsova <sup>ID</sup>B,C, L. V. Demeshkina <sup>ID</sup>B

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro

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:

atrophic gastritis, metaplasia, dysplasia, precancerous conditions, ultrasonography.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (3), 286-292

\*E-mail:  
petishko\_oksana@i.ua

Precancerous conditions increase the risk of gastric cancer by 2–3 % every 10 years. Among comorbid pathology, 46 % of all endocrinopathies are diseases of the thyroid gland. An urgent issue today is the definition of non-invasive criteria for the formation of a risk group for the detection of precancerous changes in the gastric mucosa in patients with comorbid pathology.

**The aim of the study** was to evaluate the structure of the thyroid gland as ultrasound criterion for predicting precancerous lesions in the stomach in patients with atrophic gastritis under conditions of comorbidity.

**Materials and methods.** The study was conducted among 81 patients with gastric precancerous conditions. The upper endoscopy was performed using EVIS EXERA III systems with an Olympus 190 gastroscope (Japan). All the patients in this study underwent a sonological examination of the thyroid gland on an ultrasound scanner Toshiba Xario (Japan).

**Results.** In patients with atrophic gastritis, a high frequency of structural changes in the thyroid gland (77 %) was observed. Focal changes were determined in 33 % of atrophic gastritis patients with a predominance of their diagnostic frequency in patients with gastric mucosal dysplasia ( $\chi^2 = 5.32$ ,  $P < 0.05$  as compared to the patients with gastric mucosal atrophy and  $\chi^2 = 4.25$ ,  $P < 0.05$  as compared to the patients from the intestinal metaplasia group).

Patients with gastric mucosal dysplasia were characterized by coarse-grained thyroid parenchyma, which was more common by 2.2 times as compared to the group of patients with atrophy ( $P > 0.05$ ) and by 1.8 times as compared to the patients with intestinal metaplasia ( $\chi^2 = 4.09$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Diagnostic criteria for the formation of a risk group for the detection of gastric mucosal dysplasia are focal changes in the thyroid parenchyma (sensitivity 63.6 %, specificity 71.4 %), coarse granularity of the thyroid parenchyma (sensitivity 72.7 %, specificity 61.4 %) and an increased vascularization of parenchyma at the sonological examination of the thyroid gland (sensitivity 63.6 %, specificity 70.0 %).

## Ключові слова:

атрофічний гастрит, метаплазія, дисплазія, захворювання щитовидної залози, передракові захворювання, ультрасонографія.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 3(132).  
С. 286-292

## Ультразвукові критерії прогнозування передракових змін слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний із патологією щитовидної залози

Ю. М. Степанов, Л. М. Мосійчук, І. С. Коненко, О. В. Сімонова, О. П. Петішко, О. М. Шевцова, Л. В. Демешкіна

Передракові стани зумовлюють зростання ризику розвитку раку шлунка на 2–3 % кожні 10 років. Серед коморбідних патологій 46 % від усіх ендокринопатій становлять захворювання щитовидної залози. Актуальним питанням залишається визначення неінвазивних критеріїв формування групи ризику виявлення передракових змін слизової оболонки шлунка у хворих із коморбідною патологією.

**Мета роботи** – оцінювання показників структури щитовидної залози як ультразвукових критеріїв прогнозування передракових змін шлунка у хворих на атрофічний гастрит в умовах коморбідності.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили у 81 хворого з передраковими станами шлунка. Верхню ендоскопію виконали, використавши систему EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія). Всім обстеженим здійснили сонологічне дослідження щитовидної залози на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Japan).

**Результати.** У хворих на атрофічний гастрит виявили високу частоту структурних змін щитовидної залози (77 %). Вогнищеві зміни визначали у 33 % хворих на хронічний атрофічний гастрит, переважно в пацієнтів із дисплазією слизової оболонки шлунка ( $\chi^2 = 5.32$ ,  $p < 0.05$  порівняно з пацієнтами з атрофією слизової оболонки шлунка;  $\chi^2 = 4.25$ ,  $p < 0.05$  щодо показника хворих із групи кишкової метаплазії).

Для пацієнтів із дисплазією слизової оболонки шлунка характерна крупнозерниста паренхіма щитовидної залози, яку виявляли в 2,2 раза частіше порівняно з групою осіб з атрофією ( $p > 0.05$ ), в 1,8 раза частіше щодо пацієнтів із кишковою метаплазією ( $\chi^2 = 4.09$ ,  $p < 0.05$ ).

**Висновки.** Діагностичні критерії формування групи ризику виявлення дисплазії слизової оболонки шлунка – вогнищеві зміни паренхіми щитовидної залози (чутливість 63,6 %, специфічність 71,4 %), велика зернистість паренхіми щитовидної залози (чутливість 72,7 %, специфічність 61,4 %) та посилена васкуляризація паренхіми під час сонологічного дослідження щитовидної залози (чутливість 63,6 %, специфічність 70,0 %).

More than half of the people worldwide suffer from chronic gastritis accompanied by the prolonged inflammation that results in the destruction of the gastric mucosa (GM) with the loss of gastric glands – the formation of atrophic gastritis [1,2]. In atrophic gastritis, in its turn, there is a high risk of restructuring changes in the form of replacement of the lost glands with new immature ones, similar in their structure to small or large intestinal glands – the so-called elements of intestinal metaplasia, and the risk of losing the cell architecture, i. e. dysplastic changes, and as a consequence, the emergence of gastric cancer [3,4]. It is known that such processes last quite long, but the severe socio-economic consequences of such a disease as gastric cancer necessitate search for markers of timely detection and prediction of precancerous structural changes in the stomach [5].

According to the European guidelines “Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II)” (2019), precancerous conditions and precancerous lesions are distinguished in the stomach among precancers [6]. The former include diseases that cause a significant increase in the cancer risk, the latter – morphological changes in the tissue, in which cancer can occur more likely than in the normal tissue. Therefore, GM atrophy and intestinal metaplasia (IM), according to the MAPS consensus, are precancerous conditions. GM dysplasia is the penultimate stage in the progression of gastric carcinogenesis that refers to precancerous lesions and therefore is a direct precancerous damage of the GM [7].

Precancerous conditions increase the risk of gastric cancer by 2–3 % every 10 years, including the atrophic gastritis – by 0.8 %, intestinal metaplasia – by 1.8 %, mild and moderate dysplasia – by 3.9 % and severe dysplasia – by 32.7 % [8].

The use of modern endoscopic diagnostic methods (video endoscopy with high resolution, magnification and narrow-band imaging) allows with a high probability to diagnose precancerous conditions of the stomach, to perform a highly precise tissue sampling (targeted biopsy) [9,10]. However, endoscopy is an invasive method that has its limitations, especially among the elderly, who often have a comorbid pathology. In addition, precancerous changes in GM and cancer are diagnosed at a late stage mostly among this category of patients.

Among comorbid pathologies, an endocrine pathology occurs quite often, with 46 % of all endocrinopathies being the diseases of the thyroid gland (TG) [11]. The most common pathology is diffuse and nodular goiters. Their level in the western regions of Ukraine is higher than the national average levels and the levels in the north-eastern regions [12]. According to O. O. Chukur, in 5 years (2013–2017), the incidence of hypothyroidism increased by 28.4 %, hyperthyroidism/thyrotoxicosis – by 8 %, and the prevalence of thyroiditis increased by 12.7 % [13]. Moreover, according to the Health Ministry of Ukraine, up to 80 % of elderly people suffer from TG pathology [11]. According to experts, the upward tendency in the number of thyroid diseases will remain in the coming years due to nutritional disorders, genetic predisposition, adverse environmental conditions [14].

Screening of patients having autoimmune TG diseases with the help of pepsinogen I and I/II has enabled to reveal

autoimmune gastritis with oxyntic gastric atrophy and can be recommended for the prevention of gastric cancer [15].

2D-mode with color-Doppler ultrasound of TG is the most useful imaging method to differentiate between normal TG parenchyma and diffuse or nodular lesions by assessing the size, echogenicity, echostructure and vascularization [16–18].

The non-invasiveness and safety of the sonological method have contributed to its widespread introduction as a screening method for all age groups of patients. Given that there are studies showing a fairly high percentage of random detection of TG structural changes in patients with atrophic gastritis, as well as a significant increase in the frequency of GM structural changes in patients with thyroid disease, it is topical to determine the criteria of risk for precancerous states development in patients with comorbid pathology.

## Aim

The aim of the study was to evaluate the structure of the TG as ultrasound criterion for predicting precancerous lesions in the stomach among patients with atrophic gastritis under conditions of comorbidity.

## Materials and methods

The study included 81 patients with precancerous gastric conditions. Among the examined patients, there were 56 (69.1 %) women and 25 (30.9 %) men aged from 32 to 76 years, the mean age was  $58.3 \pm 1.5$  years. The upper endoscopy was performed using EVIS EXERA III systems with an Olympus 190 gastroscope (Japan). When using the function of near-focus narrow-band imaging, the presence of GM atrophy was determined by the disappearance of the capillary subepithelial network pattern with randomly arranged collecting venules. The prevalence of GM atrophic changes (in the antrum, body and diffuse) was determined. Diagnosis of intestinal metaplasia (IM) was performed by detecting flat-raised and flat-deepened foci, which in the mode of magnification had a regular comb-like or tubulovillous microstructure. The presence of deformed GM microvascular pattern and the irregular microstructure indicated dysplasia [2]. In all cases, a morphological verification of the lesions detected during endoscopic examination was performed according to OLGA and OLGIM standards.

All the patients in the study underwent a sonological examination of the TG on an ultrasound scanner Toshiba Xario (Japan) using a multifrequency linear transducer with a frequency of 5–12 MHz. The B-mode, the color and energy Doppler were used to analyze the structural characteristics of the TG.

All patients signed an informed consent to participate in this study.

The obtained results were statistically analyzed using the application package Statistica 6.1. The chi-square criterion with Yates's correction ( $\chi^2$ ) was used to compare the distribution of qualitative data. The statistical significance of the difference was estimated at the level not lower than 95.0 % ( $P < 0.05$ ). Diagnostic significance of the indicators was evaluated by determining the sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, as well as by calculating the odds ratio (OR) and its statistical significance.

## Results

According to the results of endoscopic examination, all patients were diagnosed with GM atrophy (Figs. 1, 2), the frequency of atrophy limited to the antrum and diffuse atrophic changes in GM was almost the same (58 % and 42 %, respectively). Video endoscopy allowed to diagnose IM with high probability in 69 patients with GM atrophy (Fig. 3). The study of the IM prevalence in the stomach showed a 1.5-fold increase in frequency of its diffuse pattern, which is a significant indicator of the structural progressive changes in the precancerous direction. GM dysplasia was detected only in 11 patients with chronic atrophic gastritis (CAG), which was observed with IM (Fig. 4). In general, structural changes of the thyroid parenchyma were detected in 62 (77 %) of the examined patients. Diffuse changes were most often diagnosed – 50 (62 %) cases (Fig. 5).

One third of the examined patients were diagnosed

**Table 1.** The detection frequency of TG ultrasound and clinical changes in CAG patients

Clinical and ultrasound characteristics of TG	Patients with GM atrophy (n = 12)		Patients with IM and GM atrophy (n = 58)		Patients with GM dysplasia (n = 11)	
	n	%	n	%	n	%
Thyroid hypoplasia	0	0	0	0	2	18
Thyroid hyperplasia	4	33	19	33	6	30
Thyroid without structural changes	5	42	13	22	1	9
Diffuse thyroid changes	6	50*	34	59*	10	91
Focal changes of the thyroid gland	2	17*	18	31*	7	64
Thyroiditis	0	0	0	0	2	18
Chronic autoimmune thyroiditis	0	0	17	29*	7	64

\*: P < 0.05 – a significant difference as compared to patients with GM dysplasia.

**Table 2.** Frequency of structural changes of the thyroid parenchyma in the examined patients

Indicators of structural changes	Patients with GM atrophy (n = 12)		Patients with IM and GM atrophy (n = 58)		Patients with GM dysplasia (n = 11)	
	n	%	n	%	n	%
Dense thyroid capsule	4	33	31	53	9	82*
Heterogeneous structure of the parenchyma:	7	58	46	79	11	100*
– fibrous strands	1	8	22	38*	4	36
– areas of reduced echogenicity	3	25	24	41	5	46
– follicles	4	33	22	38	8	73*
Parenchyma granularity:						
– fine	8	67	35	60	3	27
– coarse	4	33	23	40	8	73*
Echogenicity:						
– normal	9	75	40	69	4	36
– reduced	0	0	0	0	3	28
– increased	3	25	18	31	4	36

\*: P < 0.05 – a significant difference as compared to patients with GM atrophy alone; #: P < 0.05 – a significant difference as compared to patients with gastric IM.

**Table 3.** Characteristics of TG sonological data as diagnostic criteria for the formation of the risk group for dysplastic GM changes in patients with CAG

Indicator	Odds Ratio (OR)	Sensitivity, %	Specificity, %	Diagnostic accuracy, %	Significance
Focal changes in the TG	4.38 (1.15; 16.60)	63.6	71.4	70.4	0.036
Coarse granularity of the thyroid parenchyma	4.25 (1.04; 17.42)	72.7	61.4	63.0	0.049
Enhanced vascularization	4.08 (1.08; 15.45)	63.6	70.0	69.1	0.042

with thyroid hyperplasia and only in two cases – with thyroid hypoplasia. Ultrasound changes characteristic of thyroiditis were detected in isolated cases; changes characteristic of chronic autoimmune thyroiditis were observed twice more often in patients with GM dysplasia than those in patients with IM ( $\chi^2 = 4.80$ ,  $P < 0.05$ ), the location of the TG in all cases was typical, without changes in the shadow of the trachea. An increase in the thyroid volume was detected only in 3 cases.

A further comparative analysis of thyroid ultrasound data was performed in 12 patients with GM atrophy alone, 58 patients with IM and atrophy and in 11 patients with GM dysplasia (Table 1).

As it can be seen from the table, the frequency of TG diffuse changes was the highest in patients with GM dysplasia, which was 1.8 and 1.6 times higher than in patients with atrophic GM changes alone and patients with IM ( $\chi^2 = 4.54$ ,  $P < 0.05$  and  $\chi^2 = 4.17$ ,  $P < 0.05$ , respectively).

Focal changes were determined in 33 % of CAG patients with a predominance of their diagnostic frequency in patients with GM dysplasia ( $\chi^2 = 5.32$ ,  $P < 0.05$  as compared to the patients with GM atrophy and ( $\chi^2 = 4.25$ ,  $P < 0.05$  as compared to the patients from the IM group).

Fig. 6 shows the Doppler image of the TG left lobe in a patient with GM dysplasia.

28 % of patients with IM and 36 % of patients with GM dysplasia presented a pathological indicator of the thyroid contour in the form of its roughness. Fuzzy contour visualization was diagnosed in one case among patients with GM atrophy, in 34 % of patients with IM and in 46 % of the examined patients with dysplastic GM changes.

A dense thyroid capsule was detected in 82 % of patients with GM dysplasia, which was 2.5 times more often than in patients with GM atrophy ( $\chi^2 = 5.49$ ,  $P < 0.05$ ) and 1.5 times ( $P > 0.05$ ) – in comparison to patients with IM (Table 2).

With the development of IM and GM dysplasia, the detection frequency of fibrous strands in the TG were 3 times increased, indicating a long course of the inflammatory process in the gland. Changes in thyroid echogenicity were observed in 35 % of patients. In most cases, changes in the gland parenchyma echogenicity were manifested by its increase, and reduced echogenicity of the TG was detected only in 3 cases among patients with GM dysplasia.

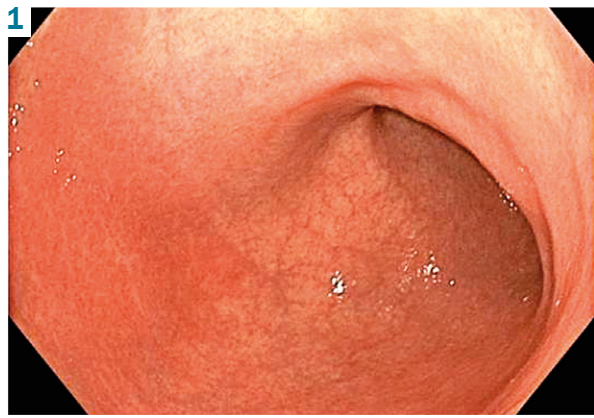
Patients with atrophic GM changes alone and IM were more likely to have fine-grained parenchyma, while patients with GM dysplasia were characterized by coarse-grained thyroid parenchyma, which was 2.2 times more common as compared to the group of patients with atrophy ( $P > 0.05$ ) and 1.8 times – as compared to patients with IM ( $\chi^2 = 4.09$ ,  $P < 0.05$ ).

Signs of lymphadenopathy were observed in only two patients with GM dysplasia.

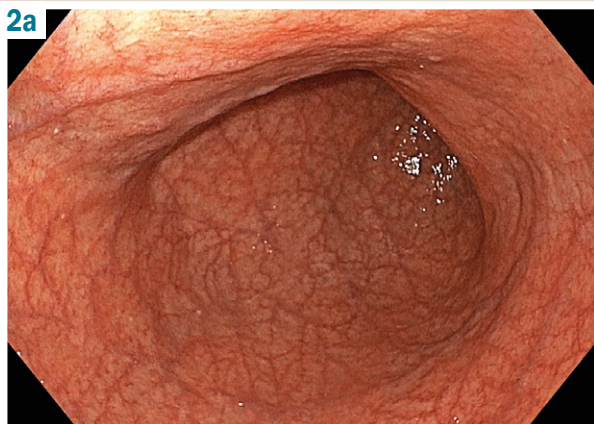
To form a risk group for dysplastic GM changes, the informativeness of thyroid sonological parameters was assessed and it was found that the risk of detecting precancerous structural changes in GM was 4.38 times increased in the presence of focal changes in the TG (Table 3).

Also, the large granularity and increased vascularization of the thyroid parenchyma, detected during the ultrasound examination, quadruple the risk of GM dysplasia in patients with CAG in the condition of comorbidity with thyroid pathology.

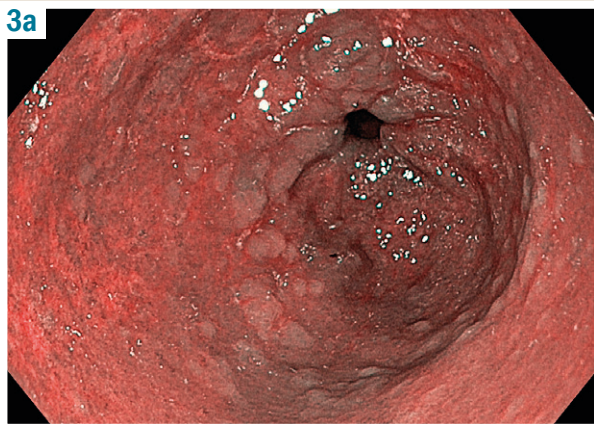




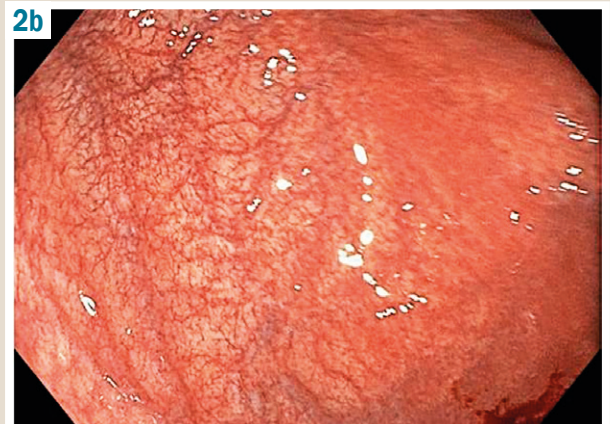
**Fig. 1.** Patient O. GM atrophy of the antrum.



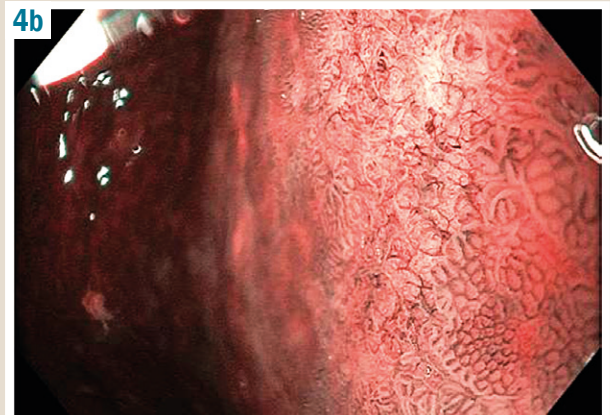
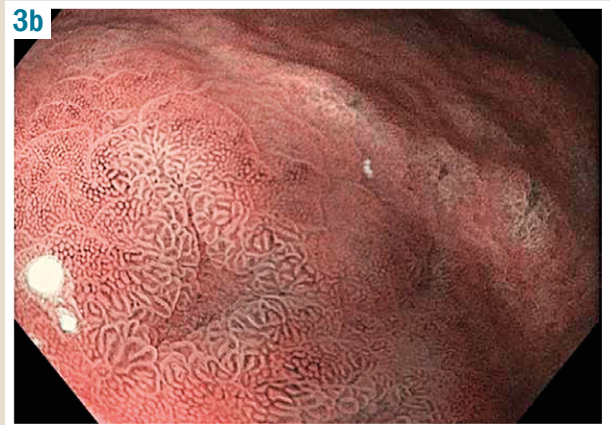
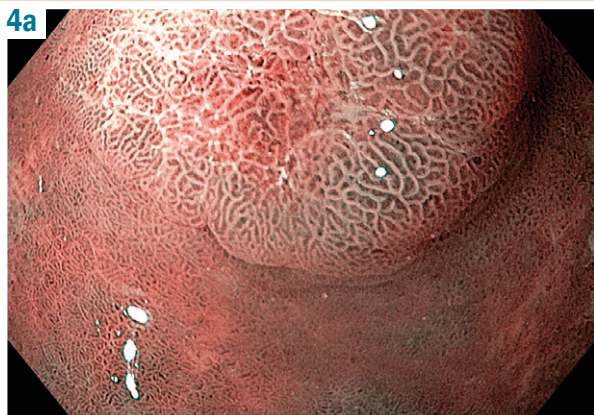
**Fig. 2.** Patient S. Diffuse GM atrophy.

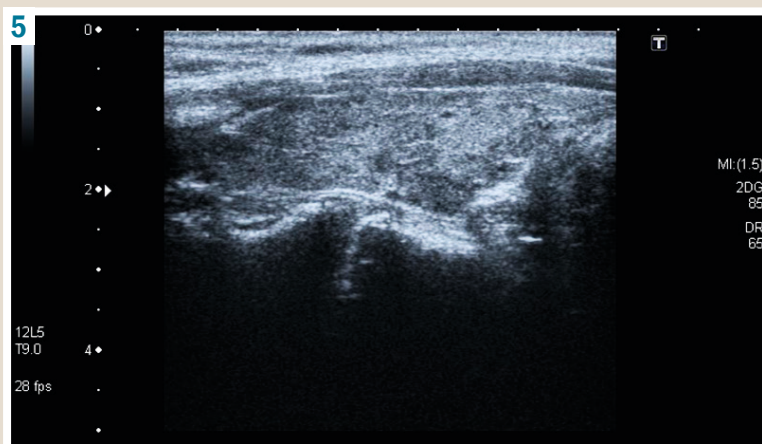


**Fig. 3.** Patient K. IM of the GM. An NBI-mode examination.



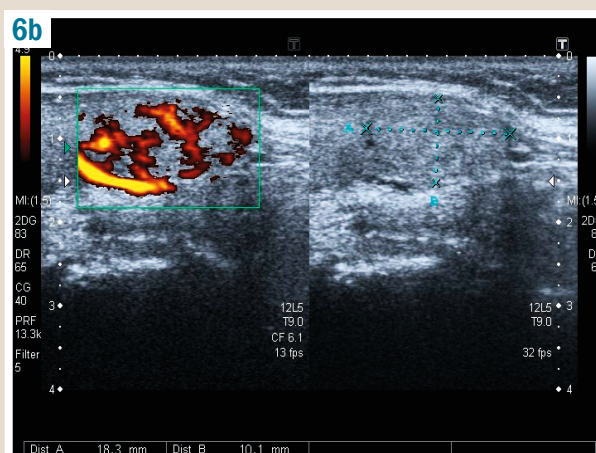
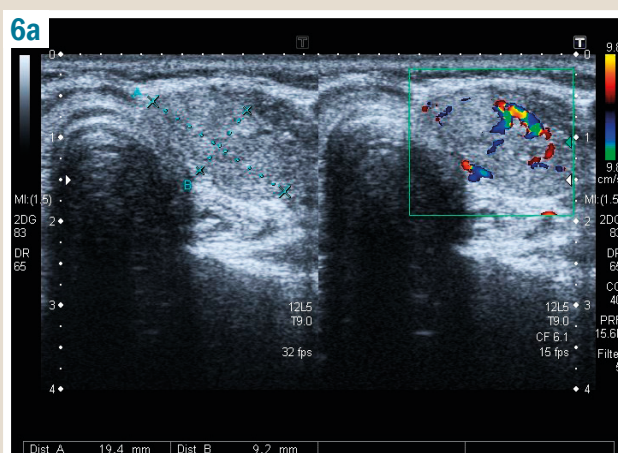
**Fig. 4.** GM dysplasia in the polypoid mass of the prepyloric area in patient H. (4a); GM dysplasia in the gastric body in patient M. (4b).





**Fig. 5.** Diffuse changes of the thyroid parenchyma in patient S. with GM atrophy.

**Fig. 6.** Dopplerogram in the color and energy regime of the node in the TG left lobe in patient K. with GM dysplasia.



## Discussion

Thus, the results of the study confirm the well-known fact of a close interrelation between the stomach and thyroid diseases. It is the presence of structural changes of precancerous character in GM that are associated with structural changes of the TG in 77 % of cases, according to our data. Similar data obtained from an examination of a large group of adults and presented by E. G. Kandemir and co-authors, C. C. Abnet and co-authors showed a significantly high level of association between nodular goiter and gastric non-cardiac adenocarcinoma [19,20].

In a review, A. R. Brown and colleagues refer to several hypotheses that could explain such results. The first hypothesis is based on the common embryogenesis of the stomach and TG (theory of the Italian scientist S. Venturu), as a result of which an iodine deficiency causes the development of gastritis with the subsequent possible development of adenocarcinoma. The second hypothesis is based on the properties of iodine, which provide protection against gastric adenocarcinoma, acting as an antioxidant in its mucosa [21]. However, currently, there are no complete answers to these questions.

Therefore, the data obtained indicate the reasonability of endoscopic examination of the stomach in patients with thyroid pathology, especially of focal nature. And vice versa, it is reasonable to send patients with CAG diagnosis to undergo a sonological examination of the TG.

## Conclusions

1. In patients with CAG, a high frequency of structural changes in the thyroid gland (77 %) is observed.
2. The frequency of structural changes in the thyroid gland increases as the restructuring changes in the stomach deepen.
3. Diagnostic criteria for the risk group formation to detect GM dysplasia are focal changes in the thyroid parenchyma (sensitivity 63.6 %, specificity 71.4 %), coarse granularity of the thyroid parenchyma (sensitivity 72.7 %, specificity 61.4 %) and increased vascularization of parenchyma on the sonological examination of the thyroid gland (sensitivity 63.6 %, specificity 70.0 %).

**Prospects for further research.** We consider the substantiation of new approaches to tactics of management for patients with precancerous conditions of the stomach in the conditions of comorbidity as a perspective and important scientific direction.

## Funding

The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the research work "To study the features of comorbid status and cytokine balance in patients with precancerous gastric conditions and justify new approaches to diagnostic and treatment tactics", state registration No. 0118U001833.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2022  
 Після доопрацювання / Revised: 23.02.2022  
 Прийнято до друку / Accepted: 17.03.2022

#### Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Mosiichuk L. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Diseases of the Stomach and Duodenum, Dietetics and Medical Nutrition, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0001-9296-9473](https://orcid.org/0000-0001-9296-9473)

Konenko I. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Mini-invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-7619-699X](https://orcid.org/0000-0002-7619-699X)

Simonova O. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Mini-invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0001-7954-1333](https://orcid.org/0000-0001-7954-1333)

Petishko O. P., Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-4559-4055](https://orcid.org/0000-0002-4559-4055)

Shevtsova O. M., Junior Researcher of the Department of Diseases of the Stomach and Duodenum, Dietetics and Medical Nutrition, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-9752-5983](https://orcid.org/0000-0002-9752-5983)

Demeshkina L. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Diseases of the Stomach and Duodenum, Dietetics and Medical Nutrition, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-7301-1857](https://orcid.org/0000-0002-7301-1857)

#### Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., член-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Мосійчук Л. М., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Коненко І. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Сімонова О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Петішко О. П., науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Шевцова О. М., молодший науковий співробітник відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Демешкіна Л. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

#### References

- [1] Annibale, B., Esposito, G., & Lahner, E. (2020). A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 14(2), 93-102. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1718491>
- [2] Lahner, E., Zagari, R. M., Zullo, A., Di Sabatino, A., Meggio, A., Cesaro, P., Lenti, M. V., Annibale, B., & Corazza, G. R. (2019). Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Digestive and Liver Disease*, 51(12), 1621-1632. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.016>
- [3] Kim, Y. J., Lee, S. Y., Yang, H., Kim, J. H., Sung, I. K., & Park, H. S. (2019). Nodular Gastritis as a Precursor Lesion of Atrophic and Metaplastic Gastritis. *Korean Journal of Gastroenterology*, 73(6), 332-340. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.73.6.332>
- [4] Yoon, K., & Kim, N. (2018). Reversibility of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia by Eradication of *Helicobacter pylori*. *Korean Journal of Gastroenterology*, 72(3), 104-115. <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.3.104>
- [5] Vannella, L., Lahner, E., & Annibale, B. (2012). Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World Journal of Gastroenterology*, 18(12), 1279-1285. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i12.1279>
- [6] Pimentel-Nunes, P., Libânio, D., Marcos-Pinto, R., Areia, M., Leja, M., Esposito, G., Garrido, M., Kikuste, I., Megraud, F., Matysiak-Budnik, T., Annibale, B., Dumonceau, J. M., Barros, R., Fléjou, J. F., Carneiro, F., van Hooff, J. E., Kuipers, E. J., & Dinis-Ribeiro, M. (2019). Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*, 51(4), 365-388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
- [7] Correa, P., & Piazuelo, M. B. (2012). The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, 13(1), 2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
- [8] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E. J., Graham, D. Y., El-Omar, E. M., Miura, S., Haruma, K., Asaka, M., Uemura, N., Malfertheiner, P., & faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9), 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [9] Zhou, F., Wu, L., Huang, M., Jin, Q., Qin, Y., & Chen, J. (2018). The accuracy of magnifying narrow band imaging (ME-NBI) in distinguishing between cancerous and noncancerous gastric lesions: A meta-analysis. *Medicine*, 97(9), Article e9780. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009780>
- [10] Boscolo Nata, F., Tirelli, G., Capriotti, V., Marcuzzo, A. V., Sacchet, E., Suran-Brunelli, A. N., & de Manzini, N. (2021). NBI utility in oncologic surgery: An organ by organ review. *Surgical Oncology*, 36, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.11.017>
- [11] Kamyshna, I. I., Pavlovich, L. B., Maslyanko, V. A., & Chornenka, Zh. A. (2021). Epidemiological assessment of dynamics of the prevalence and incidence of the thyroid gland diseases in Ukraine and chernivtsi region. *Clinical and experimental pathology*, 20(3), 75-81. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.11>
- [12] Skrypnyk, N. V., & Marusyn, O. V. (2017). Dynamika zakhvoriuvanosti y poshyrenosti vuzlovkykh utvoren shchytovidnoyi zalozy za desyatyrychnyi period (2006-2016 rr.) v Ukraini ta na Prykarpatti [Dynamics of incidence and prevalence of thyroid gland nodules in Ukraine and in the Carpathian region for ten years (2006-2016)]. *Praktykuichnyi likar*, 6(2), 26-29. [in Ukrainian].
- [13] Chukur, O. O. (2018). Dynamika zakhvoriuvanosti y poshyrenosti patolohii shchytovidnoyi zalozy sered dorosloho naselennia Ukrainy [Dynamics of morbidity and expansion of pathology of the thyroid gland among adult population of Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi nihniieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, (4), 19-25. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10020> [in Ukrainian].
- [14] Tkachenko, V. I., Maksymets, Ya. A., Vydyboret, N. V., & Kovalenko, O. F. (2018). Analiz poshyrenosti tyreoidnoi patolohii ta zakhvoriuvanosti na nei sered naselennia Kyivskoi oblasti ta Ukrainy za 2007-2017 rr. [Analysis of the prevalence and morbidity of thyroid pathology among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007-2017]. *Miznarodnij endokrinologichnyi zhurnal*, 14(3), 279-284. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426> [in Ukrainian].
- [15] Venerito, M., Link, A., Rokkas, T., & Malfertheiner, P. (2016). Gastric cancer – clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter*, 21(S1), 39-44. <https://doi.org/10.1111/hel.12339>
- [16] Dobruch-Sobczak, K., Jędrzejowski, M., Jakubowski, W., & Trzebińska, A. (2014). Errors and mistakes in ultrasound diagnostics of

- the thyroid gland. *Journal of Ultrasonography*, 14(56), 61-73. <https://doi.org/10.15557/JoU.2014.0006>
- [17] Gajda, S. N., Kurylowicz, A., Zach, M., Bednarczyk, T., & Wyleźni, M. (2019). Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients – what do we know? *Endokrynologia Polska*, 70(3), 271-276. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0089>
- [18] Alexander, L. F., Patel, N. J., Caserta, M. P., & Robbin, M. L. (2020). Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. *Radiologic Clinics of North America*, 58(6), 1041-1057. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.003>
- [19] Kandemir, E. G., Yonem, A., & Narin, Y. (2005). Gastric Carcinoma and Thyroid Status. *Journal of International Medical Research*, 33(2), 222-227. <https://doi.org/10.1177/147323000503300210>
- [20] Abnet, C. C., Fan, J. H., Kamangar, F., Sun, X. D., Taylor, P. R., Ren, J. S., Mark, S. D., Zhao, P., Fraumeni, J. F., Jr, Qiao, Y. L., & Dawsey, S. M. (2006). Self-reported goiter is associated with a significantly increased risk of gastric noncardia adenocarcinoma in a large population-based Chinese cohort. *International Journal of Cancer*, 119(6), 1508-1510. <https://doi.org/10.1002/ijc.21993>
- [21] Brown, A. R., Simmen, R. C., & Simmen, F. A. (2013). The Role of Thyroid Hormone Signaling in the Prevention of Digestive System Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(8), 16240-16257. <https://doi.org/10.3390/ijms140816240>

## Клініко-патогенетична роль lncRNA MEG3 і miRNA-421 при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей з ожирінням

Н. Ю. Завгородня \*

ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», м. Дніпро

Небезпечність «тихої епідемії» неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у дітей полягає в зростанні кількості хворих із незворотними формами уражень печінки, коморбідними станами, високою швидкістю прогресування захворювання порівняно з дорослими, тому пошук біомаркерів ранніх стадій НАЖХП стає визначальним для ефективного лікування.

**Мета роботи** – дослідити відмінності рівнів циркулюючих lncRNA MEG3 і miR-421 у дітей із НАЖХП та ожирінням порівняно з дітьми з нормальною вагою та ожирінням без НАЖХП, вивчити зв'язок транскриптомних маркерів із клініко-лабораторними й інструментальними параметрами.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 66 пацієнтів віком від 8 до 17 років. Середній вік обстежених –  $12,40 \pm 2,46$  року. Наявність стеатозу печінки визначали за допомогою вимірювання контрольованого параметра атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter – CAP) апаратом FibroScan®502 touch (Echosens, Франція). За наявності стеатозу печінки (за показником CAP) та ожиріння (за індексом маси тіла) обстежених поділили на 3 групи: 1 – 29 хворих на НАЖХП та ожиріння; 2 – 30 пацієнтів з ожирінням без стеатозу печінки; 3 (група контролю) – 7 осіб із нормальною масою тіла без стеатозу печінки. Вивчили біохімічну гепатограму, показники вуглеводного обміну, ліпідного обміну, цитокератину-18, цитокіновий профіль імуноферментним методом. Рівні циркулюючих miR-421, lncRNA MEG3 визначали шляхом кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

**Результати.** Порівняльний аналіз вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 у сироватці крові показав наявність вірогідного підвищення lncRNA MEG3 і miR-421 у дітей з ожирінням порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), а також у хворих на НАЖХП порівняно з показниками дітей 2 групи ( $p < 0,05$ ). Встановили позитивну асоціацію середньої сили вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 з показниками, що характеризують розподіл жирової тканини, ступенем ожиріння, параметрами еластичності паренхіми печінки, ступенем стеатозу підшлункової залози. Вміст miR-421 позитивно корелював із рівнем TNF $\alpha$ , співвідношенням прозапальних і протизапальних цитокінів, негативно – із вмістом ЛПВЩ. Концентрація циркулюючих lncRNA MEG3 і miR-421 мала тенденцію до позитивного кореляційного зв'язку з HOMA-IR.

**Висновки.** У дітей із НАЖХП та ожирінням спостерігали значуще підвищення вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 у сироватці крові, що асоціюється з надлишком і характером розподілу жирової тканини, ступенем жирової інфільтрації печінки та підшлункової залози, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, активністю запалення. Це можна використати для ранньої діагностики НАЖХП у педіатричній клінічній практиці.

### Ключові слова:

жирова хвороба печінки, некодувальні РНК, транскриптом, ожиріння, діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 293-300

\*E-mail: [nzavgorodni75@gmail.com](mailto:nzavgorodni75@gmail.com)

## The clinical and pathogenetic role of lncRNA MEG3 and miRNA-421 in obese children with non-alcoholic fatty liver disease

N. Yu. Zavhorodnia

The danger of a “silent epidemic” of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children is the growing number of patients with irreversible liver disease, comorbid conditions, high rate of disease progression compared to adults, so finding biomarkers of early stages of NAFLD is crucial for effective treatment.

**Aim.** To examine the differences in the circulating lncRNA MEG3 and miR-421 levels in children with NAFLD and obesity compared to normal weight and obese children without NAFLD and to study the relationship of transcriptome markers with clinical, laboratory and instrumental parameters.

**Materials and methods.** 66 patients aged 8 to 17 years were included in the study. The mean age of patients was  $12.40 \pm 2.46$  years. The presence of hepatic steatosis was determined by measuring the controlled attenuation parameter (CAP) with FibroScan®502 touch (Echosens, France). Based on the presence of hepatic steatosis (according to CAP) and obesity (according to body mass index), patients were divided into 3 groups: group 1 consisted of 29 obese patients with NAFLD, group 2 – 30 obese patients without hepatic steatosis, group 3 – 7 patients with normal weight without hepatic steatosis. Parameters of transaminase activity, carbohydrate metabolism and lipid metabolism were quantified, cytochrome-18, cytokine profile were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Levels of circulating miR-421, lncRNA MEG3 were assessed by quantitative real-time polymerase chain reaction.

**Results.** Comparative analysis of serum lncRNA MEG3 and miR-421 levels showed a significant increase in lncRNA MEG3 and miR-421 levels in obese children compared with those in the control group ( $P < 0.05$ ), as well as in patients with NAFLD compared with children in group 2 ( $P < 0.05$ ). Serum lncRNA MEG3 and miR-421 levels were moderately positively correlated with adipose tissue distribution parameters, the degree of obesity, the liver parenchyma elasticity, the degree of pancreatic steatosis. miR-421 was positively correlated with TNF $\alpha$  levels, the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, negatively – with HDL levels. The serum levels of lncRNA MEG3 and miR-421 showed a tendency for a positive correlation with HOMA-IR.

**Conclusions.** In obese children with NAFLD, a significant increase in serum lncRNA MEG3 and miR-421 levels is observed, which is associated with excessive adipose tissue and its distribution parameters, the degree of liver and pancreatic steatosis, insulin resistance, inflammation, dyslipidemia, that may be useful for early diagnosis of NAFLD in pediatric clinical practice.

### Key words:

fatty liver, non-coding RNA, transcriptome, obesity, children.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 293-300

Істотне прискорення темпів зростання захворюваності на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у світовій педіатричній популяції, що, за даними епідеміологічних досліджень, становило 62 % за останні 9 років, призвело до сталого позиціонування НАЖХП у категорії найпоширеніших хронічних захворювань печінки в дітей [1]. Стрімке підвищення захворюваності на НАЖХП пояснюється комбінацією багатьох факторів, серед них важливе значення має, з одного боку, збільшення абсолютної кількості дітей з ожирінням унаслідок урбанізації та поширення «західного» способу життя, з іншого, – впровадження скринінгу на НАЖХП [2].

У дослідженні Amandeep K. Sahota et al. показано: тільки в 12,3 % дітей із позитивними скринінговими тестами (елевациєю аланінамінотрансферази) здійснюють додаткові діагностичні процедури для верифікації діагнозу НАЖХП. Отже, чимала кількість випадків, імовірно, залишаються не діагностованими через недосконалість скринінгових програм і недостатність їхнього втілення у клінічну практику, а також через складність процедури клінічної діагностики [1].

Небезпечність «тихої епідемії» НАЖХП полягає передусім у зростанні кількості хворих із тяжкими та незворотними формами уражень печінки (розвинутий фіброз, цироз, гепатоцелюлярна карцинома), а також у збільшенні кількості пацієнтів із НАЖХП-асоційованими коморбідними станами (цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, обструктивне апное сну, депресивні та тривожні розлади тощо). Це істотно погіршує якість життя дітей, а також обтяжує функціонування системи охорони здоров'я [3]. Важливий аспект педіатричної НАЖХП – вищий ступінь тяжкості перебігу та швидкості прогресування порівняно з дорослими, тому пошук біомаркерів ранніх стадій захворювання є визначальним для ефективного лікування [4].

Розвиток технологій секвенування та картування експресованих транскриптів дали змогу підтвердити високу тканинну специфічність їхньої експресії, а також довести: молекули, що раніше вважали «транскрипційним шумом», беруть участь у механізмах регуляції життєдіяльності клітини [6]. Численні дослідження останніх десятиліть показали, що некодувальні РНК (ncRNA), до яких належать довгі некодувальні РНК (long non-coding RNA – lncRNA, більше ніж 200 нуклеотидів) і мікроРНК (miR, завдовжки 21–23 нуклеотиди), – багатогранні, універсальні регулятори більшості клітинних процесів [5]. Ключова властивість цих молекул, що надає перевагу для їх використання як біомаркерів, – висока стабільність. Вона забезпечується ефективними механізмами захисту від деградації, як-от здатністю до циркуляції в вигляді мембранних везикул або зв'язаних із білками/ліпопротеїнами комплексів. Інший аспект, що робить молекули ncRNA оптимальними кандидатами в біомаркери, – надзвичайна чутливість методик виявлення нуклеїнових кислот на основі полімеразної ланцюгової реакції порівняно з методиками виявлення протеїнів. Профіль експресії циркулюючих ncRNA корелює з певними фізіологічними та патологічними станами і може бути проаналізований за допомогою високопродуктивних методів, включаючи секвенування нового покоління [7].

Нині повногеномний аналіз профілів експресії lncRNA у пацієнтів із НАЖХП показав індукцію експресії

535 і пригнічення експресії 1200 lncRNA [8], але функціональна роль lncRNA в молекулярних механізмах, що беруть участь у розвитку і прогресуванні захворювання, залишається нез'ясованою [9,10]. В експериментах *in vivo* та *in vitro* виявлено: під час формування фіброзу печінки спостерігають зниження експресії lncRNA гена 3, експресованого материнським алелем (maternally expressed gene 3 – MEG3), а відновлення експресії lncRNA MEG3 призводить до пригнічення активації печінкових зірчастих клітин і прискорення зворотного розвитку фіброзу печінки [11,12]. Окремі дослідження показали асоціацію lncRNA MEG3 із запальними та ліпогенними процесами, що можуть призвести до розвитку інсуліно-резистентності через взаємодію з певними мікроРНК, факторами транскрипції та білками, однак прямий зв'язок між lncRNA MEG3 і сигнальним шляхом інсуліну або метаболізмом глюкози та основні печінкові ефекти lncRNA MEG3 залишаються остаточно невизначеними [13]. Якщо сигнатура транскриптома miR для діагностики, моніторингу, прогнозування перебігу, ефективності терапії НАЖХП та фіброзу печінки в дорослих і дітей досить детально вивчена, але не валідована у великих когортах хворих [14–16], роль lncRNA MEG3 та її зв'язок із miR при НАЖХП потребують уточнення, оскільки ці дані можна використати для удосконалення ранньої діагностики НАЖХП у дітей.

## Мета роботи

Дослідити відмінності рівнів циркулюючих lncRNA MEG3 і miR-421 у дітей із НАЖХП та ожирінням порівняно з дітьми з нормальною вагою та ожирінням без НАЖХП, вивчити зв'язок транскриптомних маркерів із клініко-лабораторними й інструментальними параметрами.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 66 пацієнтів віком від 8 до 17 років, які перебували у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; 47 (71,2 %) хлопців, 19 (28,8 %) дівчат. Середній вік пацієнтів становив  $12,40 \pm 2,46$  року.

Критерій відбору до обстеження – наявність надмірної ваги та ожиріння. Критерії виключення з дослідження – інфекційні чи інші запальні хвороби, наявність клініко-анамнестичних, біохімічних і серологічних ознак хронічного вірусного, аутоімунного та токсичного гепатитів, хвороби Вільсона.

Усім обстеженим здійснили антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:  $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ . Стан трофіки оцінювали за рекомендаціями ВООЗ згідно з таблицями стандартних відхилень значень ІМТ відповідно до віку та статі [17]. Діагноз НАЖХП верифікували за рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN) [18]. Наявність і ступінь стеатозу, фіброзу печінки визначали за допомогою вимірювання контрольованого параметра атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter – CAP) та жорсткості печінки (liver stiffness measurement – LSM) апаратом FibroScan®502 touch (Echosens, Франція) з використанням М-датчика. Стеатометрію печінки та

підшлункової залози з визначенням коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ, дБ/см), оцінювання характеру розподілу жирової тканини з розрахунком жирового індексу (ЖІ) виконали за допомогою ультразвукового сканера «Toshiba Hario SSA660-A» (Японія).

За наявності стеатозу печінки (за показником CAP) та ожиріння (за ІМТ) обстежених поділили на 3 групи: 1 – 29 хворих на НАЖХП та ожиріння; 2 – 30 пацієнтів з ожирінням без стеатозу печінки; 3 (група контролю) – 7 осіб із нормальною вагою без стеатозу печінки.

У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів «Comtea» (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 1904 Plus, Awareness Technology (США), розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА). Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом тест-набором фірми «DRG International, Inc.» (ФРН). Для оцінювання інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховували за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$ . Концентрацію ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- $\alpha$  в сироватці крові кількісно визначали шляхом ІФА за допомогою імуноферментного аналізатора «Stat Fax 303 Plus» (США). Рівень СК18 у сироватці крові – шляхом ІФА за допомогою наборів фірми IDL Biotech AB (Швеція). Рівні циркулюючих miR-421, lncRNA MEG3 встановлювали на базі відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України шляхом кількісної ПЛР у реальному часі з використанням наборів для зворотної транскрипції та специфічних праймерів TaqMan® (Applied Biosystems, США). Рівень miRNA-421, lncRNA MEG3 навели в умовних одиницях.

Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснили методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, ліцензійний № AGAR909E415822FA). Для статистичного аналізу даних використали дескриптивну та варіативну статистику; середні значення змінних порівнювали за допомогою параметричних методів (t-критерій Стьюдента), якщо показники відповідали нормальному розподілу; в інших випадках використали непараметричний метод (U-критерій Манна–Вітні). Відповідність до закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро–Вілка. Середні значення наведені як  $M \pm m$  або  $Me$  (LQ; UQ) залежно від характеру розподілу змінних. Різницю вважали вірогідною, якщо рівень значущості (p) становив менше ніж 0,05. Кореляційний аналіз в умовах нормального розподілу змінних і лінійного зв'язку між ними виконали з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона; якщо розподіл відрізнявся від нормального та в разі нелінійного зв'язку між змінними, розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена.

До початку дослідження батьків пацієнтів поінформували про методи та обсяг досліджень, вони надали письмову згоду на участь. Дослідження здійснили відповідно до вимог Гельсінської декларації, Конвенції про права дитини, правил належної клінічної практики

Таблиця 1. Поділ дітей із груп дослідження за статтю та віком

Група	Чоловіча стать, n	%	Жіноча стать, n	%	Середній вік, $M \pm m$	Загалом, n
1 група	20	69,0 %*	9	31,0 %	12,10 $\pm$ 2,55	29
2 група	22	73,3 %*	8	26,7 %	12,90 $\pm$ 2,34	30
3 група	5	71,4 %*	2	28,6 %	12,30 $\pm$ 2,50	7
Загалом	47	71,2 %*	19	28,8 %	12,40 $\pm$ 2,46	66

\*:  $p < 0,05$  – значущість відмінностей внутрішньогрупових показників за F-критерієм Фішера.

Таблиця 2. Характеристика антропометричних даних, активності трансаміназ, ліпідограми дітей із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 29	2 група, n = 30	3 група, n = 7
Вага, кг	67,11 $\pm$ 3,21*	58,87 $\pm$ 2,42*	42,25 $\pm$ 2,95
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,07 $\pm$ 0,83*	24,06 $\pm$ 0,81*	17,24 $\pm$ 0,37
Z-score ІМТ	1,90 $\pm$ 0,23*	1,83 $\pm$ 0,13*	0,60 $\pm$ 0,11
Обвід талії, см	89,32 $\pm$ 1,31*	84,4 $\pm$ 1,53*	61,47 $\pm$ 1,05
Перцентиль ОТ	98,71 $\pm$ 1,71**	84,50 $\pm$ 7,30*	57,95 $\pm$ 6,06
Обвід стегна, см	65,98 $\pm$ 1,91*	57,7 $\pm$ 1,85	51,27 $\pm$ 1,99
ОТ/ОС	1,43 $\pm$ 0,03*	1,46 $\pm$ 0,47*	1,22 $\pm$ 0,50
ЖІ	0,44 $\pm$ 0,03*	0,33 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,02
ГТТП, од/л	27,74 $\pm$ 1,94**	16,61 $\pm$ 0,87	14,96 $\pm$ 1,03
АЛТ, од/л	45,37 $\pm$ 4,15**	14,70 $\pm$ 0,72	14,68 $\pm$ 1,29
АСТ, од/л	35,83 $\pm$ 3,76**	14,93 $\pm$ 0,76	13,13 $\pm$ 1,20
ТГ, ммоль/л	1,03 $\pm$ 0,12**	0,71 $\pm$ 0,06	0,53 $\pm$ 0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	0,98 $\pm$ 0,05*	0,97 $\pm$ 0,04*	1,47 $\pm$ 0,10
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,49 $\pm$ 0,05*	0,44 $\pm$ 0,03*	0,25 $\pm$ 0,02
КА	2,82 $\pm$ 0,15*	2,63 $\pm$ 0,12*	1,82 $\pm$ 0,24

\*:  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою; \*\*:  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 2 групою.

та належної лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики.

## Результати

Серед дітей у групах дослідження переважали представники чоловічої статі (табл. 1). Співвідношення хлопців і дівчат у 1 групі становило 2,2:1,0, у 2 – 2,8:1,0, у 3 групі – 2,5:1,0. Групи хворих зіставні за віком.

Діти з НАЖХП (1 група) вірогідно відрізнялися від дітей з ожирінням (2 група) за типом розподілу жирової тканини (перцентильне значення обводу талії,  $p < 0,05$ ), активністю печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ,  $p < 0,05$ ) і маркерів холестази (ГТТП,  $p < 0,05$ ), рівнем тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) (табл. 2), активністю запалення (ІЛ-6, ІЛ-10, TNF $\alpha$ /ІЛ-10,  $p < 0,05$ ), апоптозу (СК18,  $p < 0,05$ ), інсулінорезистентності (рівні інсуліну, НОМА-ІР,  $p < 0,05$ ) (табл. 3). Це супроводжувалося змінами жорстко-еластичних властивостей паренхіми печінки – зростанням жорсткості (LSM,  $p < 0,05$ ) та коефіцієнта атенуації ультразвуку (CAP, КЗУ печінки,  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Медіани рівнів циркулюючої lncRNA MEG3 у 1, 2 і 3 групах становили 145,91 (24,31; 223,52), 29,32 (5,94; 81,12), 2,41 (0,72; 3,91) умовних одиниць відповідно. Медіани рівнів циркулюючої miR-421 у 1, 2 і 3 групах дорівнювали 30,82 (5,21; 74,73), 14,53 (6,73; 35,62), 1,94 (0,32; 3,64) умовних одиниць відповідно. Рівні циркулюючих lncRNA MEG3 і miR-421 у групах дослідження змінювалися в одному напрямі. Так, порівняльний аналіз вмісту циркулюючих lncRNA MEG3 і miR-421 показав наявність вірогідного підвищення і lncRNA MEG3, і miR-421 у дітей

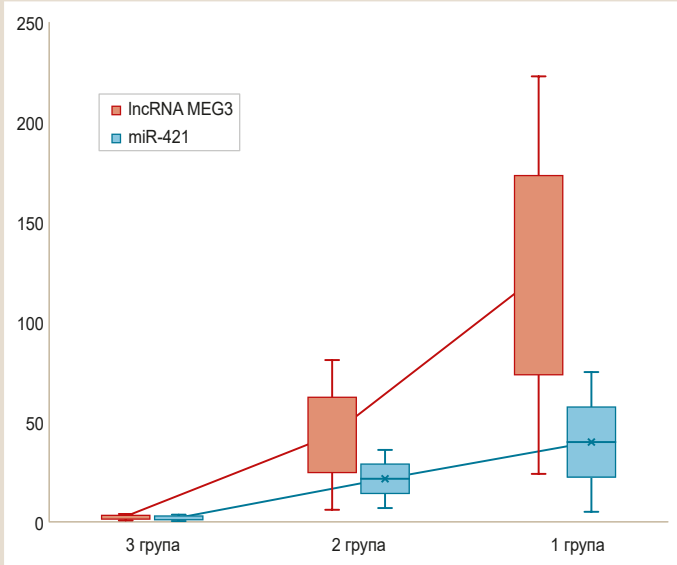


Рис. 1. Експресія транскриптів lncRNA MEG3 і miR-421 у групах дослідження.

Таблиця 3. Характеристика вуглеводного обміну, активності апоптозу, цитокінового балансу дітей із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 29	2 група, n = 30	3 група, n = 7
Інсулін, мкОд/мл	37,90 (22,31; 52,72)*#	18,50 (14,12; 23,81)	12,31 (8,51; 14,85)
НОМА-ІR	7,95 (3,98; 12,71)*#	3,32 (2,91; 3,63)	2,42 (1,64; 2,92)
ІL-6, пг/мл	3,10 (0,81; 5,21)*#	1,91 (0,97; 4,92)*	1,01 (0,22; 1,14)
ІL-10, пг/мл	2,60 (1,03; 9,63)*#	7,90 (2,53; 12,84)	8,72 (5,45; 11,43)
TNFα, пг/мл	1,50 (0,21; 4,81)*	1,01 (0,31; 3,65)*	0,21 (0,12; 0,28)
TNFα/ ІL-10	0,75 (0,12; 3,12)*#	0,41 (0,09; 1,03)*	0,02 (0,01; 0,11)
СК18, У/л	115,75 (91,63; 176,82)*#	43,3 (40,51; 70,42)	59,21 (57,62; 63,74)

\*:  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою; #:  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 2 групою.

Таблиця 4. Характеристика жорстко-еластичних властивостей печінки та підшлункової залози дітей із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 29	2 група, n = 30	3 група, n = 7
САР, дБ/м	262,61 ± 22,52*#	199,92 ± 24,12	166,40 ± 38,31
LSM, кПа	4,73 ± 0,92#	4,05 ± 0,81	4,12 ± 0,71
КЗУ печінки, дБ/см	2,20 (2,07; 2,44)*#	1,96 (1,87; 2,15)	1,86 (1,77; 1,94)
КЗУ ПЗ, дБ/см	3,23 (3,06; 3,71)*	2,90 (2,54; 3,32)*	1,93 (1,82; 2,79)

\*:  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою; #:  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 2 групою.

з ожирінням (2 група) порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), а також у хворих на НАЖХП (1 група) порівняно з показниками дітей 2 групи ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Аналіз кореляційних зв'язків вмісту циркулюючих lncRNA MEG3 і miR-421 виявив позитивну асоціацію середньої сили з показниками, що характеризують розподіл жирової тканини (обвід талії, жировий індекс), ступенем ожиріння (ІМТ) (табл. 5), параметрами еластичності паренхіми печінки (САР, КЗУ печінки), ступенем стеатозу підшлункової залози за даними УЗД (табл. 6). Спостерігали тенденцію до позитивного

кореляційного зв'язку вмісту циркулюючої miR-421 із жорсткістю печінки ( $p = 0,06$ ). Виявили позитивний кореляційний зв'язок вмісту miR-421 із рівнем TNFα, співвідношенням прозапальних і протизапальних цитокінів TNFα/ІL 10, негативний кореляційний зв'язок із вмістом ЛПВЩ (табл. 7). Концентрація циркулюючих lncRNA MEG3 і miR-421 мала тенденцію до позитивного кореляційного зв'язку з НОМА-ІR ( $p = 0,12$ ,  $p = 0,11$  відповідно).

## Обговорення

У нашій роботі показано підвищення вмісту lncRNA MEG3 у сироватці крові дітей з ожирінням і НАЖХП. У доступній фаховій літературі не виявили подібних досліджень у дітей. Наші дані збігаються з результатами групи американських дослідників Xiao Cheng et al., які в експериментальній мишачій моделі ожиріння, індукованого дієтою з високим вмістом жирів (high fat diet – HFD), показали: серед численних lncRNA-транскриптів у судинному ендотелії печінки, скелетних м'язів і білої жирової тканини однією з найбільш піддаваних індукції є експресія lncRNA MEG3 [13]. Автори показали підвищення рівня експресії lncRNA MEG3 в 1,6 і 1,9 раза у зразках печінки пацієнтів із НАЖХП і неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) відповідно. Китайські дослідники отримали результати, що свідчать про пригнічення експресії lncRNA MEG3 у тканині печінки хворих на НАЖХП [19].

Підвищення експресії lncRNA MEG3 у дітей із НАЖХП, імовірно, виконує функцію своєрідного компенсаторного механізму. Підтвердження цієї гіпотези – відомі ефекти впливу lncRNA MEG3. Нині найбільш вивченим і доведеним численними експериментальними даними є факт супресивного впливу lncRNA MEG3 на пухлини різного тканинного походження, принаймні раку печінки, шлунка, жовчного міхура, яєчників, ендометрія та легень, через здатність індукувати апоптоз та інгібувати проліферацію пухлинних клітин [20]. Останніми роками з'являється все більше доказів зв'язку lncRNA MEG3 із печінковою інсулінорезистентністю [21], ендотеліальною дисфункцією [13,22,23], оксидативним стресом [24], печінковим фіброгенезом [25], механізмами диференціації жирових [26] і загибелі печінкових клітин [27], акумуляції ліпідів [19], гомеостазом жовчних кислот [28], тобто ключовими патогенетичними компонентами НАЖХП [29].

Механізми, за допомогою яких lncRNA MEG3 реалізує свій вплив, остаточно не з'ясовано. Припускають, що lncRNA можуть функціонувати шляхом безпосереднього зв'язування з ДНК або факторами транскрипції для регуляції експресії генів на транскрипційному рівні; модулювання активності та стабільності мРНК, miR або білків для регуляції експресії на посттранскрипційному рівні; втручання в комплекси хроматину для репресії або активації експресії генів епігенетичним способом [30]. У нашій роботі показано односпрямовані зміни вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 у сироватці крові, що, гіпотетично, може бути непрямим підтвердженням «спонжингу» цих молекул шляхом конкурентного зв'язування (рис. 2А, В).

Здатність lncRNA MEG3 до реципрокної регуляції miR-421 експериментально підтверджена на стовбуро-



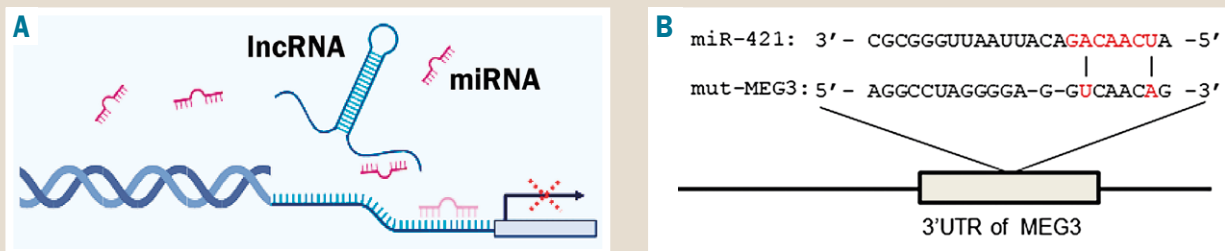


Рис. 2. Гіпотетичний механізм взаємодії lncRNA MEG3 і miR-421 [20,31, модифікація]. А: узагальнене схематичне зображення конкурентного секвестрування miR від таргетної mRNA на lncRNA («молекулярна пастка»); В: «спонжінг» внаслідок комплементарності певних ділянок нуклеотидних послідовностей lncRNA MEG3 і miR-421.

вих клітинах раку яєчників [32]. Окрім miR-421, lncRNA MEG3 діє як конкуруюча ендегенна РНК шляхом секвестрування кількох miR, включаючи miR-466i-5p, miR-574-5p і miR-770-5p, спрямованих на так звані хаб-гени, що експресуються в жировій тканині та беруть участь у регуляції запалення, фіброзу, інсулінового сигналіну в умовах інсулінорезистентності [33].

Роль miR-421 у патогенезі НАЖХП показана на тваринних моделях захворювання печінки: посилення експресії miR-421 супроводжувалось розвитком оксидативного стресу та порушень ліпідного обміну [34], а також спричиняло окисне пошкодження клітин, викликаючи мітохондріальну дисфункцію [35]. Доведена здатність miR-421 пригнічувати експресію фарнезоїдного X-рецептора (Farnesoid X receptor – FXR) [36], що може посилювати активність ліпогенезу, викликати порушення оксидації вільних жирних кислот і циркуляції жовчних кислот. У нашій роботі показано, що рівень miR-421 негативно корелює з рівнями ліпопротеїнів високої щільності; це підтверджує вплив miR-421 на ліпідний обмін. Отже, lncRNA MEG3 і miR-421 характеризуються протилежними ефектами впливу в контексті НАЖХП, тому з'ясоване в нашій роботі односпрямоване збільшення вмісту циркулюючих miR-421 і lncRNA MEG3 може підтримувати концепцію можливості їхнього конкурентного зв'язування.

Результати нашого дослідження показали зв'язок вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 із показниками, що характеризують ступінь розвитку та розподіл жирової тканини (обвід талії, жировий індекс, ІМТ). Ці дані збігаються з результатами дослідження Javad Daneshmoghdam et al., які вивчали профіль експресії lncRNA MEG3 у різних компартментах жирової тканини жінок і виявили позитивний зв'язок експресії lncRNA MEG3 підшкірної жирової тканини з антропометричними індексами ожиріння [37]. Можливе пояснення таких змін – припущення про компенсаторний характер змін експресії lncRNA, оскільки доведено: lncRNA MEG3 не тільки гармонізує клітинне старіння/апоптоз мезенхімальних стовбурових клітин, але й бере участь у визначенні напрямку їхньої диференціації, зокрема інгібує адипогенез і сприяє остеогенезу [26].

Аналіз вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 у сироватці крові хворих на НАЖХП у нашому дослідженні також показав позитивний кореляційний зв'язок із показниками, що характеризують ступінь ектопічного накопичення жирової тканини в печінці (САР, КЗУ) та підшлунковій залозі (ступінь стеатозу за даними УЗД). Peng Huang et al. в експериментальному дослідженні клітинної лінії

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки транскриптомних маркерів і антропометричних параметрів

Показник, одиниці вимірювання	lncRNA MEG3		miR-421	
	r	p	r	p
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,38	0,01	0,37	0,01
Обвід талії, см	0,39	0,01	0,37	0,01
ЖІ	0,31	0,05	0,33	0,05

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки транскриптомних маркерів і структурних змін печінки, підшлункової залози

Показник, одиниці вимірювання	lncRNA MEG3		miR-421	
	r	p	r	p
КЗУ ПЗ, дБ/см	0,17	0,40	0,28	0,16
Ступінь стеатозу ПЗ (УЗД)	0,37	0,02	0,45	0,01
LSM печінки, кПа	0,17	0,25	0,27	0,06
САР, дБ/м	0,39	0,01	0,42	0,01
КЗУ печінки, дБ/см	0,39	0,01	0,42	0,01

Таблиця 7. Кореляційні зв'язки транскриптомних, імунологічних і метаболічних маркерів

Показник, одиниці вимірювання	lncRNA MEG3		miR-421	
	r	p	r	p
ЛПВЩ, ммоль/л	-0,17	0,21	-0,32	0,02
ІЛ10, мкмоль/л	-0,10	0,50	0,12	0,91
TNFA, мкмоль/л	0,23	0,09	0,42	0,01
TNFA / ІЛ10	0,1	0,20	0,38	0,01
СК18, УЛ	0,053	0,83	0,16	0,49
НОМА-ІР	0,22	0,12	0,23	0,11

НерG2 виявили здатність lncRNA MEG3 до пригнічення експресії ліпогенез-асоційованих генів, секреції тригліцеридів, а отже до супресії акумуляції ліпідів у гепатоцитах шляхом конкурентного зв'язування з miR-21 [19]. Імовірно, підвищення рівня lncRNA MEG3 у поєднанні з підвищенням miR-421 у дітей із НАЖХП виконує своєрідну «захисну» функцію.

Доведено, що експресія lncRNA MEG3 в ендотелії судин підтримує гомеостаз глюкози й інсуліновий сигналінг, захищаючи ендотелій печінки від клітинного старіння при ожирінні. MEG3-нокаутні мишачі моделі ожиріння показали розвиток інсулінорезистентності, яка, всупереч традиційним уявленням про її причинний зв'язок із хронічним запаленням, не мала впливу на показники системного запалення. Це дало підстави припустити, що інсулінорезистентність, викликана но-

каутом MEG3, спричинена іншими механізмами [13]. У нашій роботі вміст lncRNA MEG3 мав тільки тенденцію до позитивної кореляції з індексом HOMA-IR ( $p = 0,12$ ), і, на відміну від miR-421, не встановили значущу асоціацію з рівнями прозапальних і протизапальних цитокінів. Рівень miR-421 також мав тенденцію до позитивної кореляції з індексом HOMA-IR ( $p = 0,11$ ), але її зв'язок із рівнями TNF $\alpha$  та TNF $\alpha$ /IL10 був значущим. Це збігається з результатами дослідження Аесіо А. Braga et al., які визначили позитивний кореляційний зв'язок miR-421 із рівнями С-реактивного протеїну та IL-6 у пацієнтів із метаболічним синдромом [38].

Отже, ncRNAs, зокрема lncRNA MEG3 і miR-421, – важливі регулятори різноманітних клітинних процесів у дітей із НАЖХП та ожирінням. Це підтверджується асоціацією їхніх сироваткових рівнів із метаболічними, антропометричними, імунологічними параметрами. Значуща елевация вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 у сироватці крові дітей, які хворі на НАЖХП та ожиріння, міцний позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем жирової інфільтрації тканини печінки дають підстави до використання цих маркерів для діагностики та моніторингу перебігу НАЖХП у дітей. Незважаючи на певний прогрес у напрямі імплементації lncRNA у відому регуляторну мережу мікроРНК-мРНК-білок при НАЖХП, їхнє клінічне та патогенетичне значення залишається дискусійним та остаточно нез'ясованим. Чітке розуміння їхньої ролі в патогенезі НАЖХП, клінічного значення в перебігу захворювання відкриває нові перспективи щодо розроблення інноваційних діагностичних і терапевтичних підходів. На нашу думку, необхідні наступні дослідження для визначення діагностичної цінності цих показників і можливості їх втілення в клінічну практику.

## Висновки

1. У дітей із НАЖХП та ожирінням виявили значуще збільшення вмісту lncRNA MEG3 і miR-421 у сироватці крові порівняно з дітьми з нормальною масою тіла й ожирінням без стеатозу. Це дає підстави вважати названі транскриптомні маркери ймовірними кандидатами для ранньої діагностики НАЖХП у педіатричній клінічній практиці.

2. Збільшення вмісту lncRNA MEG3 у сироватці крові позитивно корелює з надлишком і характером розподілу жирової тканини, ступенем жирової інфільтрації печінки та підшлункової залози, інсулінорезистентністю, а вміст miR-421 асоціюється зі ступенем ектопічного накопичення жиру, дисліпідемією, активністю запалення й інсулінорезистентністю.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні діагностичної цінності транскриптомних маркерів і можливості їх впровадження в клінічну практику.

## Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НАР ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України»: «Вивчити фактори впливу й предиктори формування фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики», № держреєстрації 0120U103044.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflict of interests:** author has no conflict of interests to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 27.03.2022

Прийнято до друку / Accepted: 05.04.2022

## Відомості про автора:

Завгородня Н. Ю., канд. мед. наук, зав. відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», м. Дніпро.  
ORCID ID: [0000-0001-5821-1351](https://orcid.org/0000-0001-5821-1351)

## Information about author:

Zavhorodnia N. Yu., MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

## Список літератури

- [1] Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: 2009-2018 / A. K. Sahota et al. *Pediatrics*. 2020. Vol. 146. Issue 6. P. e20200771. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0771>
- [2] Shapiro W. L., Noon S. L., Schwimmer J. B. Recent advances in the epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Pediatric Obesity*. 2021. Vol. 16. Issue 11. P. e12849. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12849>
- [3] Mitsinikos T., Mrowczynski-Hernandez P., Kohli R. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Clinics of North America*. 2021. Vol. 68. Issue 6. P. 1309-1320. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.07.013>
- [4] Diagnosis and Staging of Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Classical Ultrasound the Answer? / A. Papachristodoulou et al. *Pediatric Reports*. 2021. Vol. 13. Issue 2. P. 312-321. <https://doi.org/10.3390/pediatric13020039>
- [5] Bridges M. C., Daulagala A. C., Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *Journal of Cell Biology*. 2021. Vol. 220. Issue 2. P. e202009045. <https://doi.org/10.1083/jcb.202009045>
- [6] Абатуров О. С., Бабиш В. Л. Світ мікроРНК гепатобіліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16. № 1. С. 84-93. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462>
- [7] Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD / S. Di Mauro et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. Issue 21. P. 11905. <https://doi.org/10.3390/ijms222111905>
- [8] Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease / C. Sun et al. *IUBMB Life*. 2015. Vol. 67. Issue 11. P. 847-852. <https://doi.org/10.1002/iub.1442>
- [9] Non-Coding RNAs: Novel Players in Insulin Resistance and Related Diseases / C. Formichi et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. Issue 14. P. 7716. <https://doi.org/10.3390/ijms22147716>
- [10] Role of Long Non-Coding RNAs and the Molecular Mechanisms Involved in Insulin Resistance / V. A. Tello-Flores et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. Issue 14. P. 7256. <https://doi.org/10.3390/ijms22147256>
- [11] lncRNA MEG3 reverses CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis by targeting NLRC5 / Y. Y. Wu et al. *European Journal of Pharmacology*. 2021. Vol. 911. P. 174462. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174462>
- [12] lncRNA-MEG3 inhibits activation of hepatic stellate cells through SMO protein and miR-212 / F. Yu et al. *Cell Death & Disease*. 2018. Vol. 9. Issue 10. P. 1014. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1068-x>
- [13] Long non-coding RNA Meg3 deficiency impairs glucose homeostasis and insulin signaling by inducing cellular senescence of hepatic endothelium in obesity / X. Cheng et al. *Redox Biology*. 2021. Vol. 40. P. 101863. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101863>
- [14] Tadokoro T., Morishita A., Masaki T. Diagnosis and Therapeutic Management of Liver Fibrosis by MicroRNA. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. Issue 15. P. 8139. <https://doi.org/10.3390/ijms22158139>
- [15] MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity – A systematic review / M. Hutny, J. Hofman, A. Zachurzk, P. Matusik. *Pediatric Obesity*. P. e12880. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12880>
- [16] Zhang J. W., Pan H. T. microRNA profiles of serum exosomes derived from children with nonalcoholic fatty liver. *Genes & Genomics*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s13258-021-01150-8>
- [17] Growth reference 5-19 years – BMI-for-age (5-19 years). *World Health Organization*. URL : <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>

[18] Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012. Vol. 54. Issue 5. P. 700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>

[19] LncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6 / P. Huang et al. *Metabolism*. 2019. Vol. 94. P. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.018>

[20] Long Non-Coding RNA MEG3 in Cellular Stemness / P. F. Hsieh, C. C. Yu, P. M. Chu, P. L. Hsieh. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. Issue 10. P. 5348. <https://doi.org/10.3390/ijms22105348>

[21] Pielok A., Marycz K. Non-Coding RNAs as Potential Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Hepatic Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 11. P. 4182. <https://doi.org/10.3390/ijms21114182>

[22] Simion V., Haemmig S., Feinberg M. W. LncRNAs in vascular biology and disease. *Vascular Pharmacology*. 2019. Vol. 114. P. 145-156. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.003>

[23] LncRNA Meg3 protects endothelial function by regulating the DNA damage response / M. S. Shihabudeen Haider Ali et al. *Nucleic Acids Research*. 2019. Vol. 47. Issue 3. P. 1505-1522. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1190>

[24] N-acetylcysteine (NAC) alleviates the peripheral neuropathy associated with liver cirrhosis via modulation of neural MEG3/PAR2/ NF- $\kappa$ B axis / D. I. Mohamed et al. *Neurochemistry International*. 2020. Vol. 132. P. 104602. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104602>

[25] Heterogeneity of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis of the Liver: Insights from Single-Cell Transcriptomic Analysis in Liver Injury / W. Zhang et al. *Cells*. 2021. Vol. 10. Issue 8. P. 2129. <https://doi.org/10.3390/cells10082129>

[26] Long non-coding RNA MEG3 inhibits adipogenesis and promotes osteogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via miR-140-5p / Z. Li et al. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017. Vol. 433. Issue 1-2. P. 51-60. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3015-z>

[27] The Long Non-coding RNA MEG3/miR-let-7c-5p Axis Regulates Ethanol-Induced Hepatic Steatosis and Apoptosis by Targeting NLR5 / Q. Wang et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2018. Vol. 9. P. 302. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00302>

[28] Long noncoding RNAMEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay / L. Zhang et al. *Hepatology*. 2017. Vol. 65. Issue 2. P. 604-615. <https://doi.org/10.1002/hep.28882>

[29] Абатуров А. Е., Степанов Ю. М., Загородня Н. Ю. МикроРНК при неалкогольной жировой болезни печени у детей. Днепр : Доминанта Принт, 2019. 250 с.

[30] Long non-coding RNAs: From disease code to drug role / Y. Chen, Z. Li, X. Chen, S. Zhang. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021. Vol. 11. Issue 2. P. 340-354. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.001>

[31] LncRNA MEG3 inhibits self-renewal and invasion abilities of oral cancer stem cells by sponging miR-421 / P. Y. Chen et al. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021. Vol. 120. Issue 4. P. 1137-1142. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.09.006>

[32] Anisomycin inhibits angiogenesis in ovarian cancer by attenuating the molecular sponge effect of the lncRNAMeg3/miR421/PDGFR $\alpha$  axis / W. Ye et al. *International Journal of Oncology*. 2019. Vol. 55. Issue 6. P. 1296-1312. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4887>

[33] Identification of differentially expressed mRNA and the Hub mRNAs modulated by lncRNA Meg3 as a competing endogenous RNA in brown adipose tissue of mice on a high-fat diet / Y. Zhang et al. *Adipocyte*. 2020. Vol. 9. Issue 1. P. 346-358. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1789283>

[34] MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3 / Y. Cheng et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016. Vol. 474. Issue 1. P. 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.065>

[35] The Interplay between Oxidative Stress and miRNAs in Obesity-Associated Hepatic and Vascular Complications / J. Infante-Menéndez et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. Issue 7. P. 607. <https://doi.org/10.3390/antiox9070607>

[36] Downregulation of Human Farnesoid X Receptor by miR-421 Promotes Proliferation and Migration of Hepatocellular Carcinoma Cells / Y. Zhang et al. *Molecular Cancer Research*. 2012. Vol. 10. Issue 4. P. 516-522. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0473>

[37] The gene expression of long non-coding RNAs (lncRNAs): MEG3 and H19 in adipose tissues from obese women and its association with insulin resistance and obesity indices / J. Daneshmoghdam et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021. Vol. 35. Issue 5. P. e23741. <https://doi.org/10.1002/jcla.23741>

[38] High serum miR-421 is associated with metabolic dysregulation and inflammation in patients with metabolic syndrome / A. A. Braga et al. *Epigenomics*. 2021. Vol. 13. Issue 6. P. 423-436. <https://doi.org/10.2217/epi-2020-0247>

## References

- [1] Sahota, A. K., Shapiro, W. L., Newton, K. P., Kim, S. T., Chung, J., & Schwimmer, J. B. (2020). Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: 2009-2018. *Pediatrics*, 146(6), Article e20200771. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0771>
- [2] Shapiro, W. L., Noon, S. L., & Schwimmer, J. B. (2021). Recent advances in the epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Pediatric Obesity*, 16(11), Article e12849. <https://doi.org/10.1111/jipo.12849>
- [3] Mitsinikos, T., Mrowczynski-Hernandez, P., & Kohli, R. (2021). Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Clinics of North America*, 68(6), 1309-1320. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.07.013>
- [4] Papachristodoulou, A., Kavvas, D., Karamitsos, A., Papamitsos, T., Chatzidimitriou, M., & Sioga, A. (2021). Diagnosis and Staging of Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Classical Ultrasound the Answer? *Pediatric Reports*, 13(2), 312-321. <https://doi.org/10.3390/pediatric13020039>
- [5] Bridges, M. C., Daulagala, A. C., & Kourtidis, A. (2021). LNCcation: lncRNA localization and function. *Journal of Cell Biology*, 220(2), Article e202009045. <https://doi.org/10.1083/jcb.202009045>
- [6] Abatur, A. E., & Babych, V. L. (2021). Svit mikroRNK hepatobilijarnoi systemy [The world of microRNAs of the hepatobiliary system]. *Zdorov'ya dytyny*, 16(1), 84-93. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462> [in Ukrainian].
- [7] Di Mauro, S., Scamporrino, A., Filippello, A., Di Pino, A., Scicali, R., Malaguamera, R., Purrello, F., & Piro, S. (2021). Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), Article 11905. <https://doi.org/10.3390/ijms222111905>
- [8] Sun, C., Liu, X., Yi, Z., Xiao, X., Yang, M., Hu, G., Liu, H., Liao, L., & Huang, F. (2015). Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*, 67(11), 847-852. <https://doi.org/10.1002/iub.1442>
- [9] Formichi, C., Nigi, L., Grieco, G. E., Maccora, C., Fignani, D., Brusco, N., Licata, G., Sebastiani, G., & Dotta, F. (2021). Non-Coding RNAs: Novel Players in Insulin Resistance and Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), Article 7716. <https://doi.org/10.3390/ijms22147716>
- [10] Tello-Flores, V. A., Beltrán-Anaya, F. O., Ramírez-Vargas, M. A., Esteban-Casales, B. E., Navarro-Tito, N., Alarcón-Romero, L., Luciano-Villa, C. A., Ramírez, M., Del Moral-Hernández, O., & Flores-Alfaro, E. (2021). Role of Long Non-Coding RNAs and the Molecular Mechanisms Involved in Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), Article 7256. <https://doi.org/10.3390/ijms22147256>
- [11] Wu, Y. Y., Wu, S., Li, X. F., Luo, S., Wang, A., Yin, S. Q., Huang, C., & Li, J. (2021). LncRNA MEG3 reverses CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis by targeting NLR5. *European Journal of Pharmacology*, 911, Article 174462. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174462>
- [12] Yu, F., Geng, W., Dong, P., Huang, Z., & Zheng, J. (2018). LncRNA-MEG3 inhibits activation of hepatic stellate cells through SMO protein and miR-212. *Cell Death & Disease*, 9(10), Article 1014. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1068-x>
- [13] Cheng, X., Shihabudeen Haider Ali, M. S., Moran, M., Viana, M. P., Schlichte, S. L., Zimmerman, M. C., Khalimonchuk, O., Feinberg, M. W., & Sun, X. (2021). Long non-coding RNA Meg3 deficiency impairs glucose homeostasis and insulin signaling by inducing cellular senescence of hepatic endothelium in obesity. *Redox Biology*, 40, Article 101863. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101863>
- [14] Tadokoro, T., Morishita, A., & Masaki, T. (2021). Diagnosis and Therapeutic Management of Liver Fibrosis by MicroRNA. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), Article 8139. <https://doi.org/10.3390/ijms22158139>
- [15] Hutny, M., Hofman, J., Zachurzok, A., & Matusik, P. (2021). MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity – A systematic review. *Pediatric Obesity*, Article e12880. <https://doi.org/10.1111/jipo.12880>
- [16] Zhang, J. W., & Pan, H. T. (2021). microRNA profiles of serum exosomes derived from children with nonalcoholic fatty liver. *Genes & Genomics*. <https://doi.org/10.1007/s13258-021-01150-8>
- [17] World Health Organization. (n.d.). *Growth reference 5-19 years – BMI-for-age (5-19 years)*. <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
- [18] Vajro, P., Lenta, S., Socha, P., Dhawan, A., McKiernan, P., Baumann, U., Durmaz, O., Lacaille, F., McLin, V., & Nobili, V. (2012). Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(5), 700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>
- [19] Huang, P., Huang, F. Z., Liu, H. Z., Zhang, T. Y., Yang, M. S., & Sun, C. Z. (2019). LncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6. *Metabolism*, 94, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.018>

- [20] Hsieh, P. F., Yu, C. C., Chu, P. M., & Hsieh, P. L. (2021). Long Non-Coding RNA MEG3 in Cellular Stemness. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), Article 5348. <https://doi.org/10.3390/ijms22105348>
- [21] Pielok, A., & Marycz, K. (2020). Non-Coding RNAs as Potential Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Hepatic Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), Article 4182. <https://doi.org/10.3390/ijms21114182>
- [22] Simion, V., Haemmig, S., & Feinberg, M. W. (2019). LncRNAs in vascular biology and disease. *Vascular Pharmacology*, 114, 145-156. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.003>
- [23] Shihabudeen Haider Ali, M. S., Cheng, X., Moran, M., Haemmig, S., Naldrett, M. J., Alvarez, S., Feinberg, M. W., & Sun, X. (2019). LncRNA Meg3 protects endothelial function by regulating the DNA damage response. *Nucleic Acids Research*, 47(3), 1505-1522. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1190>
- [24] Mohamed, D. I., Khairy, E., Khedr, S. A., Habib, E. K., Elayat, W. M., & El-Kharashi, O. A. (2020). N-acetylcysteine (NAC) alleviates the peripheral neuropathy associated with liver cirrhosis via modulation of neural MEG3/PAR2/ NF- $\kappa$ B axis. *Neurochemistry International*, 132, Article 104602. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104602>
- [25] Zhang, W., Conway, S. J., Liu, Y., Snider, P., Chen, H., Gao, H., Liu, Y., Isidan, K., Lopez, K. J., Campana, G., Li, P., Ekser, B., Francis, H., Shou, W., & Kubal, C. (2021). Heterogeneity of Hepatic Stellate Cells in Fibrogenesis of the Liver: Insights from Single-Cell Transcriptomic Analysis in Liver Injury. *Cells*, 10(8), Article 2129. <https://doi.org/10.3390/cells10082129>
- [26] Li, Z., Jin, C., Chen, S., Zheng, Y., Huang, Y., Jia, L., Ge, W., & Zhou, Y. (2017). Long non-coding RNA MEG3 inhibits adipogenesis and promotes osteogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via miR-140-5p. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 433(1-2), 51-60. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3015-z>
- [27] Wang, Q., Li, M., Shen, Z., Bu, F., Yu, H., Pan, X., Yang, Y., Meng, X., Huang, C., & Li, J. (2018). The Long Non-coding RNA MEG3/miR-let-7c-5p Axis Regulates Ethanol-Induced Hepatic Steatosis and Apoptosis by Targeting NLR5. *Frontiers in Pharmacology*, 9, Article 302. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00302>
- [28] Zhang, L., Yang, Z., Trottier, J., Barbier, O., & Wang, L. (2017). Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay. *Hepatology*, 65(2), 604-615. <https://doi.org/10.1002/hep.28882>
- [29] Abatur, A. E., Stepanov, Yu. M., & Zavgorodnyaya, N. Yu. (2019). *MikroRNK pri nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u detei [MicroRNA in children with non-alcoholic fatty liver disease]*. Dominanta Print. [In Russian].
- [30] Chen, Y., Li, Z., Chen, X., & Zhang, S. (2021). Long non-coding RNAs: From disease code to drug role. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(2), 340-354. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.001>
- [31] Chen, P. Y., Hsieh, P. L., Peng, C. Y., Liao, Y. W., Yu, C. H., & Yu, C. C. (2021). LncRNA MEG3 inhibits self-renewal and invasion abilities of oral cancer stem cells by sponging miR-421. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(4), 1137-1142. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.09.006>
- [32] Ye, W., Ni, Z., Yicheng, S., Pan, H., Huang, Y., Xiong, Y., & Liu, T. (2019). Anisomycin inhibits angiogenesis in ovarian cancer by attenuating the molecular sponge effect of the lncRNAMeg3/miR421/PDGFRA axis. *International Journal of Oncology*, 55(6), 1296-1312. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4887>
- [33] Zhang, Y., Fu, Y., Zheng, Y., Wen, Z., & Wang, C. (2020). Identification of differentially expressed mRNA and the Hub mRNAs modulated by lncRNA Meg3 as a competing endogenous RNA in brown adipose tissue of mice on a high-fat diet. *Adipocyte*, 9(1), 346-358. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1789283>
- [34] Cheng, Y., Mai, J., Hou, T., & Ping, J. (2016). MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 474(1), 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.065>
- [35] Infante-Menéndez, J., López-Pastor, A. R., González-López, P., Gómez-Hernández, A., & Escribano, O. (2020). The Interplay between Oxidative Stress and miRNAs in Obesity-Associated Hepatic and Vascular Complications. *Antioxidants*, 9(7), Article 607. <https://doi.org/10.3390/antiox9070607>
- [36] Zhang, Y., Gong, W., Dai, S., Huang, G., Shen, X., Gao, M., Xu, Z., Zeng, Y., & He, F. (2012). Downregulation of Human Farnesoid X Receptor by miR-421 Promotes Proliferation and Migration of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Molecular Cancer Research*, 10(4), 516-522. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0473>
- [37] Daneshmoghadam, J., Omidfar, A., Akbari Dilmaghani, N., Karimi, Z., Emamgholipour, S., & Shanaki, M. (2021). The gene expression of long non-coding RNAs (lncRNAs): MEG3 and H19 in adipose tissues from obese women and its association with insulin resistance and obesity indices. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(5), Article e23741. <https://doi.org/10.1002/jcla.23741>
- [38] Braga, A. A., Bortolin, R. H., Graciano-Saldarriaga, M. E., Hirata, T. D., Cerda, A., de Freitas, R. C., Lin-Wang, H. T., Borges, J. B., França, J. I., Masi, L. N., Curi, R., Pithon-Curi, T. C., Sampaio, M. F., Castro, L. R., Bastos, G. M., Hirata, R. D., & Hirata, M. H. (2021). High serum miR-421 is associated with metabolic dysregulation and inflammation in patients with metabolic syndrome. *Epigenomics*, 13(6), 423-436. <https://doi.org/10.2217/epi-2020-0247>

## Вплив ключових факторів ризику неалкогольного стеатогепатиту та ожиріння на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних

Л. В. Багній<sup>ID</sup>\*, А, В, С, D, С. М. Геряк<sup>ID</sup>\*, Е, F, Н. І. Багній<sup>ID</sup>\*, D, E

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

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

**Мета роботи** – оцінювання розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння залежно від змін ліпідного спектра крові й індексу маси тіла.

**Матеріали та методи.** Обстежили 98 вагітних жінок із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у поєднанні з ожирінням. Контрольна група – 30 практично здорових вагітних. Усіх вагітних поділили на 3 групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): I – 26 пацієнок з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, II – 48 жінок з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, III група – 24 вагітні з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>. Встановили кореляції акушерських ускладнень залежно від змін показників ліпідного обміну та ІМТ.

**Результати.** Під час аналізу акушерських ускладнень загрозу раннього викидня виявляли в I групі в 3,4 раза, в II – в 5,6 раза, в III – в 7,5 раза частіше, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ); ранній токсикоз виникав у I групі в 1,9 раза, в II – у 2,5 раза, а III – у 3,3 раза частіше, ніж у вагітних групи контролю ( $p < 0,05$ ); загрозу передчасних пологів діагностували в I групі у 3,4 раза, у II – у 5,6 раза, у III – в 7,5 раза частіше порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Дисфункцію плаценти виявляли в пацієнок I групи у 2,3 раза, II – в 4,0 раза, III – в 6,3 раза частіше, ніж у вагітних групи контролю ( $p < 0,05$ ), а помірну преєклампсію спостерігали в жінок із надмірною масою тіла у 2,3 раза, у вагітних з ожирінням I ступеня – у 4,7 раза, у пацієнок з ожирінням II–III ступенів – у 5,6 раза частіше порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив: показники ліпідного обміну корелюють із підвищенням індексу маси тіла.

**Висновки.** У вагітних із НАЖХП на стадії НАСГ на тлі ожиріння спостерігали вірогідно частіший розвиток акушерських і перинатальних ускладнень і порушення ліпідного профілю, що корелюють зі збільшенням ІМТ, можуть бути зумовлені наявністю НАСГ і функціональною недостатністю роботи печінки.

### Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла, ліпідний обмін, ускладнення вагітності.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 301-309

\*E-mail: bahni@tdmu.edu.ua

## Nonalcoholic steatohepatitis and obesity: influence of key risk factors on the development of obstetric and perinatal complications in pregnant women

L. V. Bahniy, S. M. Heriak, N. I. Bahniy

**The aim** of our study is to assess the development of obstetric and perinatal complications in obese pregnant women with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) depending on changes in blood lipid spectrum and body mass index (BMI).

**Materials and methods.** We examined 98 pregnant women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at the stage of NASH in combination with obesity. The control group consisted of 30 healthy pregnant women. All pregnant women with NAFLD and abdominal obesity were divided into 3 groups depending on BMI: Group I – 26 pregnant women with BMI 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>, Group II – 48 pregnant women with BMI 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup>, Group III – 24 pregnant women with BMI 35.0–39.9 kg/m<sup>2</sup>. Correlations of obstetric complications depending on changes in lipid metabolism and BMI were determined.

**Results.** The analysis of obstetric complications revealed 3.4 times higher risk of early miscarriage in group I, 5.6 times – in group II, 7.5 times – in group III compared the control group ( $P < 0.05$ ); early gestosis occurred 1.9 times more often in group I, 2.5 times – in group II, 3.3 times – in group III as compared to that in pregnant women of the control group ( $P < 0.05$ ); the threat of premature birth was found 3.4 times more frequently in group I, 5.6 times – in group II, 7.5 times – in group III as compared with the control group ( $P < 0.05$ ).

Group I patients developed placental dysfunction with a frequency of 2.3 times, group II – of 4.0 times, and group III – of 6.3 times greater than pregnant women of the control group ( $P < 0.05$ ), and moderate preeclampsia was diagnosed in overweight pregnant women, as well as in women with grade I and grade II–III obesity 2.3 times, 4.7 times and 5.6 times as often, respectively, as in the control group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed correlations between lipid metabolism indicators and an increase in BMI.

**Conclusions.** Obese pregnant women with NAFLD at the stage of NASH were found to have significantly more frequent obstetric and perinatal complications as well as lipid profile abnormalities correlating with increased BMI, which may be due to the presence of NASH and functional liver failure.

### Key words:

non-alcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index, lipid metabolism, pregnancy complications.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 301-309

В останні десятиліття в Україні та інших країнах спостерігають збільшення частоти функціонально-обмінних уражень печінки в жінок репродуктивного віку та у вагітних. У 1980 році Ludwig описав клінічні особливості печінкових змін неалкогольної етіології, визначили їхні діагностичні критерії, що включали наявність ознак жирової дистрофії з лобулярним (дольовим) запаленням, коли в анамнезі не було вживання алкоголю [1,2]. Розрізняють кілька стадій неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП): від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу, цирозу. Наявність ожиріння – важливий фактор ризику швидкого прогресування захворювання [2–4]. Істотна частина ліпідів, що надходять з їжею у кров, транспортується до печінки, де здійснюється окиснення вільних жирних кислот, синтез тригліцеридів і транспортних форм ліпідів, що, потрапляючи у кров знову, утилізуються тканинами організму [3–5]. Внаслідок недотримання правил харчової поведінки виникають порушення ліпідного обміну, що призводять до патологічних змін функціонального обміну печінки, які негативно позначаються на перебігу вагітності та є ключовим чинником формування акушерських і перинатальних ускладнень [5,9].

За даними ВООЗ, у 2016 році понад 1,9 млрд дорослих людей віком від 18 років мали надлишкову вагу, з них у понад 650 млн діагностували ожиріння [6,7]. Абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність – важливі фактори розвитку НАЖХП, а індекс маси тіла (ІМТ) – незалежний предиктор розвитку стеатозу та стеатогепатиту, часто асоціюється з формуванням акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності [5,7,8]. У дослідженнях [4,5] встановлено: ожиріння та підтверджена НАЖХП у вагітних на 10–14 тижні гестації – основа для розвитку гестаційного діабету в терміні 24 тижні вагітності. У роботі Maya Ram et al. виявили прямий кореляційний зв'язок підвищення ІМТ і збільшення частоти розвитку прееклампсії, післяпологових кровотеч, операцій кесаревого розтину, передчасних пологів у терміні <32 тижні [9].

Нові відомості свідчать, що материнське харчування та ожиріння відіграють ключову роль у розвитку метаболічного синдрому, інсулінорезистентності та НАЖХП у нащадків [5,10,11]. До 32 % жінок репродуктивного віку мають НАЖХП на тлі ожиріння, що, ймовірно, спричиняє розвиток макросомії плода та появу надмірної ваги та ожиріння в дитячому віці. Згідно з теорією фетального програмування Д. Баркера, збільшення індексу маси тіла у вагітних із НАЖХП зумовлює ризик виникнення перинатальних ускладнень, як-от затримка росту плода, низька вага при народженні, дистрес плода та розвиток метаболічних порушень печінки у новонароджених [19]. Когортне дослідження близнюків, здійснене у Південній Кароліні, встановило генетичне походження стеатозу печінки [4]. За результатами дослідження М. Hershman et al., НАЖХП у немовлят матерів з ожирінням і НАЖХП починається ще внутрішньоутробно; про це свідчить збільшення до 68 % внутрішньопечінкових ліпідів у таких новонароджених [2]. За результатами аналізу Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG), порушення функціонального стану печінки та ліпідного обміну у вагітних негативно впливають на внутрішньоматкове середовище, оскільки в матерів з ожирінням

спостерігають підвищений ризик розвитку синдрому затримки росту плода або народження дитини масою понад 4500 г [12–14]. У разі надмірного збільшення внутрішньоутробної маси плода підвищується ризик виникнення дистопії плечиків під час пологів, що є причиною високої травматизації або інтранатальної загибелі плода, а також післяпологових кровотеч і материнського травматизму [15–17].

Своєчасне консультування пацієнок із надмірною масою тіла та моніторинг жінок із НАЖХП під час вагітності можуть сприяти профілактиці розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

## Мета роботи

Оцінювання розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння залежно від змін ліпідного спектра крові й індексу маси тіла.

## Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження обстежили 98 вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ожирінням. Жінки перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі «Мати і дитина» у терміні вагітності 27–32 тижні. Контрольна група – 30 практично здорових жінок. Вік обстежених – від 21 до 35 років. Усіх вагітних із НАЖХП та абдомінальним ожирінням поділили на 3 групи залежно від індексу маси тіла: I – 26 пацієнок з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, II – 48 жінок з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, III – 24 особи з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>.

Діагноз НАСГ та ожиріння встановили згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO – Global Guideline Obesity, 2013), стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит, МКХ-10», на підставі даних анамнезу, клінічного, інструментального обстеження та біохімічних маркерів за стандартними методиками [20].

Вагітні, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем, у них не виявили сироваткові маркери вірусних гепатитів В і С, не діагностували аутоімунні, спадкові захворювання печінки.

Індекс маси тіла визначали за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$

Критерії виключення: цукровий діабет 1 і 2 типів, наявність ознак гострого інфекційного процесу, вірусні гепатити, хронічні порушення шлунково-кишкового тракту. Усі пацієнти після роз'яснювальної співбесіди підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для оцінювання ліпідного обміну визначали загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), β-ліпопротеїди, аполіпротеїн А1 (Аро А1), за допомогою тест-системи «Cobas 6000», Roche Diagnostics (Швейцарія). Індекс атерогенності (ІА) обчислювали за формулою:  $(ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ .

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму «IBM SPSS Statistics». Кількісні показники наведені як середнє арифметичне значення та стандартна похибка середнього ( $M \pm m$ ). Для порівняння середніх показників у всіх групах використовували критерій Стьюдента й однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками здійснили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Під час визначення сили кореляційного зв'язку застосовували таку градацію:  $|r| \leq 0,20$  – дуже слабка кореляція;  $0,21 < |r| < 0,49$  – слабка кореляція;  $0,50 < |r| < 0,69$  – середня кореляція;  $0,70 < |r| < 0,89$  – сильна кореляція;  $|r| \geq 0,90$  – дуже висока кореляція.

## Результати

У вагітних із НАСГ на тлі надмірної маси тіла й ожиріння порівняно з контрольною групою вірогідно частіше виявляли супутні екстрагенітальні патології: захворювання серцево-судинної системи, органів травлення. Це були основні чинники розвитку прееклампсії, дисфункції плаценти, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Так, хронічний панкреатит діагностували в 11,5 % пацієток I групи, 16,6 % осіб II, 25,0 % вагітних III групи проти 3,3 % жінок контрольної групи (ВШ = 6,08; ДІ 95 % [0,77–47,79]). Варикозну хворобу вен нижніх кінцівок виявили у 15,3 % жінок I групи, 22,9 % пацієток II, 29,1 % обстежених III групи проти 6,6 % осіб групи контролю (ВШ = 4,05; ДІ 95 % [0,89–18,36]). Збільшення частоти хронічного холецистити, на нашу думку, – результат прогресування стеатозу та стеатогепатиту в жінок із НАЖХП, оскільки цю супутню патологію діагностували у 15,3 % вагітних із надмірною масою тіла, 18,8 % обстежених із помірним ожирінням, 29,1 % пацієток із вираженим ожирінням проти 6,6 % вагітних контрольної групи (ВШ = 3,59; ДІ 95 % [0,78–16,35]).

Результати підтверджують, що із підвищенням ІМТ збільшується кількість супутніх екстрагенітальних патологій у вагітних із НАСГ, на тлі котрої надалі можуть розвиватись акушерські ускладнення.

Це спонукало здійснити аналіз розвитку частоти акушерської та перинатальної патології у вагітних. Перебіг I триместру вагітності мав певні особливості у вагітних усіх груп. Так, загрозу раннього викидня виявили в 11,5 % жінок із надмірною масою тіла, 18,8 % вагітних із помірним ожирінням та 25,0 % пацієток на тлі вираженого ожиріння проти 3,3 % вагітних групи контролю (ВШ = 6,52; ДІ 95 % [0,83–51,09]). Частота виникнення раннього токсикозу становила 19,2 % у I групі, 25,0 % у II, 33,3 % у жінок III групи проти 10,0 % у контрольній (ВШ = 3,42; ДІ 95 % [0,95–12,21]). Ці результати свідчать про збільшення частоти загрози переривання вагітності, раннього токсикозу відповідно до підвищення ІМТ у вагітних і зіставні з даними інших дослідників [3,9,16].

Частота виникнення ускладнень вагітності у II триместрі також вірогідно вища у вагітних з ожирінням. Так, загрозу пізнього викидня у I групі діагностували в 1,1 раза, в II – у 2,1 раза, в III – у 4,4 раза частіше, ніж у групі контролю (ВШ = 2,73; ДІ 95 % [0,59–12,63]); загроза передчасних пологів у I групі виникла у 3,4 раза, в II – у 5,6 раза, у III – у 7,5 раза частіше порівняно з контрольною

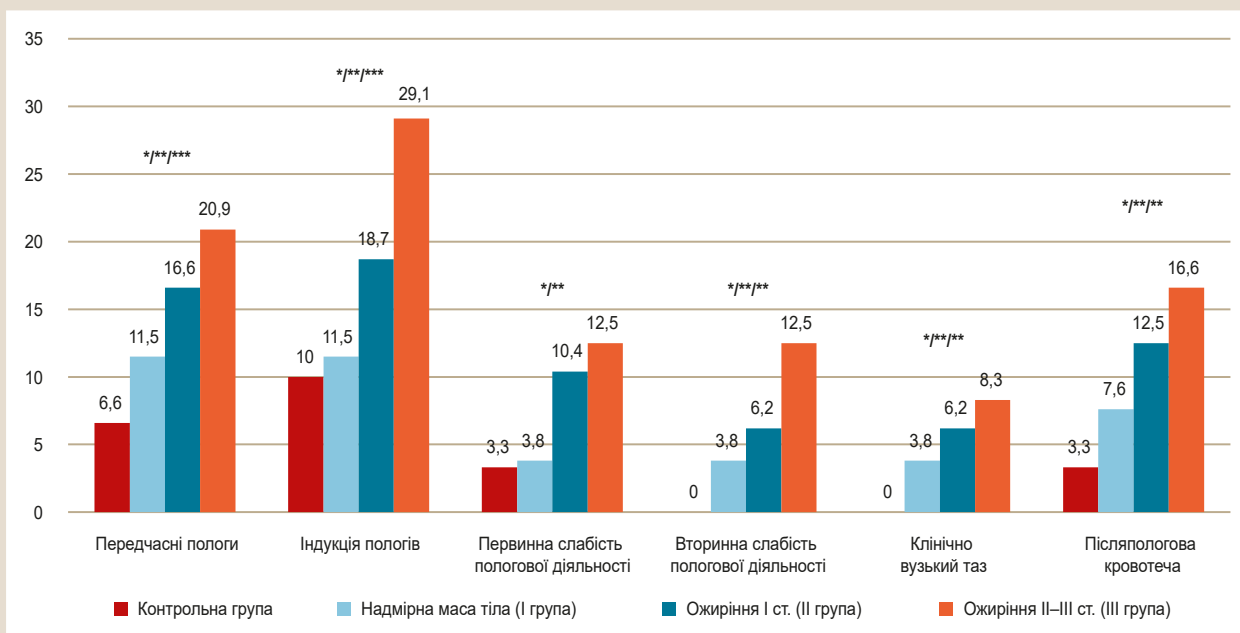
групою (ВШ = 6,52; ДІ 95 % [0,83–51,09]). У дослідженні [18] наведено статистику невиношування, що частішало відповідно до зростання ІМТ у вагітних.

Дисфункцію плаценти виявляли у жінок I групи у 2,3 раза, II – в 4,0 раза, III – в 6,3 раза частіше, ніж у групі контролю (ВШ = 5,3; ДІ 95 % [1,18–23,89]). Затримку росту плода спостерігали у 2,3 раза частіше в обстежених I групи, в 4,3 раза – в жінок II групи, в 6,3 раза – в пацієток III групи проти обстежених контрольної групи (ВШ = 4,83; ДІ 95 % [0,60–38,38]). Гестаційні набряки виникали частіше в жінок усіх груп дослідження (в 1,5, 2,2 і 3,3 раза відповідно), ніж у вагітних контрольної групи (ВШ = 2,7; ДІ 95 % [0,76–9,93]). Ознаки гестаційної гіпертензії виявляли вірогідно частіше в жінок із НАСГ на тлі ожиріння, ніж у пацієток групи контролю: у I групі – у кожної восьмої жінки, у II – у кожної п'ятої, у III – у кожної четвертої обстеженої (ВШ = 7,7; ДІ 95 % [0,99–60,69]). Гестаційний цукровий діабет діагностували вірогідно частіше у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням: в I групі – у 2,3 раза, в II – у 3,7 раза, у III – у 5,0 раза частіше порівняно з контролем (ВШ = 4,0; ДІ 95 % [0,50–32,48]).

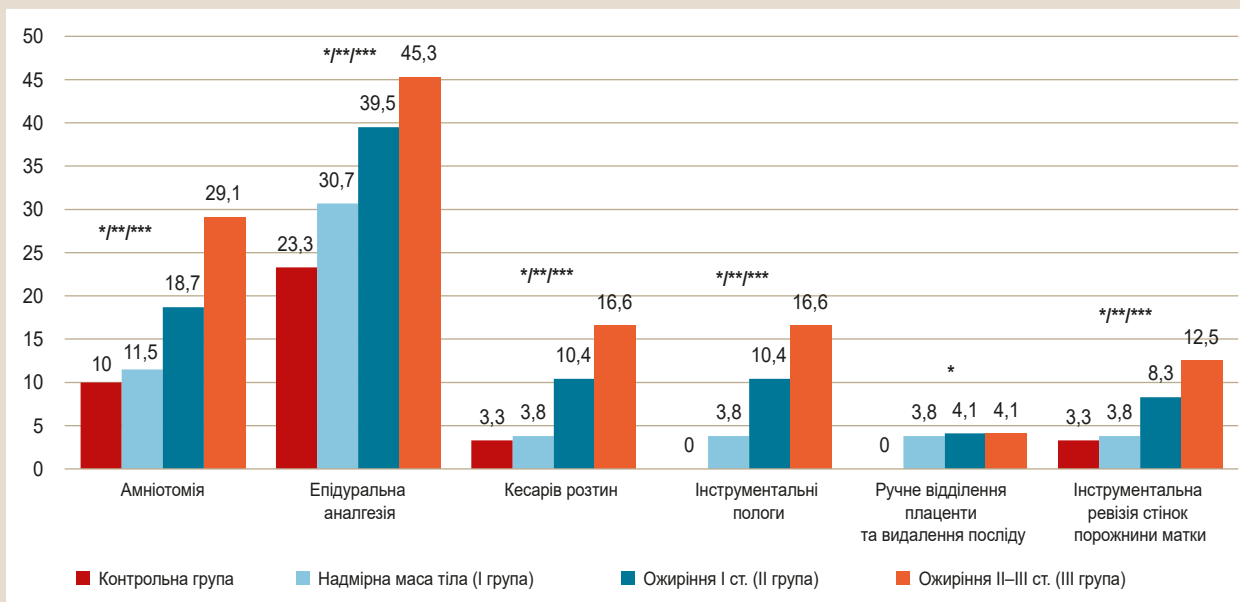
Одна з головних патогенетичних ланок виникнення і стеатозу, стеатогепатиту, й основних акушерських ускладнень – ендотеліальна дисфункція. Більшість дослідників виявили поєднані форми прееклампсії в вагітних із порушенням функціонального стану печінки, що страждають на ожиріння. Wu et al. встановили: порушення ліпідного обміну, особливо високі концентрації ТГ, ЛПНЩ і низький рівень ЛПВЩ, можуть спричинити оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію з наступним розвитком прееклампсії [6]. Так, помірна прееклампсія виявлена у 15,3 % жінок із надмірною масою тіла, 31,2 % вагітних з ожирінням I ступеня, 37,5 % пацієток з ожирінням II–III ступенів проти 6,6 % осіб контрольної групи (ВШ = 5,6; ДІ 95 % [1,24–25,09]); тяжку прееклампсію діагностували у 7,6 % пацієток I групи, 10,4 % жінок II групи, 12,5 % вагітних III групи проти 3,3 % обстежених із групи контролю (ВШ = 3,29; ДІ 95 % [0,40–26,85]). Наші результати вказують на позитивний кореляційний зв'язок між збільшенням частоти випадків прееклампсії у вагітних із жировою інфільтрацією печінки та підвищенням ІМТ; ці дані збігаються з результатами інших дослідників [7,10,16].

Ендотеліальна дисфункція в поєднанні з дисліпідемією зумовлює підвищений рівень циркулюючих ліпідів у фетоплацентарному кровообігу у вагітних і, як наслідок, плацентарну дисфункцію [17]. Маловоддя найчастіше діагностували у групі жінок із НАСГ на тлі ожиріння II–III ступенів – 25,0 % випадків, у групі вагітних із НАСГ на тлі ожиріння I ступеня – 16,6 %, у групі обстежених із надмірною масою тіла – 11,5 %; у контрольній групі – 6,6 % (ВШ = 2,93; ДІ 95 % [0,63–13,52]). Багатоводдя виявили у 15,3 % обстежених I групи, 25,0 % вагітних II, 33,3 % пацієток III групи проти 10,0 % у контрольній групі (ВШ = 2,91; ДІ 95 % [0,81–10,48]).

Показано, що вагітні із НАЖХП у поєднанні з ожирінням мають підвищений ризик передчасного розриву плодових оболонок [10,11]. У нашому дослідженні частка виявлення передчасного розриву плодових оболонок у вагітних I групи становила 11,5 %, у II – 22,9 %, у III – 29,1 %; у групі здорових вагітних – 3,3 % (ВШ = 7,90; ДІ 95 % [1,01–61,50]). Наведені результати дослідження



**Рис. 1.** Частота виникнення ускладнень пологів у породіль із НАСГ на тлі ожиріння, %.  
 \*: різниця вірогідна порівняно з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\*: різниця вірогідна порівняно з показником I групи ( $p < 0,05$ ); \*\*\*: різниця вірогідна порівняно з показником II групи ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Акушерські операції та інші лікарські втручання в жінок із НАСГ на тлі ожиріння різних ступенів, %.  
 \*: різниця вірогідна порівняно з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\*: різниця вірогідна порівняно з показником I групи ( $p < 0,05$ ); \*\*\*: різниця вірогідна порівняно з показником II групи ( $p < 0,05$ ).

зіставні з даними інших авторів, що підтверджують ускладнений перебіг вагітності у жінок із НАСГ у поєднанні з ожирінням [7,14].

Повідомляють, що збільшення частоти передчасних пологів спостерігають у жінок з ІМТ  $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$  [9,10]. Є відомості, що частота індукції пологової діяльності позитивно корелює з підвищенням ІМТ і ступенем стеатозу [4,16]. У нашому дослідженні найбільшу частоту акушерських ускладнень виявили у групі жінок із НАСГ на тлі ожиріння II-III ступенів: передчасні пологи – у кожній п'ятій жінки (ВШ = 3,68; ДІ 95 % [0,64–20,99]),

індукція пологів – у кожній третій вагітній (ВШ = 3,70; ДІ 95 % [0,84–16,31]), первинна слабкість пологової діяльності – у кожній восьмій пацієнтки (ВШ = 4,14; ДІ 95 % [0,40–42,65]). За нашими даними, післяпологову кровотечу виявляли в кожній шостій породіллі (ВШ = 6,10; ДІ 95 % [0,63–58,88]); ці дані зіставні з результатами [15,19] та вказують на важливе значення дисліпідемії та печінкової дисфункції в виникненні ускладнень (рис. 1).

Під час нашого дослідження виявили, що частота лікарських втручань суттєво вища у групах НАСГ у поєднанні з ожирінням. Так, частота амніотомії у I групі



Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників ліпідного обміну у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням, (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю (n = 30)	НАСГ (n = 98)			p <sub>F</sub> між групами
		I група (n = 26)	II група (n = 48)	III група (n = 24)	
		ІМТ = 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ = 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ = 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup>	
Загальний холестерин, ммоль/л	5,82 ± 0,08	5,96 ± 0,09*	6,88 ± 0,12*/x	7,20 ± 0,11*/x/#	p < 0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,21 ± 0,09	1,94 ± 0,06*	2,02 ± 0,11*	4,42 ± 0,23*/x/#	p < 0,01
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,87 ± 0,06	1,52 ± 0,05*	1,34 ± 0,07*/x	1,12 ± 0,05*/x/#	p < 0,01
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,52 ± 0,07	3,34 ± 0,08	4,22 ± 0,12*/x	4,71 ± 0,10*/x/#	p < 0,01
β-ліпопротеїди, од.	47,33 ± 1,34	52,76 ± 1,39	62,29 ± 1,66*/x	76,58 ± 1,78*/x/#	p < 0,01
Аро А1, г/л.	1,72 ± 0,05	2,19 ± 0,07*	2,33 ± 0,06*/x	3,22 ± 0,10*/x/#	p < 0,01
Індекс атерогенності	2,11 ± 0,10	3,15 ± 0,08*	4,18 ± 0,10*/x	5,10 ± 0,14*/x/#	p < 0,01

p<sub>F</sub>: рівень значущості відмінності показників між групами жінок із НАСГ загалом за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; \*: p < 0,01 порівняно з групою практично здорових обстежених; x: p < 0,01 порівняно з відповідною групою вагітних з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>; #: p < 0,01 порівняно з відповідною групою вагітних з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>.

становила 20,0 %, у II – 23,0 %, у III – 33,3 %; у жінок групи контролю – 20,0 % (ВШ = 1,52; ДІ 95 % [0,56–4,12]). Пологи під епідуральною аналгезією відбулися в 42,3 % вагітних I групи, 50,0 % жінок II, 58,3 % осіб III групи проти 36,6 % обстежених із групи контролю (ВШ = 1,72; ДІ 95 % [0,74–4,00]). Невдала спроба індукції, що завершилася кесаревим розтинном, – у 11,5 % жінок I групи, 22,9 % породіль II, 33,5 % обстежених III групи; у контрольній групі – 3,3 % випадків (ВШ = 8,39; ДІ 95 % [1,08–65,15]).

Частота кесаревих розтинів залежала від структури показань: у I групі виконали 5 таких втручань у зв'язку з розвитком дистресу плода у двох випадках; тяжку прееклампсію діагностували у двох пацієнток, і вона не піддавалася медикаментозній корекції; клінічно вузький таз – в однієї жінки (ВШ = 2,14; ДІ 95 % [0,45–10,00]). У II групі виконали 13 кесаревих розтинів: 5 операцій через дистрес плода, 5 – у зв'язку з тяжкою прееклампсією, 3 випадки клінічно вузького таза (ВШ = 3,34; ДІ 95 % [0,86–12,92]). У III групі здійснили 8 кесаревих розтинів: у 3 випадках діагностували дистрес плода, у 2 жінок – клінічно вузький таз, у 3 вагітних – тяжку прееклампсію (ВШ = 4,50; ДІ 95 % [1,04–19,45]).

Ручне відділення плаценти та видалення посліду виконали 3,8 % жінок I групи, 4,1 % породіль II і III груп; у групі контролю не зафіксували жодного такого випадку (p > 0,05). Інструментальну ревізію стінок матки здійснили у 3,8 % породіль I групи, 8,3 % жінок II, 12,5 % пацієнток III групи; у групі контролю – 3,3 % випадків (ВШ = 2,57; ДІ 95 % [0,30–21,48]). Частота інструментальних вагінальних пологів найвища в пацієнток III групи (16,6 %), у I групі – 3,8 %, у II – 10,4 % випадків; у групі контролю – жодного випадку (ВШ = 3,66; ДІ 95 % [0,45–29,64]) (рис. 2). Наші результати корелюють з даними інших авторів, які підтверджують високу частоту лікарських маніпуляцій у вагітних із діагностованим НАСГ на тлі ожиріння [9,10,13].

Оцінюючи стан плода, виявили тенденцію до збільшення частоти виникнення перинатальних ускладнень у зв'язку з підвищенням ІМТ вагітних. Так, затримку росту плода при жировій дистрофії печінки виявили у 3,3 % жінок I групи, 12,5 % вагітних II, 16,6 % обстежених III групи; в обстежених групи контролю це ускладнення не діагностували (ВШ = 14,7; ДІ 95 % [1,92–112,89]).

На нашу думку, однією з причин розвитку дистресу плода в жінок із НАСГ і надмірною масою тіла може бути ендотеліальна дисфункція, що виникає на тлі метаболічних порушень. Так, у I групі виявили 11,5 % випадків дистресу плода, у II – 14,5 %, а в III групі –

16,6 % випадків; у групі контролю – 3,3 % (ВШ = 4,8; ДІ 95 % [0,60–38,38]). Частота макросомії, що може бути зумовлена атерогенною дисліпідемією, у I групі становила 7,6 %, у II – 8,3 %, у III – 12,5 % проти 3,3 % у контрольній групі (ВШ = 7,4; ДІ 95 % [1,67–33,12]). Ми виявили випадки синдрому затримки росту плода, і ці дані зіставні з результатами інших дослідників [2,5]. Так, у I групі визначили 3,8 % дітей, народжених із низькою масою тіла відповідно до терміну гестації, у II – 12,5 %, у III групі – 16,6 %; у групі контролю – 6,6 % (ВШ = 4,5; ДІ 95 % [1,00–20,48]). Імунологічну несумісність за АВ0-системою виявили в однієї пацієнтки кожної із груп дослідження (ВШ = 1,0; ДІ 95 % [0,77–47,79]). Клінічно в новонароджених діагностували ранню неонатальну жовтяницю, підвищення рівня білірубіну, помірну анемію, що ефективно компенсувалися в разі раннього виявлення захворювання.

Виявлена залежність зростання частоти акушерських ускладнень від тяжкості ожиріння зумовила необхідність детального аналізу змін ліпідограми у цих обстежених. Аналізуючи дані ліпідограми, дійшли до висновку: у вагітних із НАСГ на тлі ожиріння відбуваються істотні зміни вмісту ЗХС, ТГ, антиатерогенних та атерогенних фракцій. У більшості жінок виявили порушення ліпідного обміну, що позитивно корелюють зі збільшенням ІМТ. В обох групах порівняння виявили статистично вірогідне підвищення ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, β-ліпопротеїдів, аполіпопротеїну А1 (Аро А1) та ІА (p < 0,01). Подібні результати одержали інші автори, які також виявили прямий кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показниками ліпідного обміну у вагітних із НАЖХП [3,4].

Рівень ЗХС підвищувався пропорційно до ступеня ожиріння та становив у I групі 5,96 ± 0,09 ммоль/л, у II – 6,88 ± 0,12 ммоль/л, у III – 7,20 ± 0,11 ммоль/л; це вірогідно більше, ніж у групі контролю – 5,82 ± 0,08 ммоль/л (p < 0,01). Вміст ТГ у всіх жінок з ожирінням також перевищував показник контрольної групи в 1,6 і 3,6 раза відповідно (p < 0,01). Рівень ЛПВЩ знижувався, у вагітних I групи становив 1,52 ± 0,05 ммоль/л, II – 1,34 ± 0,07 ммоль/л, III – 1,12 ± 0,05 ммоль/л; це вірогідно нижчі показники, ніж у групі контролю (2,17 ± 0,06 ммоль/л) – на 18,8 %, 28,4 %, 40,2 % відповідно (p < 0,01). Рівень ЛПНЩ вірогідно вищий від показника контролю у III групі на 46,5 %, у II групі – на 40,3 %. У всіх групах вагітних виявили вірогідне підвищення β-ліпопротеїдів порівняно з контролем: у I групі – на 11,4 %, у II – на 31,6 %, в III – на 61,8 % (p < 0,01).

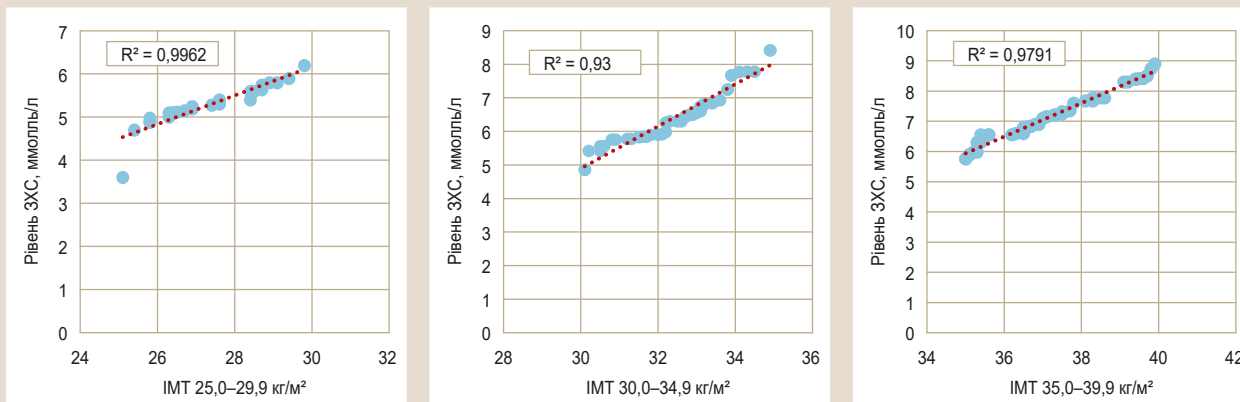


Рис. 3. Аналіз кореляційного зв'язку між показником ЗХС та ІМТ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ( $p < 0,01$ ).

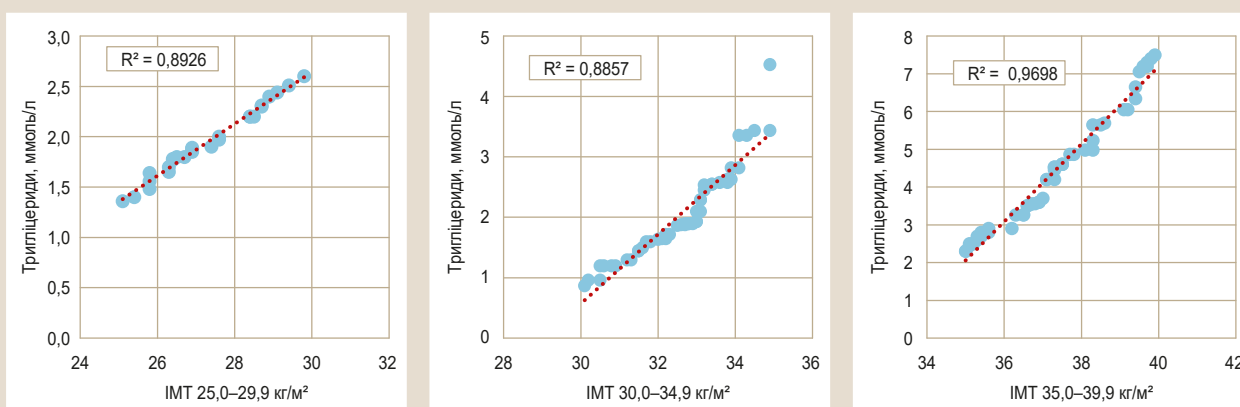


Рис. 4. Аналіз кореляційного зв'язку між показником ТГ та ІМТ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ( $p < 0,01$ ).

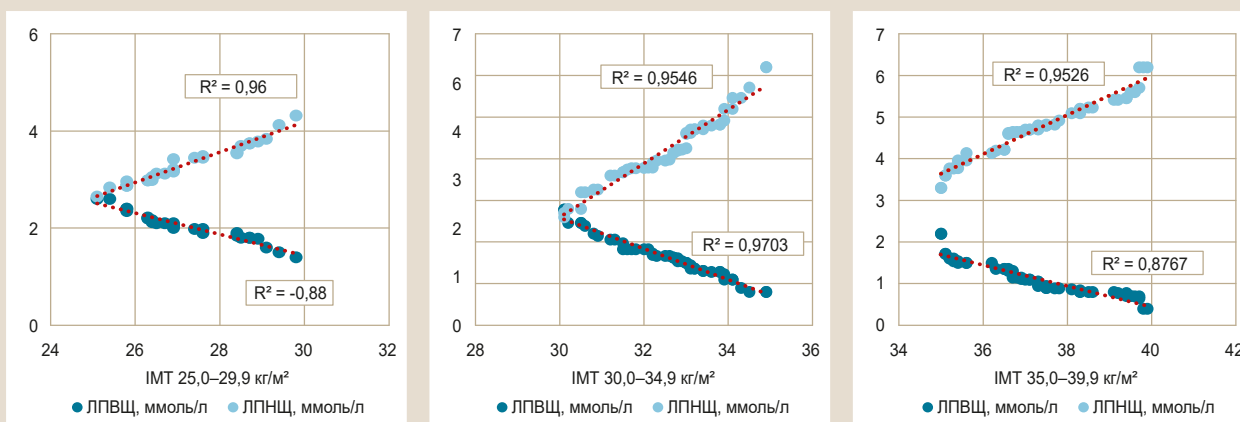


Рис. 5. Аналіз кореляційного зв'язку між показниками ЛПНЦ, ЛПВЩ та ІМТ у вагітних із НАСГ у поєднанні з ожирінням ( $p < 0,01$ ).

Істотне зростання вмісту аполіпропротеїну А1 та індексу атерогенності також може вказувати на недостатню функціональну здатність печінки, що супроводжується порушенням метаболізму жирів, спричиняє накопичення вільного холестерину в крові та порушення утворення ЛПВЩ (табл. 1).

Кореляційний аналіз показав: рівень загального холестерину прямопропорційно корелює з підвищенням ІМТ. Так, у групі жінок з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>  $r_s = 0,99$  ( $p < 0,01$ ), у групі жінок з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>  $r_s = 0,93$  ( $p < 0,01$ ), у групі вагітних з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>  $r_s = 0,97$  ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

Виявили прямий кореляційний зв'язок між концентрацією тригліцеридів та ІМТ у групах вагітних із НАСГ на тлі ожиріння:  $r_s = 0,89$  у I групі ( $p < 0,01$ );  $r_s = 0,88$  у II групі ( $p < 0,01$ );  $r_s = 0,93$  у III групі ( $p < 0,01$ ) (рис. 4). Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень [3,6,21].

У групі вагітних із НАСГ та ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> виявили вірогідний зворотний тисний зв'язок між показником ЛПВЩ та ІМТ ( $r_s = -0,88$ ,  $p < 0,01$ ), достовірний прямий щільний кореляційний зв'язок між показником ЛПНЦ та ІМТ ( $r_s = 0,96$ ,  $p < 0,01$ ). При ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> виявили вірогідний зворотний сильний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та показником

ЛПВЩ ( $r_s = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ), достовірний прямий тісний кореляційний зв'язок між показником ЛПНЩ та ІМТ ( $r_s = 0,91$ ,  $p < 0,01$ ). Аналогічні результати зафіксували в обстежених із НАСГ та ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>: вірогідний зворотний щільний кореляційний зв'язок між показником ЛПВЩ та ІМТ ( $r_s = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ), достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок між показником ЛПНЩ та ІМТ ( $r_s = 0,95$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 5).

У вагітних II і III груп виявили вірогідний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показником  $\beta$ -ліпопротеїдів та ІМТ ( $r_s = 0,64$  та  $r_s = 0,69$  відповідно,  $p < 0,01$ ). Між показником Apo A1 та індексом маси тіла в обох групах визначили прямі тісні кореляційні зв'язки ( $r_s = 0,72$  та  $r_s = 0,74$  відповідно,  $p < 0,01$ ). Вірогідний прямий середньої сили кореляційний зв'язок встановили у жінок II і III груп між коефіцієнтом атерогенності й ІМТ ( $r_s = 0,57$  та  $r_s = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ). Відмінності між коефіцієнтами кореляції за силою зв'язку у вагітних II і III груп свідчать, що збільшення ІМТ істотно впливає на порушення ліпідного обміну.

## Обговорення

Аналіз клініко-акушерського стану вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту порівняно зі здоровими вагітними показав характерне збільшення частоти виявлення супутніх екстрагенітальних патологій, як-от захворювань серцево-судинної системи, органів травлення. Вони є основним підґрунтям для розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Вірогідно частіше у пацієнок із НАСГ виявляли хронічний панкреатит, хронічний холецистит, варикозну хворобу вен нижніх кінцівок ( $p < 0,05$ ). Наші результати підтверджують, що збільшення ІМТ асоціюється також із більшою частотою виявлення супутніх екстрагенітальних патологій у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом.

Аналіз розвитку частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із неалкогольним стеатогепатитом показав: збільшення частоти таких акушерських ускладнень, як загроза раннього викидня та ранній токсикоз виявляють уже в I триместрі вагітності ( $p < 0,05$ ). У II та III триместрах також спостерігають вірогідно частіший розвиток передчасних пологів, прееклампсії, гестаційного цукрового діабету; їхня частота прямопропорційно залежить від збільшення ІМТ. Виявили, що підґрунтя для розвитку цих ускладнень – ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес, що виникали на тлі метаболічних порушень і супроводжувалися вираженими змінами у плаценті, розвитком плацентарної дисфункції з порушенням матково-плацентарного і плацентарно-плодового кровотоку. ІМТ є незалежним предиктором розвитку стеатозу та стеатогепатиту та часто асоціюється з формуванням акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності. За результатами нашого дослідження, у вагітних із НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння визначили вірогідно більшу кількість акушерських і перинатальних ускладнень, що корелюють зі збільшенням ІМТ, а порушення ліпідного профілю прямопропорційно корелюють із підвищенням ІМТ, можуть бути зумовлені наявністю неалкогольного стеатогепатиту та порушенням обміну ліпідів у печінці.

Встановили залежність частоти виявлення акушерських ускладнень від ступеня ожиріння, визначили прямі кореляційні зв'язки між ЗХ та ІМТ ( $r_1 = 0,99$ ,  $r_{II} = 0,93$ ,  $r_{III} = 0,97$ ,  $p < 0,01$ ), ТГ та ІМТ ( $r_1 = 0,89$ ,  $r_{II} = 0,88$ ,  $r_{III} = 0,93$ ,  $p < 0,01$ ), ЛПНЩ та ІМТ ( $r_1 = 0,96$ ,  $r_{II} = 0,91$ ,  $r_{III} = 0,95$ ,  $p < 0,01$ ); зворотні кореляційні зв'язки – між ЛПВЩ та ІМТ ( $r_1 = -0,88$ ,  $r_{II} = -0,87$ ,  $r_{III} = -0,87$ ,  $p < 0,01$ ).

Такі зміни в поєднанні з дисліпідемією врешті призводили до затримки росту плода, маловоддя та патологічного перебігу пологів (передчасний розрив навколоплідної мембрани, слабкість пологової діяльності, збільшення частоти післяпологових кровотеч). Це вказує на важливе значення печінкової дисфункції та дисліпідемії у виникненні названих ускладнень. У вагітних із неалкогольним стеатогепатитом вірогідно частіше виявляли дистрес плода, виконували ургентний кесарів розтин, діагностували патології прикріплення плаценти, що супроводжувалися збільшенням частоти оперативних лікарських маніпуляцій у ранньому післяпологовому періоді ( $p < 0,05$ ).

Отже, НАЖХП у вагітних із надмірною масою тіла залишається вкрай важливою проблемою, оскільки частота функціонально-обмінних уражень гепатоцитів при збільшенні ІМТ у таких пацієнок супроводжується істотним збільшенням частоти акушерських і перинатальних ускладнень, потребує розроблення сучасних діагностичних і лікувальних програм.

## Висновки

1. У зв'язку з розвитком оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, що виникали на тлі метаболічних порушень у жінок із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту, спостерігають вірогідне збільшення частоти ускладнень вагітності та перинатального періоду: невиношування, передчасних пологів, прееклампсії, післяпологової кровотечі, затримки росту плода. Ці ускладнення залежать від показників ліпідного профілю та рівнів ІМТ жінок.

2. У вагітних із неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту встановили прямий кореляційний зв'язок між збільшенням ІМТ при ожирінні, показниками ліпідного спектра крові та частотою акушерських ускладнень. Дуже висока кореляція виявлена між рівнем загального холестерину та зростанням ІМТ: у I групі (з ІМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) –  $r_s = 0,99$  ( $p < 0,01$ ), у II групі (з ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>) –  $r_s = 0,93$  ( $p < 0,01$ ), у III групі (з ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) –  $r_s = 0,97$  ( $p < 0,01$ ); між концентрацією тригліцеридів і підвищенням ІМТ: у I групі –  $r_s = 0,89$  ( $p < 0,01$ ), у II групі –  $r_s = 0,88$  ( $p < 0,01$ ), у III групі –  $r_s = 0,93$  ( $p < 0,01$ ). Кореляційний аналіз виявив вірогідний зворотний щільний зв'язок між показником ліпопротеїдів високої щільності та ІМТ: у I групі –  $r_s = -0,88$  ( $p < 0,01$ ), у II групі –  $r_s = -0,87$  ( $p < 0,01$ ), у III групі –  $r_s = -0,87$  ( $p < 0,01$ ); вірогідний прямий дуже сильний зв'язок між ліпопротеїдами низької щільності та ІМТ: у I групі –  $r_s = 0,96$  ( $p < 0,01$ ), у II групі –  $r_s = 0,91$  ( $p < 0,01$ ), у III групі –  $r_s = 0,95$  ( $p < 0,01$ ).

3. Вагітні з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння належать до групи ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Це зумовлює необхідність

розроблення індивідуальних програм їхнього прогнозування, профілактики та лікування.

#### Перспективи подальших наукових досліджень.

Результати дослідження обґрунтовують необхідність розроблення для вагітних із НАСГ індивідуальних програм прогнозування та лікування акушерських і перинатальних ускладнень.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 21.04.2022

#### Відомості про авторів:

Багній Л. В., асистент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. ORCID ID: [0000-0002-4224-0657](https://orcid.org/0000-0002-4224-0657)

Геряк С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. ORCID ID: [0000-0002-7894-1009](https://orcid.org/0000-0002-7894-1009)

Багній Н. І., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. ORCID ID: [0000-0003-1192-149X](https://orcid.org/0000-0003-1192-149X)

#### Information about authors:

Bahnii L. V., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Heriak S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Bahnii N. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / S. L. Friedman, B. A. Neuschwander-Tetri, M. Rinella, A. J. Sanyal. *Nature Medicine*. 2018. Vol. 24. Issue 7. P. 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [2] Hershman M., Mei R., Kushner T. Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology*. 2019. Vol. 15. Issue 4. P. 221-228.
- [3] Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy / N. Mousa et al. *British Journal of Biomedical Science*. 2018. Vol. 75. Issue 4. P. 197-199. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1492205>
- [4] Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus / S. M. Lee et al. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. Issue 2. P. 238-248. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8>
- [5] Lee Y. W., Yarrington C. D. Obstetric Outcomes in Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2017. Vol. 15. Issue 8. P. 387-392. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0058>
- [6] Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol / K. T. Wu et al. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016. Vol. 10. Issue 2. P. 420-425.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.026>
- [7] Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease / H. Hagström et al. *Liver International*. 2016. Vol. 36. Issue 2. P. 268-274. <https://doi.org/10.1111/liv.12902>
- [8] Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study / R. P. Herath et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 4. P. e0215326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215326>

- [9] The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies / M. Ram et al. *International Journal of Obesity*. 2020. Vol. 44. Issue 1. P. 33-44. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0362-8>
- [10] Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes / M. E. Avci et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015. Vol. 28. Issue 17. P. 2080-2083. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.978279>
- [11] Pregnancy outcome of overweight and obese Chinese women with gestational diabetes / Y. Zhang, Z. L. Wang, B. Liu, J. Cai. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. Vol. 34. Issue 8. P. 662-665. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.920787>
- [12] Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery / M. Subichin et al. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015. Vol. 11. Issue 1. P. 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>
- [13] Masuoka H. C., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013. Vol. 1281. Issue 1. P. 106-122. <https://doi.org/10.1111/nyas.12016>
- [14] The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani et al. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. Issue 1. P. 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [15] Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study / E. M. Koehele et al. *Hepatology*. 2016. Vol. 63. Issue 1. P. 138-147. <https://doi.org/10.1002/hep.279>
- [16] Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study / I. Melchor et al. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019. Vol. 47. Issue 6. P. 625-630. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0103>
- [17] Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020. Vol. 1866. Issue 2. P. 165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>
- [18] Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes / M. Sarkar et al. *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73. Issue 3. P. 516-522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>
- [19] Younossi Z. M. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2018. Vol. 24. Issue 2. P. 166-170. <https://doi.org/10.1002/lt.25003>
- [20] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах : наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826. URL : [https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014\\_11\\_06&an=19](https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19)
- [21] Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64. Issue 4. P. 933-945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>

#### References

- [1] Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*, 24(7), 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [2] Hershman, M., Mei, R., & Kushner, T. (2019). Implications of Non-alcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology*, 15(4), 221-228.
- [3] Mousa, N., Abdel-Razik, A., Shams, M., Sheta, T., Zakaria, S., Shabana, W., Effat, N., El-Diasty, M., Abed, S., Abd Elsalam, M., Awad, M., Salah, M., El-Wakeel, N., Deiab, A. G., & Eldars, W. (2018). Impact of non-alcoholic fatty liver disease on pregnancy. *British Journal of Biomedical Science*, 75(4), 197-199. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1492205>
- [4] Lee, S. M., Kwak, S. H., Koo, J. N., Oh, I. H., Kwon, J. E., Kim, B. J., Kim, S. M., Kim, S. Y., Kim, G. M., Joo, S. K., Koo, B. K., Shin, S., Vixay, C., Norwitz, E. R., Park, C. W., Jun, J. K., Kim, W., & Park, J. S. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 62(2), 238-248. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8>
- [5] Lee, Y. W., & Yarrington, C. D. (2017). Obstetric Outcomes in Women with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 15(8), 387-392. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0058>
- [6] Wu, K. T., Kuo, P. L., Su, S. B., Chen, Y. Y., Yeh, M. L., Huang, C. I., Yang, J. F., Lin, C. I., Hsieh, M. H., Hsieh, M. Y., Huang, C. F., Lin, W. Y., Yu, M. L., Dai, C. Y., & Wang, H. Y. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(2), 420-425.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.026>

- [7] Hagström, H., Höjjer, J., Ludvigsson, J. F., Bottai, M., Ekblom, A., Hultcrantz, R., Stephansson, O., & Stokkeland, K. (2016). Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 36(2), 268-274. <https://doi.org/10.1111/liv.12902>
- [8] Herath, R. P., Siriwardana, S. R., Ekanayake, C. D., Abeysekara, V., Kodithuwakku, S., & Herath, H. P. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study. *PLOS ONE*, 14(4), Article e0215326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215326>
- [9] Ram, M., Berger, H., Lipworth, H., Geary, M., McDonald, S. D., Murray-Davis, B., Riddell, C., Hasan, H., Barrett, J., Melamed, N., & DOH-Net (Diabetes, Obesity and Hypertension in Pregnancy Research Network) and SOON (Southern Ontario Obstetrical Network) Investigators. (2020). The relationship between maternal body mass index and pregnancy outcomes in twin compared with singleton pregnancies. *International Journal of Obesity*, 44(1), 33-44. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0362-8>
- [10] Avci, M. E., Şanlıkan, F., Çelik, M., Avci, A., Kocaer, M., & Göçmen, A. (2015). Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(17), 2080-2083. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.978279>
- [11] Zhang, Y., Wang, Z. L., Liu, B., & Cai, J. (2014). Pregnancy outcome of overweight and obese Chinese women with gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 34(8), 662-665. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.920787>
- [12] Subichin, M., Clanton, J., Makuszewski, M., Bohon, A., Zografakis, J. G., & Dan, A. (2015). Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 11(1), 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>
- [13] Masuoka, H. C., & Chalasani, N. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 106-122. <https://doi.org/10.1111/nyas.12016>
- [14] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [15] Koehler, E. M., Plompen, E. P., Schouten, J. N., Hansen, B. E., Darwish Murad, S., Taimr, P., Leebeek, F. W., Hofman, A., Stricker, B. H., Castera, L., & Janssen, H. L. (2016). Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*, 63(1), 138-147. <https://doi.org/10.1002/hep.279>
- [16] Melchor, I., Burgos, J., Del Campo, A., Aiartzagüena, A., Gutiérrez, J., & Melchor, J. C. (2019). Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study. *Journal of Perinatal Medicine*, 47(6), 625-630. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0103>
- [17] Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J. F., Gatica, S., Cabello-Ver rugio, C., & Simon, F. (2020). Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1866(2), Article 165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.02.009>
- [18] Sarkar, M., Grab, J., Dodge, J. L., Gunderson, E. P., Rubin, J., Irani, R. A., Cedars, M., & Terrault, N. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *Journal of Hepatology*, 73(3), 516-522. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.049>
- [19] Younossi, Z. M. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transplantation*, 24(2), 166-170. <https://doi.org/10.1002/lt.25003>
- [20] Ministry of Health of Ukraine. (2014, November 6). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnykh neinfektsiynykh hepatyтах* [On approval and implementation of medical and technological documents standardizing medical care of chronic non-infectious hepatitis (No. 826)]. [https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014\\_11\\_06&an=19](https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19)
- [21] Westbrook, R. H., Dusheiko, G., & Williamson, C. (2016). Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(4), 933-945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>

# Анестезіологічне забезпечення та післяопераційне знеболювання пацієнтів з обширними резекціями печінки: місце внутрішньовенного лідокаїну

Р. А. Зацаринний<sup>id</sup> A,C,F, О. О. Підпригора<sup>id</sup> \*C,D,E, А. Ю. Лисенко<sup>id</sup> B,D

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

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

## Ключові слова:

багатокомпонентна анестезія, внутрішньовенне введення лідокаїну, обширна резекція печінки, больовий синдром.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 310-316

\*E-mail: podop-elena@ukr.net

**Мета роботи** – дослідити ефективність внутрішньовенного (в/в) введення лідокаїну в інтраопераційному періоді як компонента комбінованого наркозу та в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів після обширних резекцій печінки.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 86 пацієнтів, яким виконали резекцію печінки при різних патологіях зі збереженням 30–60 % паренхіми. Хворих залежно від застосованої багатокомпонентної анестезії поділили на три групи. Контрольна група (III) – 10 пацієнтів, у яких застосована класична багатокомпонентна анестезія, знеболювання наркотичними та ненаркотичними анальгетиками в післяопераційному періоді. Основна група (II) – 9 пацієнтів, у котрих застосували розроблений спосіб; група порівняння (I) – 67 хворих, які отримували класичну багатокомпонентну анестезію з доповненням епідуральною анестезією в торакальному відділі хребта (ТЕА).

**Результати.** Проаналізувавши середні загальні дози введеного фентанілу під час операції, з'ясували: пацієнти I групи отримали в середньому  $1005,2 \pm 417,8$  мкг, II –  $1771,1 \pm 735,5$  мкг, хворі III групи –  $2090,0 \pm 636,7$  мкг фентанілу. Під час деталізації та порівняння груп виявили істотно менше споживання фентанілу інтраопераційно в групі ТЕА щодо інших груп (I vs II – на 76 % більша потреба в II групі; I vs III – на 108 % більша потреба в III групі). Різниця потреби в фентанілі інтраопераційно між пацієнтами групи в/в лідокаїну та групи контролю становить лише 18 %, адже виявили тенденцію до зниження дози в разі застосування лідокаїну внутрішньовенно. За результатами порівняння показників у групах, за ВАШ у пацієнтів II та I груп різниця на першу добу після оперативного втручання становила лише 10 %. У першу добу після операції пацієнти I групи мали максимальне добове значення  $4,5 \pm 2,0$  бала за шкалою ВАШ, II –  $5,0 \pm 2,3$ , III групи –  $7,6 \pm 1,0$  бала. Поряд із тим визначили істотно вищий рівень болю в пацієнтів III групи порівняно із I, і з II. Різниця між групами за часом введення першої дози анальгетиків після операції незначуща: в I групі – через  $313,5 \pm 128,9$  хв, в II –  $287,7 \pm 101,6$  хв, в III –  $217,0 \pm 120,3$  хв. Ці дані підтверджують ефективність методу знеболювання пацієнтів із резекцією печінки.

**Висновки.** Застосування і ТЕА, і в/в лідокаїну – безпечні методи знеболювання пацієнтів із резекцією печінки. В післяопераційному періоді в/в застосування лідокаїну не поступається за ефективністю ТЕА, його можна рекомендувати до впровадження у клінічну практику. ТЕА має більшу ефективність знеболювання інтраопераційно, але якщо є протипоказання до неї, в/в застосування лідокаїну є потенційно ефективною альтернативою. Наступні дослідження на більшій групі пацієнтів необхідні для підтвердження чи спростування цієї гіпотези.

## Key words:

anesthesia, lidocaine, intravenous administration, extended liver resection, pain syndrome.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 310-316

## Anesthetic management and post-operative anesthesia for patients who underwent extended liver resection: the role of intravenous lidocaine

R. A. Zatsarynyi, O. O. Pidporyhora, A. Yu. Lysenko

**Aim.** To examine effectiveness of intraoperative lidocaine administration in the intraoperative period as a component of combined anesthesia and in the early postoperative period in patients after extended liver resection.

**Materials and methods.** There were 86 patients with various pathologies enrolled after hepatic resection with 30–60 % of parenchymal preservation. The patients were divided into three groups depending on the complex anesthesia used. The control group (III) consisted of 10 patients who received standard complex anesthesia and pain management including opioid and non-opioid analgesics in the post-operative period. The main group (II) comprised 9 patients who received the method developed, and there was the additional comparison group (I) composed of 67 patients who received standard complex anesthesia with thoracic epidural anesthesia (TEA).

**Results.** Having elaborated the fentanyl mean cumulation dose during the operation, we herewith declare that patients of group I received in general  $1005.2 \pm 417.8$   $\mu$ g, group II –  $1771.1 \pm 735.5$   $\mu$ g and III group –  $2090.0 \pm 636.7$   $\mu$ g of fentanyl. When detailing and comparing the groups with each other, we see significantly lower usage of fentanyl intraoperatively in TEA group in comparison to both other groups (I vs II, 76 % greater need in group II, and I vs III, 108 % greater need in group III). At the same time, the difference in the need for intraoperative fentanyl between patients of the intravenous lidocaine group and the control group was only 18 % – there was a tendency to a decrease in the dose when using intravenous lidocaine. Based on the data comparison results between groups, it could be asserted that between patients of groups I and II, the difference in the VAS score on day one after surgery was only 10 %. On the first day postoperatively, patients in group I noted maximum daily value of  $4.5 \pm 2.0$  points on the VAS scale, in group II –  $5.0 \pm 2.3$  and in group III –  $7.6 \pm 1.0$  points. In contrast, there was a significantly higher level of pain in group III patients compared to both groups I and II. The intergroup difference in the time of the first dose of analgesics administration after surgery was insignificant: in group I – after  $313.5 \pm 128.9$  minutes, in group II –  $287.7 \pm 101.6$  minutes, and in

group III – 217.0 ± 120.3 minutes. The provided data confirm the efficacy of the pain management method in patients after hepatic resection.

**Conclusions.** Both the use of TEA and intravenous lidocaine are safe methods of pain management in patients after liver resection. In the postoperative period, intravenous use of lidocaine is not inferior in its effectiveness to TEA and can be recommended for use. TEA has a greater efficiency in intraoperative analgesia, however, if it is contraindicated for administration, intraoperative use of lidocaine is a potentially effective alternative. Further studies in a larger group of patients are needed to confirm or disprove this trend.

Резекція печінки – сучасний та ефективний метод хірургічного лікування хворих із новоутвореннями різної етіології (доброякісної та злоякісної). Як правило, стан пацієнтів зумовлений тяжкістю основного захворювання, порушенням білково-синтетичної, коагуляційної та дезінтоксикаційної функцій печінки [1,2].

Сучасні методи анестезіологічного забезпечення під час обширних резекцій печінки спрямовані на застосування препаратів, що не змінюють чи мінімально впливають на печінковий кровотік, тому використання комбінованого багатокомпонентного наркозу – метод вибору під час цих оперативних втручань.

Протягом тривалого часу доповнення традиційного багатокомпонентного наркозу епідуральною анестезією у торакальному відділі хребта (ТЕА) вважають «золотим стандартом» інтраопераційного та післяопераційного знеболювання в абдомінальній хірургії та при резекціях печінки [1]. Під час оперативних втручань розрізняють дві групи протипоказань до встановлення ТЕА. До першої групи належить дисфункція роботи печінки через масивне її ураження патологічним процесом, а отже коагуляційні порушення та інші (загальні), як-от нестабільна гемодинаміка, інфекційні зміни, пошкодження шкірних покривів, новоутворення в місці пункції, попередні травми, викривлення та деформації хребта [2,3].

Важливим фактором також є відмова пацієнта, що може бути спричинена попереднім негативним досвідом. Можливі ускладнення епідуральної анестезії – епідуральні гематоми, абсцеси або пошкодження спинного мозку. Ризик істотно збільшується при обширних резекціях печінки і пов'язаний саме з порушеннями гемостазу [4,5].

Крім того, епідуральна анестезія при резекціях печінки супроводжується периферичною вазодилатацією та гіпотонією, а отже інтраопераційним зниженням середнього артеріального тиску, що може призвести до додаткового пошкодження тієї частини печінки, що залишилася, та гострого пошкодження нирок у післяопераційному періоді [6].

Майже у 20 % пацієнтів із резекційними втручаннями на печінці комбінований наркоз із ТЕА не забезпечує адекватне післяопераційне знеболювання [2]. Ускладнення, що виявляють в разі застосування наркотичних анальгетиків, спричинили посилення інтересу до використання неопіоїдних анальгетиків [7,8].

Один із препаратів, що потенційно викликають інтерес, – лідокаїн. Вивчають також ефекти його внутрішньовенного (в/в) введення інтра- та післяопераційно для зменшення післяопераційного болю та поліпшення клінічних результатів [9–12].

Лідокаїн – амідний місцевий анестетик, який характеризується різними фармакологічними властивостями. Він має знеболювальний механізм дії, що виникає внаслідок впливу на натрієві канали та прямої/опосередкованої взаємодії з різними рецепторними та ноцицептивними

шляхами передачі [13]. Виявили також периферичний антигіпералгезивний ефект на соматичний біль і центральний вплив на невротичний біль із блоком центральної гіпербудливості [14].

Нині опубліковані кілька систематичних оглядів, що присвячені ефективності та безпеці внутрішньовенного введення лідокаїну. З'ясували, що він ефективний і в аспекті протизапального ефекту, і як анальгетик, стимулятор шлунково-кишкової перистальтики; акцентовано на його ролі в прискореному відновленні в післяопераційному періоді [15–17].

Але в усіх роботах його вивчали за умов оперативного втручання на шлунку та/або кишківнику, і не досліджували його ефективність саме під час обширних резекцій печінки.

## Мета роботи

Дослідити ефективність в/в введення лідокаїну в інтраопераційному періоді як компонента комбінованого наркозу та в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів після обширних резекцій печінки.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 86 пацієнтів, яким здійснили резекцію печінки при різних патологіях зі збереженням 30–60 % паренхіми, із них 36 % чоловіків. Дослідження здійснили в період з 2020 до травня 2021 року.

За типом знеболювання пацієнтів поділили на три групи: I група отримувала класичну багатокомпонентну анестезію з доповненням ТЕА; II група – класичну багатокомпонентну анестезію з доповненням введенням в/в лідокаїну в інтра- та післяопераційному періоді; III – група порівняння, де хворі отримували класичну багатокомпонентну анестезію та знеболювання наркотичними і ненаркотичними анальгетиками в післяопераційному періоді (табл. 1).

Тяжкість стану пацієнтів до операції та в післяопераційному періоді оцінювали за шкалою ASA та Чайлд–П'ю. В післяопераційному періоді усі пацієнти отримували планове знеболювання: парацетамол 1 г на добу та декскетопрофену трометамол по 50 мг двічі на добу, а також за потреби додатково отримували наркотичний анальгетик (фентаніл) в разі оцінки больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) понад 4 бали. Безпеку методів знеболювання оцінювали за впливом на серцево-судинну систему та частотою розвитку гіпотензії (САТ ≤65 мм рт. ст.), за необхідності використовували вазопресори (норадреналін) для підтримки САТ не нижче ніж 65 мм рт. ст. Пацієнти перебували під постійним моніторингом інвазивного артеріального тиску (ІАТ), неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихан-

ня (ЧД) інтраопераційно та у відділенні інтенсивної терапії за допомогою моніторів пацієнта Gamma та Gamma XL (Draeger Medical, ФРН). Частоту розвитку гіпотензії в післяопераційному періоді та необхідність застосування норадреналіну класифіковані як ускладнення.

ВАШ – один із найпопулярніших методів оцінювання ефективності знеболювання [3, 18, 19]. Оцінювання болювого синдрому та антиноцицептивної дії можна здійснити також за даними вимірювання САТ, ЧСС, ЧД [20–22]. Обидва ці способи використали під час дослідження. Додатково ефективність знеболювання інтраопераційно оцінювали за кількістю введеного фентанілу та часом до застосування першої дози анальгетика в післяопераційному періоді. В післяопераційному періоді якість знеболювання моніторували за ВАШ і кількістю наркотичних анальгетиків. Усі ці показники фіксували інтраопераційно та в перші 5 днів післяопераційного періоду.

Надалі здійснили статистичний аналіз – описовим і квартильним методами. Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені як показники вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квартилі [Q1–Q3]. У разі симетричності вибірки для оцінювання вірогідності використали однофакторний тест ANOVA, різницю вважали статистично вірогідною при  $p < 0,05$ .

## Результати

Пацієнти із груп дослідження не відрізнялися за віком, індексом маси тіла (ІМТ), причиною оперативного втручання, ступенем анестезіологічного ризику, тривалістю та обсягом операції (табл. 2). Пацієнти зіставні також за тяжкістю стану в доопераційному періоді за шкалою Чайлд–П'ю (табл. 3).

Під час операції більшість пацієнтів I групи мали середній САТ 104 мм рт. ст., мінімальний – 70 мм рт. ст., максимальний – 163 мм рт. ст.; у 25 % випадків САТ становив  $\leq 97$  мм рт. ст., у 75 % –  $\geq 111$  мм рт. ст. Більшість пацієнтів II групи мали середній САТ 98 мм рт. ст., мінімальний – 80 мм рт. ст., максимальний – 116 мм рт. ст.; у 25 % випадків САТ становив  $\leq 95$  мм рт. ст., у 75 % –  $\geq 100$  мм рт. ст. Більшість хворих III групи мали середній САТ 109 мм рт. ст., мінімальний – 93 мм рт. ст., максимальний – 145 мм рт. ст.; у 25 % випадків САТ становив  $\leq 97$  мм рт. ст., у 75 % –  $\geq 124$  мм рт. ст. (рис. 1).

Зважаючи на те, що коефіцієнт асиметрії був у межах від -1 до 1, розподіл вважали симетричним, оцінювання здійснили за середніми значеннями. Вірогідна різниця між групами інтраопераційно не встановлена ( $p = 0,26$ ). Середній артеріальний тиск не відрізнявся в пацієнтів груп порівняння, але для його досягнення використали різні дози міметиків.

У першу добу післяопераційного періоду більшість пацієнтів I групи мали середній САТ 115 мм рт. ст., мінімальний – 85 мм рт. ст., максимальний – 150 мм рт. ст.; у 25 % хворих САТ становив  $\leq 105$  мм рт. ст., у 75 % –  $\geq 124$  мм рт. ст. Більшість пацієнтів II групи мали середній САТ 114 мм рт. ст., мінімальний – 100 мм рт. ст., максимальний – 130 мм рт. ст.; у 25 % хворих САТ становив  $\leq 110$  мм рт. ст., у 75 % –  $\geq 116$  мм рт. ст. Більшість пацієнтів III групи мали середній САТ 119 мм рт. ст., мінімальний – 103 мм рт. ст., максималь-

ний – 145 мм рт. ст.; у 25 % випадків САТ становив  $\leq 110$  мм рт. ст., у 75 % –  $\geq 125$  мм рт. ст. (рис. 2). Зважаючи на те, що коефіцієнт асиметрії був у межах від -1 до 1, розподіл вважали симетричним. Оцінювання здійснили за середніми значеннями, вірогідної різниці між групами в першу добу після операції не було,  $p = 0,7$ . Середній артеріальний тиск не відрізнявся в пацієнтів різних груп дослідження, але для досягнення останнього використали різні дози міметиків.

Для підтримання САТ у I групі 56 пацієнтів (84 %) інтраопераційно отримували норадреналін, за операцію медіана становила  $203,2 \pm 174,2$  нг; у II групі – всі отримували норадреналін, за операцію в середньому –  $157,0 \pm 95,0$  нг; у III групі 9 пацієнтів (90 %) –  $139,4 \pm 57,2$  нг. Порівнюючи II та III, виявили: використання норадреналіну в III групі було на 11,5 % меншим. Зіставивши групи II та I за цим показником, визначили, що в I використання препарату на 29 % більше, незважаючи на те, що в I групі потреба в вазопресорах вища; різниця не вірогідна,  $p = 0,39$ .

У першу добу після операції для підтримання САТ 16 (24 %) пацієнтів I групи отримували норадреналін, за добу медіана –  $91,3 \pm 367,6$  нг; у II групі – 4 пацієнтів, у контрольній – 1 хворий, у середньому –  $39,3 \pm 50,9$  нг та  $22,0 \pm 69,5$  нг за групами відповідно. Виявили, що пацієнти I групи отримували більші дози норадреналіну порівняно з обстеженими II (на 130 %), а порівнюючи II та III групи, встановили, що в останній використання норадреналіну на 40 % менше.

Вищий рівень застосування норадреналіну в пацієнтів I групи пов'язаний із розвитком симпатичного блока в результаті ТЕА, що впливає на серцевий викид і периферичну перфузію, призводить до зниження артеріального тиску в середньому на 20–30 % від початкового рівня.

Динаміка САТ, ЧСС і ЧД у пацієнтів різних груп наведена на рис. 5, 6, 7. Протягом періоду спостереження різниця коливалась у межах 5–10 %.

Проаналізувавши середні загальні дози (зважаючи, що коефіцієнт асиметрії був у межах від -1 до 1, розподіл вважали симетричним, оцінювання здійснили за середніми значеннями) введеного фентанілу під час операції, з'ясували: пацієнти I групи отримали в середньому  $1005,2 \pm 417,8$  мкг, II –  $1771,1 \pm 735,5$  мкг, III –  $2090,0 \pm 636,7$  мкг,  $p < 0,00001$ . Під час деталізації та порівняння груп виявили істотно меншу необхідність в фентанілі інтраопераційно в групі ТЕА щодо інших груп (I vs II – на 76 % більша потреба в II групі; I vs III – на 108 % більша потреба в III групі). Різниця потреби в фентанілі інтраопераційно між пацієнтами групи в/в лідокаїну та групи контролю становить лише 18 % – виявлена тенденція до зменшення дози в разі призначення лідокаїну внутрішньовенно. Ці дані підтверджують високу якість знеболювання під час ТЕА, а також необхідність аналізу ефективності застосування лідокаїну в/в на більшій групі пацієнтів, аби перевірити виявлену тенденцію.

У першу добу після операції в пацієнтів I групи максимальне добове значення за ВАШ становило  $4,5 \pm 2,0$  бала, II –  $5,0 \pm 2,3$ , III –  $7,6 \pm 1,0$  бала (рис. 8). За результатами порівняння показників у групах виявили: між пацієнтами II та I груп різниця за показником ВАШ у першу добу після оперативного втручання становила тільки 10 %. На відміну від цього, визначили вищий рівень болю в пацієнтів III групи порівняно з I та II (між III та I групами – на 31 %, між III та II – на 13 %).



Таблиця 1. Групи пацієнтів за методом інтра- та післяопераційного знеболювання

Метод знеболювання	I група, n = 67	II група, n = 9	III група, n = 10
Вид анестезії	Ендотрахіальний наркоз + Sol. phentaniili 0,005 % у дозі 0,8–1,0 мкг/кг/год в/в + Рокуроній 0,15 мг/кг/год + інгаляційний анестетик Севофлюран (МАК 0,7–0,9) + ЕА Лідоканін 1,5 % 70–80 мг/год; у післяопераційному періоді – Лідоканін 1,5 % у дозі 70–80 мг/год протягом 2–3 діб.	Ендотрахіальний наркоз + Sol. phentaniili 0,005 % у дозі 2–3 мкг/кг/год + Рокуроній 0,2 мг/кг/год + інгаляційний анестетик Севофлюран (МАК 0,7–1,0) + в/в Лідоканін 1,5 % 1,5 мг/кг – навантажувальна доза, 1 мг/кг – підтримувальна доза, 0,7–1,0 мг/кг – постійна інфузія протягом 2–3 днів після операції.	Ендотрахіальний наркоз + Sol. phentaniili 0,005 % у дозі 4–5 мкг/кг/год + Рокуроній 0,2–0,3 мг/кг/год + інгаляційний анестетик Севофлюран (МАК 0,8–1,0).
Планове знеболювання в післяопераційному періоді	Парацетамол 1 г/добу + декскетпрофену трометамол по 50 мг двічі на добу + ЕА Лідоканін 1,5 % у дозі 70–80 мг/год протягом 2–3 діб.	Парацетамол 1 г/добу + декскетпрофену трометамол по 50 мг двічі на добу + в/в Лідоканін 1,5 % 0,7–1,0 мг/кг – постійна інфузія протягом 2–3 днів після операції.	Парацетамол 1 г/добу + декскетпрофену трометамол по 50 мг двічі на добу.

За потреби – фентаніл 50–200 мкг на добу

Таблиця 2. Характеристика груп пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 67	II група, n = 9	III група, n = 10
Вік пацієнтів, роки	48,2 ± 14,8	54,6 ± 12,8	51,0 ± 10,2
Стать, n (%)	26 чоловіків (39 %) 41 жінка (61 %)	1 чоловік (11 %) 8 жінок (89 %)	4 чоловіки (40 %) 6 жінок (60 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,5 ± 4,7	27,6 ± 7,2	25,0 ± 4,4
ASA, n (%)	II – 56 (74 %) III – 11 (16 %)	II – 8 (89 %) III – 1 (11 %)	II – 8 (80 %) III – 2 (20 %)
Причини оперативного втручання, n (%)	Доброякісне захворювання – 16 (24 %); Злоякісне захворювання – 51 (76 %)	Доброякісне захворювання – 2 (22 %); Злоякісне захворювання – 7 (78 %)	Доброякісне захворювання – 2 (20 %); Злоякісне захворювання – 8 (80 %)
Тривалість операцій, хв	475,5 ± 201,4	418,3 ± 137,5	395,5 ± 161,8
Обсяг оперативного втручання	Обширна резекція печінки		

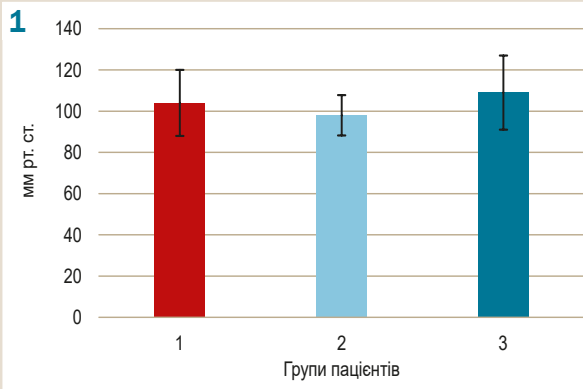


Рис. 1. Середній артеріальний тиск інтраопераційно в пацієнтів із груп дослідження.

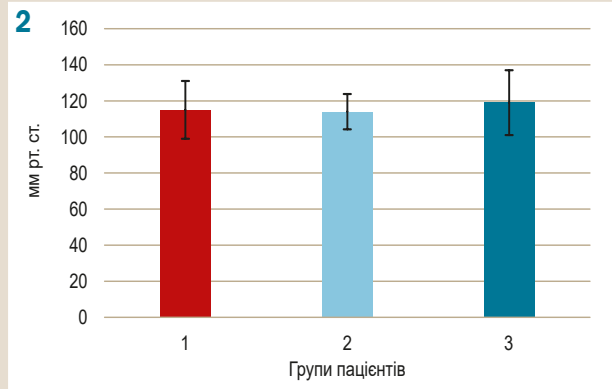


Рис. 2. Середній артеріальний тиск у пацієнтів різних груп у першу добу після операції.

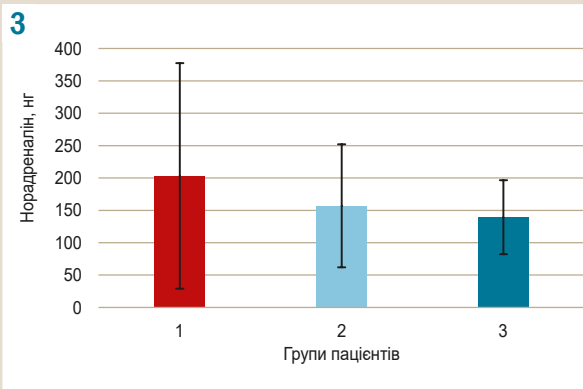


Рис. 3. Використання норадреналіну інтраопераційно для пацієнтів різних груп.

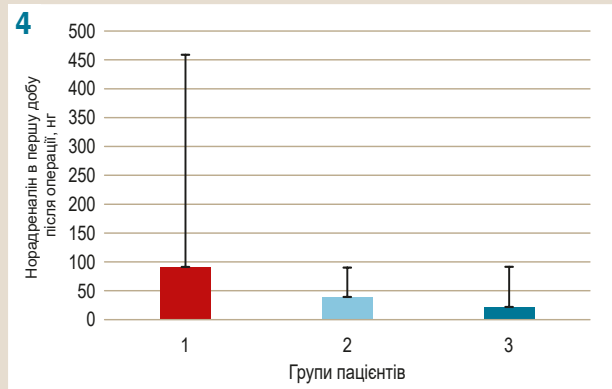
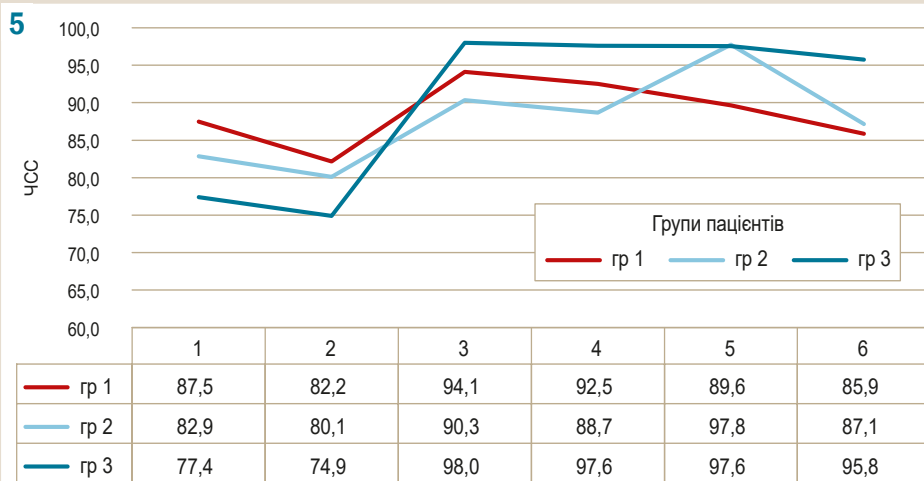


Рис. 4. Використання норадреналіну для пацієнтів різних груп у першу добу після операції.

**Таблиця 3.** Тяжкість стану пацієнтів різних груп до операції за шкалою Чайлд–П'ю

Групи хворих	Клас А	Клас В	Клас С
I група	44 (66 %)	21 (32 %)	1 (2 %)
II група	4 (66 %)	4 (44 %)	0
III група	8 (80 %)	2 (20 %)	0

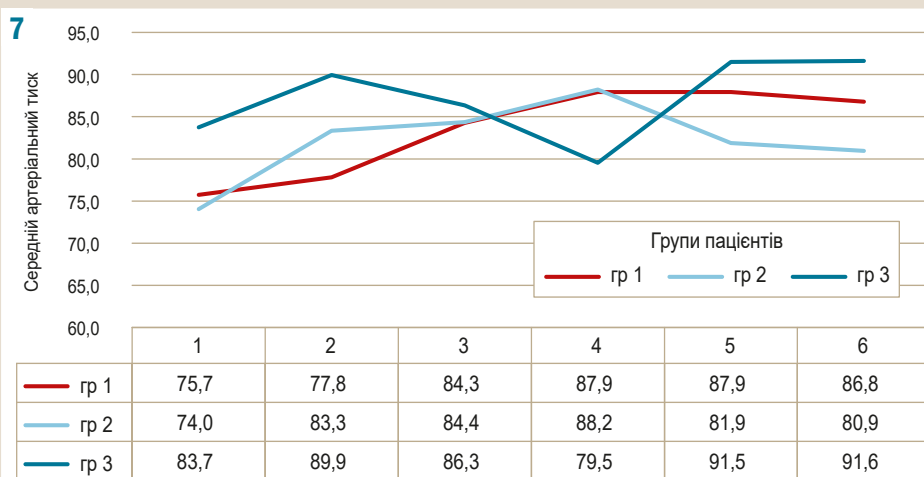
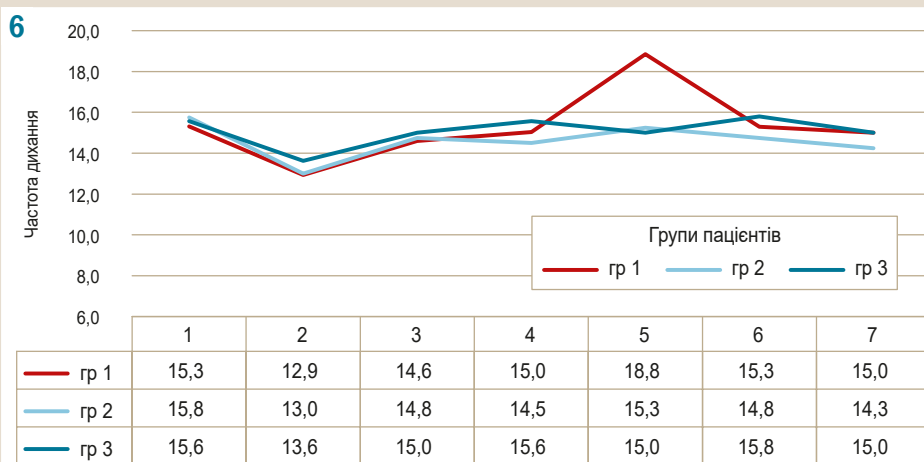
Отже, в пацієнтів із ТЕА та у групі внутрішньовенного введення лідокаїну больовий синдром у післяопераційному періоді слабший, ніж у пацієнтів контрольної (III) групи. Різниця між групами щодо часу введення першої дози анальгетиків після операції незначуща: в I групі – через  $313,5 \pm 128,9$  хв, у II –  $287,7 \pm 101,6$  хв, у III –  $217,0 \pm 120,3$  хв. Це підтверджує ефективність застосованих методів знеболювання пацієнтів із резекцією печінки.

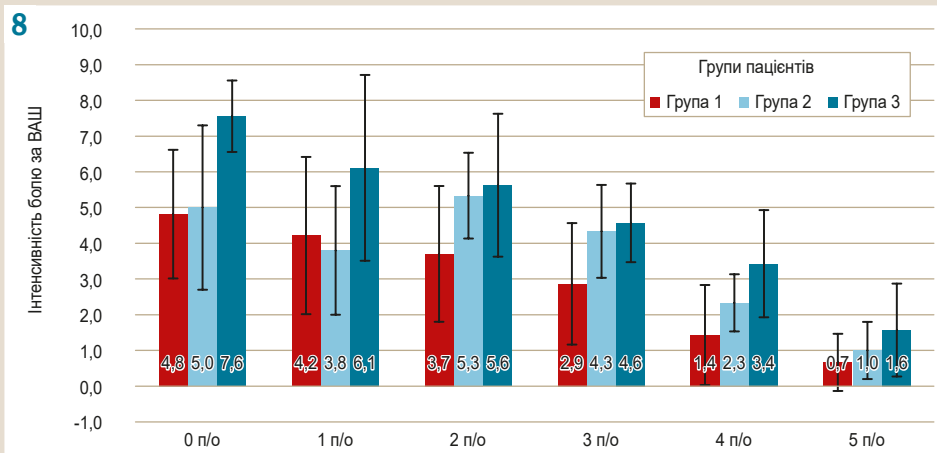


**Рис. 5.** Зміна частоти серцевих скорочень у пацієнтів різних груп інтраопераційно та в перші 5 днів післяопераційного періоду.

**Рис. 6.** Зміна частоти дихання в пацієнтів різних груп до операції, інтраопераційно та в перші 5 днів післяопераційного періоду.

**Рис. 7.** Зміна середнього артеріального тиску в пацієнтів різних груп до операції, інтраопераційно та в перші 5 днів післяопераційного періоду.





**Рис. 8.** Інтенсивність болю за ВАШ у пацієнтів різних груп у перші 5 днів післяопераційного періоду.

## Обговорення

У сучасній медичній практиці обширна резекція печінки стала рутинним методом лікування певних захворювань печінки, як-от первинних чи вторинних злоякісних новоутворень. Больовий синдром після резекції печінки багатофакторний, виникає в результаті травматичності від власне операційного доступу (розріз шкіри та пересічення м'язів), істотною дисекцією внутрішніх органів, мобілізацією судинного ложа печінки, часто – через наявність крові або інших рідинних скупчень у черевній порожнині в післяопераційному періоді.

Традиційним є застосування комбінованої анестезії разом з епідуральною чи опіоїд-контрольованою анальгезією як найбільш ефективних способів знеболювання [1,4]. Проте інші методи активно набирають популярності, й особливу увагу приділяють в/в введенню лідокаїну при абдомінальних втручаннях [5].

Періопераційна інфузія лідокаїну, зважаючи на зниження потреби у періопераційних опіоїдах і на низку інших позитивних ефектів, як-от на антиноцептивний вплив, може стати альтернативою епідуральній анестезії, особливо при обширних резекціях печінки. У нашому дослідженні визначили істотно меншу необхідність у фентанілі інтраопераційно у групі ТЕА щодо обох інших груп (I vs II – на 76 % більша потреба у II групі; I vs III – на 108 % більша потреба у II групі). Різниця потреби в фентанілі інтраопераційно між пацієнтами групи в/в лідокаїну та групи контролю становить тільки 18 % – встановлена тенденція до зниження дози в разі в/в застосування лідокаїну. Порівнявши показники ВАШ у групах, виявили: між пацієнтами II та I груп різниця в першу добу після оперативного втручання становила 10 %. Істотно вищий рівень болю встановили у пацієнтів III групи порівняно з I, і з II.

Зважаючи на брак даних фахової літератури щодо цього питання та враховуючи малу вибірку хворих, для знеболювання яких застосована методика, що запропонували, порушене питання потребує продовження вивчення.

## Висновки

1. Застосування і ТЕА, й лідокаїну в/в – безпечні методи знеболювання пацієнтів із резекцією печінки.

2. У післяопераційному періоді в/в застосування лідокаїну не поступається за ефективністю ТЕА, його можна рекомендувати до впровадження у клінічну практику.

3. ТЕА має більшу ефективність знеболювання інтраопераційно, втім, якщо є протипоказання до неї, в/в застосування лідокаїну – потенційно ефективна альтернатива.

4. Наступні дослідження на більшій групі пацієнтів необхідні для підтвердження чи спростування тенденції, що виявили.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 25.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2022

## Відомості про авторів:

Зацаринний Р. А., зав. відділення інтенсивної терапії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-1430-9856](https://orcid.org/0000-0002-1430-9856)

Підопригора О. О., лікар-хірург, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-1657-2973](https://orcid.org/0000-0002-1657-2973)

Лисенко А. Ю., лікар-анестезіолог, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0003-0150-3948](https://orcid.org/0000-0003-0150-3948)

## Information about authors:

Zatsarynyi R. A., MD, Head of the Department of Intensive Therapy, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Pidopryhora O. O., MD, surgeon, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Lysenko A. Yu., MD, anesthesiologist, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

## Список літератури

- [1] Epidural anaesthesia and analgesia for liver resection / P. Tzimas, J. Prout, G. Papadopoulos, S. V. Mallett. *Anaesthesia*. 2013. Vol. 68. Issue 6. P. 628-635. <https://doi.org/10.1111/anae.12191>
- [2] Tsohis A., Marlar C. A. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls Publishing, 2021. URL : <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/19534>
- [3] Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-

- Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G. A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska, M. French. *Arthritis Care & Research*. 2011. Vol. 63. Issue 11. P. S240-S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- [4] Epidural analgesia in hepatic resection / A. Page et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008. Vol. 206. Issue 6. P. 1184-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.041>
- [5] Brown E. N., Pavone K. J., Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*. 2018. Vol. 127. Issue 5. P. 1246-1258. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003668>
- [6] Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study / A. Tomozawa et al. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2015. Vol. 62. Issue 7. P. 753-761. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0397-9>
- [7] Weinger M. B., Lee L. A. No Patient Shall Be Harmed By Opioid-Induced Respiratory Depression. *APSF Newsletter*. 2011. Vol. 26. Issue 2. P. 21-40. URL : <https://www.apsf.org/article/no-patient-shall-be-harmed-by-opioid-induced-respiratory-depression/>
- [8] Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines / A. Beverly, A. D. Kaye, O. Ljungqvist, R. D. Urman. *Anesthesiology Clinics*. 2017. Vol. 35. Issue 2. P. e115-e143. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.018>
- [9] Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery / E. Marret, M. Rolin, M. Beaussier, F. Bonnet. *British Journal of Surgery*. 2008. Vol. 95. Issue 11. P. 1331-1338. <https://doi.org/10.1002/bjs.6375>
- [10] Dunn L. K., Durieux M. E. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017. Vol. 126. Issue 4. P. 729-737. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001527>
- [11] Perioperative Use of Intravenous Lidocaine / M. Beaussier et al. *Drugs*. 2018. Vol. 78. Issue 12. P. 1229-1246. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>
- [12] Perioperative Systemic Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Sun et al. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012. Vol. 55. Issue 11. P. 1183-1194. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318259bcd8>
- [13] Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *British Journal of Pain*. 2017. Vol. 11. Issue 1. P. 23-31. <https://doi.org/10.1177/2049463716676205>
- [14] Lauretti G. R. Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2008. Vol. 58. Issue 3. P. 280-286. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942008000300011>
- [15] Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery / P. Kranke et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Issue 7. P. CD009642. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>
- [16] Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis / S. Weibel et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. Vol. 116. Issue 6. P. 770-783. <https://doi.org/10.1093/bja/aew101>
- [17] Earls B., Bellil L. Systemic Lidocaine: An Effective and Safe Modality for Postoperative Pain Management and Early Recovery. *APSF Newsletter*. 2018. Vol. 33. Issue 1. P. 1-32. URL : <https://www.apsf.org/article/systemic-lidocaine-an-effective-and-safe-modality-for-postoperative-pain-management-and-early-recovery/>
- [18] A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? / O. Karcioglu, H. Topacoglu, O. Dikme, O. Dikme. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018. Vol. 36. Issue 4. P. 707-714. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
- [19] The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? / I. Thong, M. P. Jensen, J. Miró, G. Tan. *Scandinavian Journal of Pain*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 99-107. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0012>
- [20] Postoperative Pain Assessment Model Based on Pulse Contour Characteristics Analysis / H. S. Seok, B. M. Choi, G. J. Noh, H. Shin. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2019. Vol. 23. Issue 6. P. 2317-2324. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2890482>
- [21] PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis / R. Logier et al. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*. 2010. Vol. 2010. P. 1194-1197. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5625971>
- [22] Hasanin A., Mohamed S., El-Adawy A. Evaluation of perfusion index as a tool for pain assessment in critically ill patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2017. Vol. 31. Issue 5. P. 961-965. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9936-3>
- [3] Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*, 63(S11), S240-S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- [4] Page, A., Rostad, B., Staley, C. A., Levy, J. H., Park, J., Goodman, M., Sarmiento, J. M., Galloway, J., Delman, K. A., & Kooby, D. A. (2008). Epidural Analgesia in Hepatic Resection. *Journal of the American College of Surgeons*, 206(6), 1184-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.041>
- [5] Brown, E. N., Pavone, K. J., & Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, 127(5), 1246-1258. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003668>
- [6] Tomozawa, A., Ishikawa, S., Shiota, N., Cholvisudhi, P., & Makita, K. (2015). Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 62(7), 753-761. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0397-9>
- [7] Weinger, M. B., & Lee, L. A. (2011). No Patient Shall Be Harmed By Opioid-Induced Respiratory Depression. *APSF Newsletter*, 26(2), 21-40. <https://www.apsf.org/article/no-patient-shall-be-harmed-by-opioid-induced-respiratory-depression/>
- [8] Beverly, A., Kaye, A. D., Ljungqvist, O., & Urman, R. D. (2017). Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), e115-e143. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.018>
- [9] Marret, E., Rolin, M., Beaussier, M., & Bonnet, F. (2008). Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *British Journal of Surgery*, 95(11), 1331-1338. <https://doi.org/10.1002/bjs.6375>
- [10] Dunn, L. K., & Durieux, M. E. (2017). Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*, 126(4), 729-737. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001527>
- [11] Beaussier, M., Delbos, A., Maurice-Szamburski, A., Ecoffey, C., & Mercadal, L. (2018). Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*, 78(12), 1229-1246. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>
- [12] Sun, Y., Li, T., Wang, N., Yun, Y., & Gan, T. J. (2012). Perioperative Systemic Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diseases of the Colon & Rectum*, 55(11), 1183-1194. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318259bcd8>
- [13] Daykin, H. (2017). The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *British Journal of Pain*, 11(1), 23-31. <https://doi.org/10.1177/2049463716676205>
- [14] Lauretti, G. R. (2008). Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 58(3), 280-286. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942008000300011>
- [15] Kranke, P., Jokinen, J., Pace, N. L., Schnabel, A., Hollmann, M. W., Hahnenkamp, K., Eberhart, L. H., Poepping, D. M., & Weibel, S. (2015). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), Article CD009642. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>
- [16] Weibel, S., Jokinen, J., Pace, N. L., Schnabel, A., Hollmann, M. W., Hahnenkamp, K., Eberhart, L. H., Poepping, D. M., Afshari, A., & Kranke, P. (2016). Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 116(6), 770-783. <https://doi.org/10.1093/bja/aew101>
- [17] Earls, B., & Bellil, L. (2018). Systemic Lidocaine: An Effective and Safe Modality for Postoperative Pain Management and Early Recovery. *APSF Newsletter*, 33(1), 1-32. <https://www.apsf.org/article/systemic-lidocaine-an-effective-and-safe-modality-for-postoperative-pain-management-and-early-recovery/>
- [18] Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., & Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(4), 707-714. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
- [19] Thong, I., Jensen, M. P., Miró, J., & Tan, G. (2018). The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scandinavian Journal of Pain*, 18(1), 99-107. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0012>
- [20] Seok, H. S., Choi, B. M., Noh, G. J., & Shin, H. (2019). Postoperative Pain Assessment Model Based on Pulse Contour Characteristics Analysis. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 23(6), 2317-2324. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2890482>
- [21] Logier, R., Jeanne, M., De Jonckheere, J., Dassonneville, A., Delecroix, M., & Tavemier, B. (2010). PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2010, 1194-1197. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5625971>
- [22] Hasanin, A., Mohamed, S., & El-Adawy, A. (2017). Evaluation of perfusion index as a tool for pain assessment in critically ill patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 31(5), 961-965. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9936-3>

## References

## Мінінвазивна езофагектомія за I. Lewis

Г. Ю. Савенко  \*A-F, О. Є. Сидюк  A-F

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

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

**Мета роботи** – поліпшення безпосередніх результатів хірургічного лікування захворювань стравоходу шляхом впровадження методу мінінвазивної езофагектомії за I. Lewis.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 92 хворих із патологіями стравоходу. Пацієнтів поділили на 2 групи: мінінвазивної езофагектомії (MIE) та відкритої езофагектомії (BE). Групи зіставні за віком, статтю, супутніми патологіями та стадією захворювання в обстежених ( $p > 0,05$ ).

**Результати.** Тривалість BE становила 270 хв (IQR 257,5–320,0 хв), це статистично значуще менше ( $p < 0,001$ ), ніж тривалість MIE – 350 хв (IQR 326,25–387,50 хв). Об'єм інтраопераційної крововтрати під час BE становив 400 мл (IQR 300–500 мл), це статистично вірогідно більше ( $p < 0,001$ ), ніж при MIE – 130 мл (IQR 90–165 мл). Середнє значення об'єму гемотрансфузії для хворих із BE – 283 мл (IQR 261,25–468,5 мл), це вірогідно більше ( $p < 0,001$ ), ніж у групі MIE – 0 мл (IQR 0,00–246,75). Тривалість перебування в палаті інтенсивної терапії пацієнтів групи BE становила 4 доби (IQR 3,00–5,25), а у хворих групи MIE – 2 (IQR 1,00–2,00),  $p < 0,001$ . Післяопераційний період лікування хворих після BE в середньому тривав 12 діб (IQR 10,00–15,25), а після MIE – 8 (IQR 8,00–11,00),  $p < 0,001$ .

**Висновки.** На прикладі досвіду застосування мінінвазивної езофагектомії за I. Lewis показано безпечність та ефективність методу хірургічного втручання, його переваги над відкритою езофагектомією.

### Ключові слова:

мінінвазивна езофагектомія за I. Lewis, захворювання стравоходу.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 3(132).  
С. 317-321

\*E-mail:  
savenkogeorgiy@gmail.  
com

## I. Lewis minimally invasive esophagectomy

G. Yu. Savenko, O. Ye. Sydiuk

**The aim of the study** was to improve the direct results of surgical treatment for esophageal diseases by implementing the method of minimally invasive esophagectomy according to I. Lewis.

**Materials and methods.** A total of 92 patients with esophageal diseases were divided into 2 groups: mini-invasive esophagectomy (MIE) and open esophagectomy (OE). The groups were comparable in age, sex, comorbidity and the stage of a disease ( $P > 0.05$ ).

**Results.** The duration of OE was 270 minutes (IQR 257.5–320.0 minutes), and it was statistically significantly ( $P < 0.001$ ) less than the duration of MIE – 350 minutes (IQR 326.25–387.50 minutes). The volume of intraoperative blood loss in OE was 400 ml (IQR 300–500 ml) that was statistically significantly ( $P < 0.001$ ) higher than in MIE – 130 ml (IQR 90–165 ml). The mean value of blood transfusion volume for patients with OE was 283 ml (IQR 261.25–468.50), which was statistically significantly higher ( $P < 0.001$ ) than in MIE group – 0 (IQR 0.00–246.75). The length of intensive care unit stay in patients after OE was 4 days (IQR 3.00–5.25), in contrast to 2 days in MIE group (IQR 1.00–2.00),  $P < 0.001$ . The postoperative period of treatment for patients after OE averaged 12 days (IQR 10.00–15.25), after MIE – 8 days (IQR 8.00–11.00),  $P < 0.001$ .

**Conclusions.** Based on the experience of using minimally invasive esophagectomy according to I. Lewis, the safety, efficacy and advantages of the surgical intervention over open esophagectomy have been demonstrated.

### Key words:

esophagectomy, esophageal diseases.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (3), 317-321

Незважаючи на суттєві досягнення в розвитку хірургії стравоходу, ця галузь і дотепер залишається однією із найскладніших. У всьому світі спостерігають тенденцію до збільшення кількості операцій на стравоході, що виконані з мінінвазивних доступів. Такі втручання можливі при доброякісних утвореннях, кардіоспазмі IV ступеня, дивертикулах стравоходу, стриктурах доброякісного ґенезу, а також у разі онкологічних захворювань стравоходу та кардіоезофагеального переходу. Втім, незважаючи на очевидні переваги мінінвазивної хірургії, чимало сучасних хірургів світу та України віддають перевагу відкритим оперативним доступам, а власне мінінвазивні підходи не мають чіткої уніфікації.

Мінінвазивна езофагектомія (MIE) впроваджена у клінічну практику в 1990 роках для поліпшення результатів хірургічного лікування захворювань стравоходу. Але MIE не застосовують як стандартний підхід до лікування раку стравоходу в усьому світі через високу технічну

складність цієї малоінвазивної процедури. Тому відкрити трансторакальну езофагектомію нині вважають «золотим стандартом» резектабельного раку стравоходу [1].

Мінінвазивні методи езофагектомії – цінні альтернативи традиційній відкритій хірургії [2,3]. Сучасні MIE ґрунтуються на тих самих підходах, що і відомі відкриті езофагектомії, але із застосуванням відеоендоскопічних або роботизованих технологій.

Розвиток сучасної хірургії стравоходу спонукає до постійного порівняльного аналізу різних хірургічних підходів [4–6]. У світовій науковій літературі спостерігають тенденцію до зіставлення мінінвазивної езофагектомії з роботизованою езофагектомією; це ще раз вказує на необхідність продовження вивчення різних методів хірургічного підходу в лікуванні захворювань стравоходу. Аналізують усі аспекти хірургічного втручання та наслідки здійсненого лікування: тривалість оперативного втручання, інтраопераційну крововтрату, кількість вида-

лених лімфатичних вузлів, результати різних варіантів формування анастомозу, тривалість післяопераційної госпіталізації в палаті інтенсивної терапії та хірургічного стаціонара, віддалені післяопераційні ускладнення, частоту рецидивів, частоту неспроможності анастомозу або його стриктури, рефлюкс-езофагіту, періопераційну смертність. Незадовільні безпосередні результати езофагектомії позначаються на кількості післяопераційних ускладнень та летальності. Розглядаючи світові тенденції розвитку мініінвазивних втручань при різних захворюваннях стравоходу, виявили сталу тенденцію до поліпшення результатів лікування та якості життя хворого, зниження показника післяопераційної летальності; в разі онкологічних захворювань – збільшення показника п'ятирічної виживаності. Ці фактори спонукали нас до впровадження мініінвазивних підходів та оцінювання результатів лікування.

Один із важливих аспектів мініінвазивної езофагектомії – кваліфікаційний рівень хірурга, який займається хірургією стравоходу. У дослідженні S. R. Markar et al. [7] показано: MIE, виконана поза рандомізованим клінічним дослідженням, була пов'язана з тяжкими ускладненнями, більшою частотою повторних операцій і тривалішим перебуванням у стаціонарі. Важливо, що з часом ускладнення не зменшувалися, незважаючи навіть на те, що нідерландські хірурги ставали все більш досвідченими і майже всі пройшли свій шлях кривої навчання. Втім, відомо, що деякі автори не погоджуються з результатами попередніх досліджень і зазначають: неможливо встановити, чи наявний причинно-наслідковий зв'язок між кривою підвищення рівня захворюваності та збільшенням частоти ускладнень і повторних втручань після MIE [8].

Розглянемо безпосередні результати впровадження мініінвазивної езофагектомії за I. Lewis.

## Мета роботи

Поліпшення безпосередніх результатів хірургічного лікування захворювань стравоходу шляхом впровадження методу мініінвазивної езофагектомії за I. Lewis.

## Матеріали і методи дослідження

В основі дослідження – аналіз періопераційного вивчення 92 пацієнтів із захворюваннями стравоходу. Хворі перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні в відділі торако-абдомінальної хірургії ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України у 2015–2021 рр.

Критерії залучення в дослідження – показання до радикальної езофагектомії за I. Lewis, наявність письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення – відмова хворого від участі в дослідженні, місцево-поширене онкологічне захворювання, діагностоване онкологічне захворювання IV стадії.

Усі хворі надали письмову інформовану згоду на лікування та оперативне втручання. Загальна характеристика хворих за патологією стравоходу включала наявність злоякісних новоутворень стравоходу (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома) та доброякісних утворень (післяопікова стриктура стравоходу). Пацієнтів

з онкологічним захворюванням поділили на групи за стадією захворювання згідно з TNM-класифікацією 8 перегляду (2017 р): I стадія (cT1N0M0, cT1N1M0) – 7 (7,6 %) осіб, II стадія (cT2N0M0, cT2N1M0, cT3N0M0) – 39 (42,4 %); III стадія (cT1N2M0, cT2N2M0, cT3N1M0, cT3N2M0) – 31 (33,7 %) обстежений. Післяопікова стриктура стравоходу виявлена у 15 (16,3 %) пацієнтів.

Усіх хворих поділили на 2 групи залежно від методу хірургічного доступу: 1 група (MIE) – 59 хворих, яким виконали мініінвазивну езофагектомію за I. Lewis (лапароскопія + VATC); 2 група (BE) – 33 пацієнти, яким здійснили відкриту езофагектомію.

Рак середньої третини грудного відділу стравоходу в групі MIE діагностували у 23 (39,0 %) хворих, нижньої третини стравоходу – у 25 (42,4 %); у групі BE злоякісне новоутворення в середній третині – у 14 (42,4 %) осіб, у нижній третині стравоходу – 15 (45,5 %) випадків. У групу MIE включили також 11 (18,6 %) хворих із післяопіковою стриктурою стравоходу, в групу BE – 4 (12,1 %).

Аналізуючи групи за віком і статтю пацієнтів, виявили: середній вік хворих групи відкритої езофагектомії становив (Me) 61 рік (IQR 55–66 років), у групі 26 (78,8 %) чоловіків і 7 (21,2 %) жінок; середній вік пацієнтів групи MIE (Me) – 56 років (IQR 50–61 рік), 42 (71,2 %) чоловіки, 17 (28,8 %) жінок. Групи статистично не відрізнялися за віком ( $p = 0,156$ ) і статтю ( $p = 0,469$ ) пацієнтів.

У групі MIE I стадія раку стравоходу виявлена в 7 (11,9 %) хворих, II стадія – у 24 (40,7 %), на III стадії онкологічного захворювання стравоходу пролікували 17 (28,8 %) осіб; післяопікова стриктура стравоходу – в 11 (18,6 %) пацієнтів. У групі BE II стадія пухлини стравоходу діагностована в 15 (45,5 %) обстежених, на III стадії онкологічного захворювання стравоходу проліковані 14 (42,4 %) пацієнтів; післяопікова стриктура стравоходу виявлена в 4 (12,1 %) хворих. Поділ пацієнтів за стадіями захворювання наведено в *таблиці 1*. Не виявили відмінності між групами дослідження залежно від стадії захворювання пацієнтів ( $p = 0,125$ ).

За результатами аналізу, не було статистично значущих відмінностей між групами за частотою супутніх патологій: хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших патологій ( $p > 0,05$  за точним критерієм Фішера в усіх випадках). Результати порівняння груп за наявністю супутніх патологій наведені в *таблиці 2*.

Отже, групи пацієнтів із різними методами хірургічного доступу зіставні за основними показниками: віком, статтю, діагностованими захворюваннями та їхньою стадією, супутніми патологіями. Відмінності статистично незначущі,  $p > 0,05$  в усіх випадках.

## Результати

Відкриту та мініінвазивну езофагектомію за I. Lewis порівнювали, оцінюючи безпосередні показники операції. В *таблиці 3* наведено показники тривалості операції, об'єму інтраопераційної крововтрати, інтраопераційної гемотрансфузії, тривалості періоду лікування в умовах палати інтенсивної терапії та загального післяопераційного перебування в медичному закладі у двох групах дослідження.

Тривалість BE становила 270 хв (IQR 257,5–320,0 хв), це статистично значуще менше ( $p < 0,001$ ), ніж тривалість MIE – 350 хв (IQR 326,25–387,50 хв). Зауважимо, що зі збільшенням кількості виконаних оперативних втручань показник часу зменшувався для обох видів операції. У цій роботі наведено результати оперативних втручань, що виконані одним хірургом, команда перших і других асистентів проходила етап кривої навчання, і це впливало на тривалість операції.

Об'єм інтраопераційної крововтрати під час BE становив 400 мл (IQR 300–500 мл), це статистично вірогідно більше ( $p < 0,001$ ), ніж при MIE – 130 мл (IQR 90–165 мл). Менша травматичність, більш прецизійний візуальний контроль, використання електрокоагуляційного обладнання (застосовували біполярну коагуляцію та інструмент LigaSure™ Maryland 5 мм на основі енергоплатформи ForceTriad™ («Covidien», USA)), обробка судини полімерними кліпсами гемолок (hem-o-lok) під час мініінвазивної езофагектомії дає змогу зменшити об'єм інтраопераційної крововтрати. Електрокоагуляцію, інструмент LigaSure™ Impact і кліпси hem-o-lok застосовували і при відкритій езофагектомії. Це дає підстави стверджувати, що важливу роль у зменшенні інтраопераційної крововтрати відіграє більша прецизійність і менша травматичність мініінвазивного доступу.

Середнє значення об'єму гемотрансфузії для хворих із BE – 283 мл (IQR 261,25–468,5 мл), це вірогідно більше ( $p < 0,001$ ), ніж у групі MIE – 0 мл (IQR 0,00–246,75 мл). За цим критерієм статистично вірогідно вищим виявився показник групи відкритої езофагектомії ( $p < 0,001$ ). Необхідність у гемотрансфузії зумовлена не тільки об'ємом інтраопераційної крововтрати, але й наявністю у хворого відомостей про анемію на доопераційному етапі.

Тривалість перебування в палаті інтенсивної терапії пацієнтів групи BE становила 4 доби (IQR 3,00–5,25), а у хворих групи MIE – 2 (IQR 1,00–2,00). Різниця статистично вірогідна,  $p < 0,001$ .

Післяопераційний період лікування хворих після BE в середньому тривав 12 днів (IQR 10,00–15,25), а після MIE – 8 (IQR 8,00–11,00); це статистично вірогідно менше,  $p < 0,001$ . Завдяки синергії таких факторів, як менша травматичність, менш виражений больовий синдром і швидше відновлення хворого (із вжиттям заходів для швидкого відновлення після операції), отримали коротший термін перебування пацієнтів, яким здійснили мініінвазивну езофагектомію, в лікарні.

Загальне стаціонарне лікування у групі MIE тривало 18 днів (IQR 15,0–22,5), у групі BE – 23 (IQR 21,0–26,0). Це статистично вірогідно більший результат ( $p < 0,001$ ).

## Обговорення

Wang Q. et al. показали: мініінвазивна езофагектомія за I. Lewis – безпечний і здійснений підхід для лікування пацієнтів із плоскоклітинною карциномою стравоходу, що може забезпечити більше післяопераційних переваг, поліпшення якості життя та більш сприятливу віддалену виживаність у пацієнтів на ранніх стадіях, ніж ліва транс-торакальна езофагектомія [9].

У роботі Luis F. Tapias et al. [10] показано зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати при MIE порівняно з BE (140–200 мл та 150–400 мл відповідно), скорочення

Таблиця 1. Поділ хворих за стадією захворювання у групах дослідження

Група	Кількість				Загалом, абс.
	Онкологічне захворювання клінічна стадія з M0, абс. (%)			Доброякісне захворювання, абс. (%)	
	I стадія	II стадія	III стадія		
MIE	7 (11,9)	24 (40,7)	17 (28,8)	11 (18,6)	59
BE	0 (0)	15 (45,5)	14 (42,4)	4 (12,1)	33

Таблиця 2. Порівняння супутніх захворювань у хворих із груп дослідження

Супутні патології	Групи хворих			
	MIE (n = 59)		BE (n = 33)	
	n	%	n	%
ХОЗЛ	10	16,9	9	27,3
ГХ	13	22,0	12	36,4
ІХС	8	13,6	8	24,2
Інше	10	16,9	4	12,1

Таблиця 3. Порівняння безпосередніх результатів оперативних втручань

Показник, одиниці вимірювання	Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )		p
	Група MIE (n = 59)	Група BE (n = 33)	
Час операції, хв	350 (326,25–387,5)	270 (257,5–320,0)	<0,001
Крововтрата, мл	130 (90–165)	400 (300–500)	<0,001
Гемотрансфузія, мл	0,00 (0,00–246,75)	283,00 (261,25–468,50)	<0,001
Діб у ВРІТ	2,00 (1,00–2,00)	4,00 (3,00–5,25)	<0,001
Стаціонарне лікування загальне, діб	18,0 (15,0–22,5)	23,0 (21,0–26,0)	<0,001
Післяопераційне лікування, діб	8,00 (8,00–11,00)	12,00 (10,00–15,25)	<0,001

тривалості операції (337,4 ± 48,3 хв і 361,6 ± 83,1 хв відповідно), зменшення медіани часу перебування хворих у палаті інтенсивної терапії (1 (1–1) день і 1 (1–2) дні;  $p = 0,002$ ) та хірургічному стаціонарі (7 (6–7) діб і 9 (8–11) діб;  $p < 0,0001$ ). Ми отримали дещо інші результати, але відзначаємо тенденцію до розвитку хірургії стравоходу до світового рівня. В нашому дослідженні був більш пролонгований термін перебування пацієнтів у палаті інтенсивної терапії, але не можемо зробити висновок, що головним критерієм перебування в палаті інтенсивної терапії був вид хірургічної техніки. Виявили тенденцію до зниження тривалості перебування в палаті інтенсивної терапії, але якщо скорегувати можливі недоліки організації надання медичної допомоги, зможемо наблизитися до світових стандартів.

Lv L. et al. здійснили метааналіз чотирьох рандомізованих контрольованих і шістнадцятьох проспективних досліджень. У результаті автори зробили висновок, що MIE – кращий підхід до лікування раку стравоходу, оскільки пацієнти можуть мати меншу інтраопераційну крововтрату, менше дихальних ускладнень, а також у них виявили поліпшення загальної виживаності порівняно з BE. Однак для перевірки цього потрібні наступні рандомізовані контрольовані дослідження [11].

За даними нашого дослідження, оцінюючи безпосередні результати хірургічного втручання, також спостерігали тенденцію до зменшення кількості післяопераційних ускладнень. У цій публікації не розглядали питання щодо ускладнень двох видів операції, але наголосимо: загальну частоту післяопераційних ускладнень оцінили після реєстрації всіх можливих відхилень від нормального перебігу післяопераційного

періоду за класифікацією Clavien–Dindo та виявили, що у групі відкритої езофагектомії 18 (54,5 %) випадків, мініінвазивної езофагектомії – 13 (22,0 %), відмінність між групами статистично вірогідна ( $p = 0,003$  за точним критерієм Фішера). Отже, треба підкреслити поліпшення безпосередніх результатів хірургічного втручання.

W. Yibulayin et al. [12] здійснили метааналіз, у який включили 57 досліджень, загальна кількість пацієнтів із резектабельним раком стравоходу становила 15 790. Автори показали, що МІЕ характеризувалася меншою інтраопераційною крововтратою, коротшим терміном перебування в лікарні, але більшою тривалістю оперативного втручання ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з ВЕ.

Mann C. et al. [4] показали: МІЕ – дуже складна процедура, яку можна виконувати безпечно з покращеними післяопераційними результатами, зіставними онкологічними результатами порівняно з відкритою екстраезофагектомією.

В огляді F. Klevebro et al. [13] зробили висновок, що МІЕ у великих медичних центрах із кваліфікованою командою спеціалістів зменшує ризик післяопераційної кровотечі, тривалість операції та тяжких післяопераційних ускладнень порівняно з відкритою операцією з приводу раку стравоходу або раку стравохідно-шлункового переходу.

Враховуючи наші результати, маємо погодитися з доцільністю здійснення таких операцій в медичних центрах, орієнтованих на торакальну хірургію, за наявності суміжних спеціалістів різного профілю та наявності кваліфікованої команди, що орієнтована на хірургію стравоходу з досвідом мініінвазивної хірургії.

## Висновки

1. Сучасна хірургія стравоходу, хоча і має істотні досягнення, потребує продовження досліджень.

2. Результати нашого дослідження корелюють з даними інших авторів. Кілька досліджень із порівняння МІЕ та ВЕ перебувають на стадії обговорення.

3. Актуальність поліпшення результатів езофагектомії продиктована наявністю типових і тяжких ускладнень у післяопераційному періоді.

4. Визначили переваги мініінвазивної езофагектомії за I. Lewis над «класичним» варіантом цієї операції.

**Перспективи подальших досліджень.** Плануємо розширення дослідження для порівняння таких показників, як післяопераційні ускладнення, якість життя хворих, а також зіставлення результатів трьох видів анастомозу з розробленим методом інвагінаційного стравохідно-шлункового анастомозу. Наше дослідження відкриває перспективи для ширшого застосування мініінвазивної езофагектомії під час лікування пацієнтів із захворюваннями стравоходу, і нині в більшості наших пацієнтів застосовуємо сучасний хірургічний підхід у терапії раку та післяопікової стриктури стравоходу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 02.02.2022

## Відомості про авторів:

Савенко Г. Ю., лікар-хірург відділення торако-абдомінальної хірургії, молодший науковий співробітник відділу торако-абдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ. ORCID ID: [0000-0002-8454-1992](https://orcid.org/0000-0002-8454-1992)

Сидюк О. Є., канд. мед. наук, старший дослідник, керівник відділу анестезіології та інтенсивної терапії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8522-7121](https://orcid.org/0000-0001-8522-7121)

## Information about authors:

Savenko G. Yu., MD, Surgeon, Junior Researcher of the Department of Thoracoabdominal Surgery, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Sydiuk O. Ye., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Intensive Care and Anaesthesiology, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

## Список літератури

- [1] Minimally Invasive Esophagectomy / P. C. van der Sluis, D. Schizas, T. Liakakos, R. van Hillegersberg. *Digestive Surgery*. 2020. Vol. 37. Issue 2. P. 93-100. <https://doi.org/10.1159/000497456>
- [2] Minimally Invasive Techniques and Hybrid Operations for Esophageal Cancer / C. Wullstein et al. *Viszeralmedizin*. 2015. Vol. 31. Issue 5. P. 331-336. <https://doi.org/10.1159/000438661>
- [3] First experience with robot-assisted thoracoscopic esophagolymphadenectomy for esophageal cancer / R. van Hillegersberg et al. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*. 2006. Vol. 20. Issue 9. P. 1435-1439. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0674-8>
- [4] Minimally invasive esophagectomy: clinical evidence and surgical techniques / C. Mann et al. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2020. Vol. 405. Issue 8. P. 1061-1067. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02003-w>
- [5] Watkins A. A., Kent M. S., Wilson J. L. Surgical Adjuncts During Esophagectomy. *Thoracic Surgery Clinics*. 2020. Vol. 30. Issue 3. P. 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.04.009>
- [6] Achim F., Constantinoiu S. Recent Advances in Minimally Invasive Esophagectomy. *Chirurgia*. 2018. Vol. 113. Issue 1. P. 19-37. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.1.19>
- [7] Implementation of Minimally Invasive Esophagectomy From a Randomized Controlled Trial Setting to National Practice / S. R. Markar et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. Issue 19. P. 2130-2139. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02483>
- [8] Wijnhoven B., Lagarde S. M. Minimally Invasive Esophagectomy: Time to Reflect on Contemporary Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39. Issue 1. P. 90-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01620>
- [9] Comparison of minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy and left transthoracic esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma patients: a propensity score-matched analysis / Q. Wang et al. *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19. Issue 1. P. 500. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5656-7>
- [10] Outcomes With Open and Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy After Neoadjuvant Therapy / L. F. Tapias et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016. Vol. 101. Issue 3. P. 1097-1103. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.09.062>
- [11] Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis / L. Lv, W. Hu, Y. Ren, X. Wei. *OncoTargets and Therapy*. 2016. Vol. 9. P. 6751-6762. <https://doi.org/10.2147/OTT.S112105>
- [12] Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis / W. Yibulayin, S. Abulizi, H. Lv, W. Sun. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016. Vol. 14. Issue 1. P. 304. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1062-7>
- [13] Single center consecutive series cohort study of minimally invasive versus open resection for cancer in the esophagus or gastroesophageal junction / F. Klevebro et al. *Diseases of the Esophagus*. 2018. Vol. 31. Issue 10. P. 1-6. <https://doi.org/10.1093/dote/doy027>

## References

- [1] van der Sluis, P. C., Schizas, D., Liakakos, T., & van Hillegersberg, R. (2020). Minimally Invasive Esophagectomy. *Digestive Surgery*, 37(2), 93-100. <https://doi.org/10.1159/000497456>
- [2] Wullstein, C., Ro-Papanicolaou, H. Y., Klingebiel, C., Ersahin, K., & Carolus, R. (2015). Minimally Invasive Techniques and Hybrid Opera-



- tions for Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin*, 31(5), 331-336. <https://doi.org/10.1159/000438661>
- [3] van Hillegersberg, R., Boone, J., Draaisma, W. A., Broeders, I. A., Giezenman, M. J., & Borel Rinkes, I. H. (2006). First experience with robot-assisted thoracoscopic esophagolymphadenectomy for esophageal cancer. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*, 20(9), 1435-1439. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0674-8>
- [4] Mann, C., Berlth, F., Hadzijusufovic, E., Lang, H., & Grimmering, P. P. (2020). Minimally invasive esophagectomy: clinical evidence and surgical techniques. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 405(8), 1061-1067. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02003-w>
- [5] Watkins, A. A., Kent, M. S., & Wilson, J. L. (2020). Surgical Adjuncts During Esophagectomy. *Thoracic Surgery Clinics*, 30(3), 315-320. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.04.009>
- [6] Achim, F., & Constantinoiu, S. (2018). Recent Advances in Minimally Invasive Esophagectomy. *Chirurgia*, 113(1), 19-37. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.1.19>
- [7] Markar, S. R., Ni, M., Gisbertz, S. S., van der Werf, L., Straatman, J., van der Peet, D., Cuesta, M. A., Hanna, G. B., van Berge Henegouwen, M. I., & Dutch Upper GI Cancer Audit and TIME Study Group. (2020). Implementation of Minimally Invasive Esophagectomy From a Randomized Controlled Trial Setting to National Practice. *Journal of Clinical Oncology*, 38(19), 2130-2139. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02483>
- [8] Wijnhoven, B., & Lagarde, S. M. (2021). Minimally Invasive Esophagectomy: Time to Reflect on Contemporary Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 39(1), 90-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01620>
- [9] Wang, Q., Wu, Z., Zhan, T., Fang, S., Zhang, S., Shen, G., & Wu, M. (2019). Comparison of minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy and left transthoracic esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma patients: a propensity score-matched analysis. *BMC Cancer*, 19(1), Article 500. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5656-7>
- [10] Tapias, L. F., Mathisen, D. J., Wright, C. D., Wain, J. C., Gaissert, H. A., Muniappan, A., Lanuti, M., Donahue, D. M., & Morse, C. R. (2016). Outcomes With Open and Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy After Neoadjuvant Therapy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(3), 1097-1103. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.09.062>
- [11] Lv, L., Hu, W., Ren, Y., & Wei, X. (2016). Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, 9, 6751-6762. <https://doi.org/10.2147/OTT.S112105>
- [12] Yibulayin, W., Abulizi, S., Lv, H., & Sun, W. (2016). Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 14(1), Article 304. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1062-7>
- [13] Klevebro, F., Scandavini, C. M., Kamiya, S., Nilsson, M., Lundell, L., & Rouvelas, I. (2018). Single center consecutive series cohort study of minimally invasive versus open resection for cancer in the esophagus or gastroesophageal junction. *Diseases of the Esophagus*, 31(10), 1-6. <https://doi.org/10.1093/dote/doy027>

# Аналіз результатів лікування пацієнтів із застосуванням різних методик сегментарної кісткової алопластики

Я. О. Головіна  \*1,A,C,D, Р. В. Малик  2,B,C, О. Є. Вирва  1,E,F

<sup>1</sup>ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків,

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

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

## Ключові слова:

злоякісні кісткові пухлини, рак кістки, саркома, кісткова алопластика, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 322-327

## \*E-mail:

[dryanina.golovina@gmail.com](mailto:dryanina.golovina@gmail.com)

Відновлення цілісності кістки та прилеглих суглобів, а також м'яких тканин, що оточують цю зону, – важливий фактор для досягнення повної функції ураженої кінцівки пацієнта з пухлинами кісток. Біологічна реконструкція кісток має низку переваг над іншими штучними імплантатами.

**Мета роботи** – проаналізувати результати клінічної апробації застосування сегментарних алоімплантатів за різними методиками під час лікування злоякісних пухлин кісток.

**Матеріали та методи.** Проаналізували дані 17 пацієнтів зі злоякісними пухлинами, вторинними ураженнями або новоутвореннями з агресивним перебігом патологічного процесу довгих кісток. Усім пацієнтам виконали оперативні втручання: видалення пухлин en block і заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними кістковими алоімплантатами. Застосовували різні методики фіксації кісткових алоімплантатів і різні методи стерилізації алоімплантатів. Наведено три методики операцій.

**Результати.** Проаналізували результати хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами довгих кісток, яким виконали біоре-конструктивні оперативні втручання. Функціональні результати оцінили за шкалою MSTS, ускладнення біоре-конструктивних операцій – за класифікацією E. Henderson et al. Загалом кількість ускладнень становила 58,8 %: місцеві ускладнення ранового процесу – в 1 (5,9 %) пацієнта, атрофічне незрощення кістки реципієнта й алоімплантата – в 4 (23,5 %), порушення цілісності металофіксаторів – у 2 (11,8 %), інфекційні ускладнення – в 1 (5,9 %) хворого, місцевий рецидив пухлини діагностували найчастіше – 6 (35,3 %) випадків.

**Висновки.** Біоре-конструктивні оперативні втручання (з використанням кісткових алоімплантатів) треба застосовувати за чіткими показаннями для досягнення максимально хороших результатів. Застосування описаних методик дасть змогу зменшити ризики виникнення ускладнень, пов'язаних із кістковою алопластикою. Біологічне відновлення втраченої кісткової тканини та максимально швидке відновлення функції ураженої кінцівки внаслідок застосування металевих конструкцій дає підстави рекомендувати впровадження цієї методики в лікування онкологічних хворих.

## Key words:

malignant bone tumors, bone cancer, sarcoma, bone allograft, surgical treatment.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 322-327

## Analysis of results in patients after treatment using various segmental bone alloplasty techniques

Ya. O. Holovina, R. V. Malyk, O. Ye. Vyryva

Restoration of bone, adjacent joint and surrounding soft tissue integrity is an important factor in achieving full function of affected limbs in patients with bone tumors. Biological bone reconstruction has a number of advantages over other artificial implants.

**The aim of the work** is to analyze the results of clinical approbation of the segmental alloimplant using by different methods for treatment of malignant bone tumors.

**Material and methods.** The data of 17 patients with malignant tumors, secondary lesions or neoplasms of long bones with an aggressive course of the pathological process were analyzed. All patients underwent surgery to remove en-block tumors and replace post-resection defects of long bones with segmental bone alloimplants. Different methods of fixing bone alloimplants and sterilization of alloimplants were used. Three methods of surgery are presented.

**Results.** The analysis of surgical treatment results in patients with long bone tumors who underwent bioreconstructive surgery was performed. The functional results according to the MSTS scale and complications of bioreconstructive operations according to the classification of Henderson E. et al. were assessed. The total number of complications was 58.8 %, among which local complications of the wound process were observed in 5.9 % of cases (1 patient), atrophic nonunion of the recipient bone and alloimplant – in 4 cases (23.5 %), violation of the metal fixator integrity – in 2 patients (11.8 %), infectious complications – in 5.9 % (1 patient), local recurrence of the tumor was the most common and amounted to 35.3 % (6 patients) of all cases.

**Conclusions.** Bioreconstructive surgical interventions (using bone alloimplants) should be used according to clear indications to achieve the best results. The application of the developed methods presented in the work will reduce the risk of complications associated with bone alloplasty. Biological recovery of lost bone tissue and the fastest recovery of the affected limb through the use of metal structures allows a widespread use of this technique in cancer patients.

Реконструкція післярезекційних дефектів довгих кісток – важливий етап у хірургічному лікуванні пацієнтів з пухлинним ураженням довгих кісток. Під час видалення пухлини формується сегментарний дефект кістки чималих розмірів, часто залучаються суглобові кінці кістки. Відновлення цілісності кістки та прилеглих суглобів, а також м'яких тканин, що оточують цю зону, – важливий фактор для досягнення повної функції ураженої кінцівки пацієнта з пухлинами кісток. Біологічна реконструкція кісток має низку переваг над іншими штучними імплантатами [1–3].

Отримання кістково-пластичного матеріалу – трансплантатів, що за своїми якостями були б ідентичними аутокістці, – одне з головних завдань під час біологічної реконструкції довгих кісток. Ідеальний кістково-пластичний матеріал характеризується властивістю остеоіндукції, остеокондукції, механічною міцністю, імунологічною сумісністю, має мінімум обмежень для отримання його у достатній кількості.

Кісткову алопластику сегментарних дефектів кісток уже тривалий час застосовують в ортопедичній практиці [4]. Останні десятиріччя здійснюють дослідження щодо удосконалення якості кісткових алоімплантатів, методів їхньої фіксації в кістці реципієнта для максимального запобігання післяопераційним ускладненням [5].

## Мета роботи

Проаналізувати результати клінічної апробації застосування сегментарних алоімплантатів за різними методами під час лікування злоякісних пухлин кісток.

## Матеріали і методи дослідження

У межах дослідження проаналізували дані 17 пацієнтів (7 чоловіків, 10 жінок), які отримували хірургічне або комбіноване лікування в клініці ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України» у 2011–2021 рр. У хворих діагностували злоякісні пухлини, вторинні ураження або новоутворення з агресивним перебігом патологічного процесу довгих кісток. Середній вік пацієнтів на час первинного звернення у заклад –  $29,8 \pm 19,7$  року (від 4 до 67 років) (рис. 1).

За хірургічною класифікацією первинних злоякісних пухлин (Enneking, 1980) у 15 хворих встановили стадію 2В, в 1 пацієнта – стадію 3 агресивних доброякісних пухлин; вторинне метастатичне ураження кісток діагностували в 1 випадку.

3-поміж діагностованих нозологічних одиниць найчастіше: остеосаркома (ОС) – 7 випадків, недиференційована плеоморфна саркома кісток – 3 пацієнти, саркома Юінга – 2 хворих (табл. 1).

Усім пацієнтам здійснили комплексне обстеження, що передбачало ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору, комп'ютерно-томографічне дослідження цієї зони та органів грудної клітки, за необхідності – КТ головного мозку. Для оцінювання кісткової дисемінації онкозахворювання виконали остеосцинтиграфію або комп'ютерно-томографічне дослідження.

Усім пацієнтам здійснили детальне дослідження локального статусу (рентгенографічне дослідження,

КТ, УЗД, КТ-ангіографія). Для гістологічної верифікації діагнозу виконали біопсію патологічного вогнища кінцівки (в лабораторії морфології сполучної тканини ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України»).

Виготовлені фронтальні гістологічні зрізи завтовшки 5–6 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізеном й аналізували під світловим мікроскопом ВХ63 (Olympus, Японія).

Визначили пацієнтів, які за протоколами лікування отримували поліхіміотерапію, – 12 (70,6 %) осіб, і хворих, яким призначили тільки оперативне втручання, – 5 (29,4 %). Операції передбачали видалення пухлин en bloc і заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток сегментарними кістковими алоімплантатами.

Розрізняли три типи методик фіксації сегментарних алоімплантатів:

I тип – заміщення післярезекційного дефекту алоімплантатом (у деяких випадках артикулюючим) із фіксацією інтрамедулярним стрижнем;

II тип – алокомпозитне ендопротезування (пацієнти з локалізацією пухлинного вогнища у проксимальному відділі стегнової кістки);

III тип – заміщення післярезекційного дефекту кістки алоімплантатом, що фіксований за допомогою накісного остеосинтезу пластинами.

У всіх випадках додатково використовували ауто-трансплантати, що розташовували в зоні контакту алоімплантата та кістки реципієнта або інтрамедулярно в алоімплантаті з контактом у кістці реципієнта. Здебільшого виконували східцеподібну остеотомію кісток. Цей вид остеотомії дає змогу збільшити площу контакту алоімплантата та кістки реципієнта, застосовувати сегментарні алоімплантати різного діаметра (тобто не обов'язково добирати їх із точним співвідношенням діаметрів із кісткою реципієнта).

Згідно з розробленою схемою вибору методу хірургічного втручання (рис. 2) у хворих із пухлинами довгих кісток, усі методики класифікували залежно від локалізації (табл. 2).

За методом стерилізації алоімплантатів розрізняли дві групи: оброблені антибіотиком (70,6 %) та стерилізовані за допомогою  $\gamma$ -випромінювання (29,4 %). Алоімплантати стерилізували радіаційним  $\gamma$ -випромінюванням у дозі 17,8 кГр (обробку алоімплантатів здійснили в Харківському фізико-технічному інституті, науково-дослідному комплексі «Прискорювач» за допомогою прискорювача ЛУ-10 методом дозиметрії з використанням детекторів Harwell Perrex 4034 (ISO/ASTM 51276)) або шляхом занурювання на 24 год за температури  $+4$  °C у розчин антибіотика цефтріаксон (ПАО «Київмедпрепарат» корпорації «АРТЕРІУМ ЛТД», Україна, розчинник – 0,9 % натрію хлорид (ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна), концентрація розчину – 1 г/10 мл; у відділі експериментального моделювання та трансплантології з експериментально-біологічною клінікою ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України»).

Функціональні результати органозберігального хірургічного лікування пацієнтів оцінювали, використовуючи шкали асоціації скелетно-м'язових пухлин (MSTS) (Musculoskeletal Tumor Society Score, 1993).

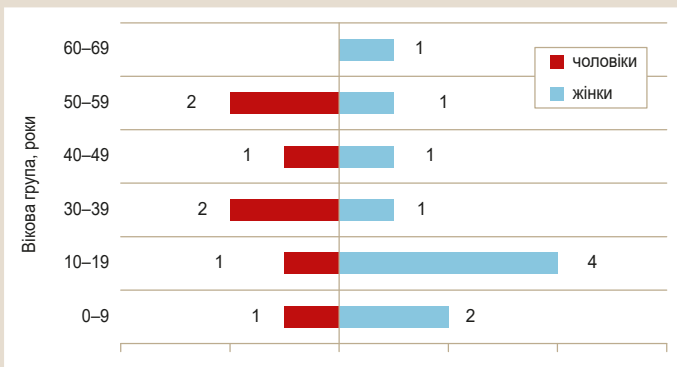


Рис. 1. Поділ хворих (n = 17) за віком і статтю.

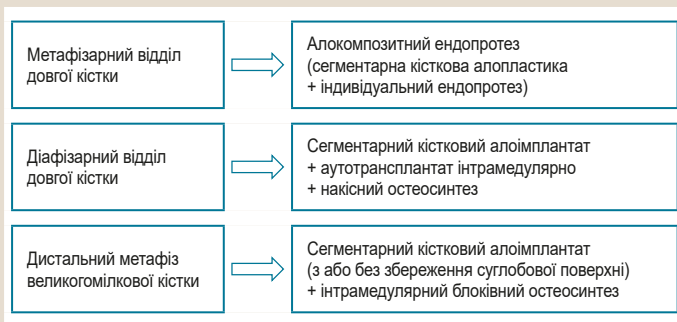


Рис. 2. Види сегментарної кісткової алопластики залежно від локалізації після резекційного дефекту кісток.

Таблиця 1. Поділ пацієнтів за нозологічними групами

Нозологія	Кількість пацієнтів, абс.	% пацієнтів
Остеогенна саркома	7	41,2 %
Недиференційована плеоморфна саркома	3	17,6 %
Саркома Юінга	2	11,8 %
Метастатичне ураження кісток	1	5,9 %
Хондросаркома	1	5,9 %
Мієломна хвороба	1	5,9 %
Аневризмальна кісткова кіста	1	5,9 %
Адамантинома	1	5,9 %
Загалом	17	100,0 %

Таблиця 2. Типи хірургічних втручань у разі застосування сегментарних алоімплантатів залежно від локалізації після резекційного дефекту

Локалізація	Типи методик оперативних втручань		
	I тип	II тип	III тип
Дистальний відділ великогомілкової кістки (n = 8)	2	2	4
Дистальний відділ стегнової кістки (n = 4)	1	–	3
Проксимальний відділ стегнової кістки (n = 2)	–	1	1
Діафізарний відділ стегнової кістки (n = 3)	–	1	2
Загалом (n = 17)	3	4	10

Ускладнення після біореконструктивних оперативних втручань оцінювали за класифікацією E. Henderson et al. [6]. Ця класифікація передбачає 6 типів ускладнень:

тип 1 – м'якотканинні ускладнення (А – функціональні – інсугієнтність м'язів і сухожиль, що призводить до порушення функції кінцівки; В – асептичне розходження країв рани);

тип 2 – відсутність зрощення алоімплантата та кістки реципієнта (А – гіпертрофічне, В – атрофічне);

тип 3 – механічні порушення цілісності (А – перелом металофіксаторів, В – перелом кісткових алоімплантатів);

тип 4 – інфекційні ускладнення (А – ранні, В – пізні);

тип 5 – прогресування пухлинного процесу (А – м'якотканинні рецидиви, В – кісткові рецидиви);

тип 6 – педіатричні ускладнення (А – порушення зон росту та деформація кісток, що були уражені, В – порушення суглобів).

Результати дослідження статистично опрацювали, використавши методи параметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизацію вихідної інформації, візуалізацію результатів здійснили в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз виконали, використовуючи програму STATISTICA 10 (StatSoft Inc.). Застосовували методи описової статистики, визначали відсоткове співвідношення, середнє значення, стандартне відхилення, показники максимуму та мінімуму для демографічних даних, оцінювали функціональні результати та ускладнення після лікування пацієнтів.

## Результати

Здійснили оцінювання функціональних результатів лікування 17 пацієнтів. Медіана терміну спостереження за пацієнтами після завершення лікування становила 16,2 (9,2; 50,7) місяця.

Середній показник за шкалою MSTS для всіх пацієнтів (n = 17) дорівнював 22,3 ± 2,8 бала (19–27 балів). Розподіл за статтю незначно впливав на функціональний результат лікування: у чоловіків (n = 7) MSTS становив 23,1 ± 2,3, у жінок (n = 10) – 21,7 ± 3,1 %.

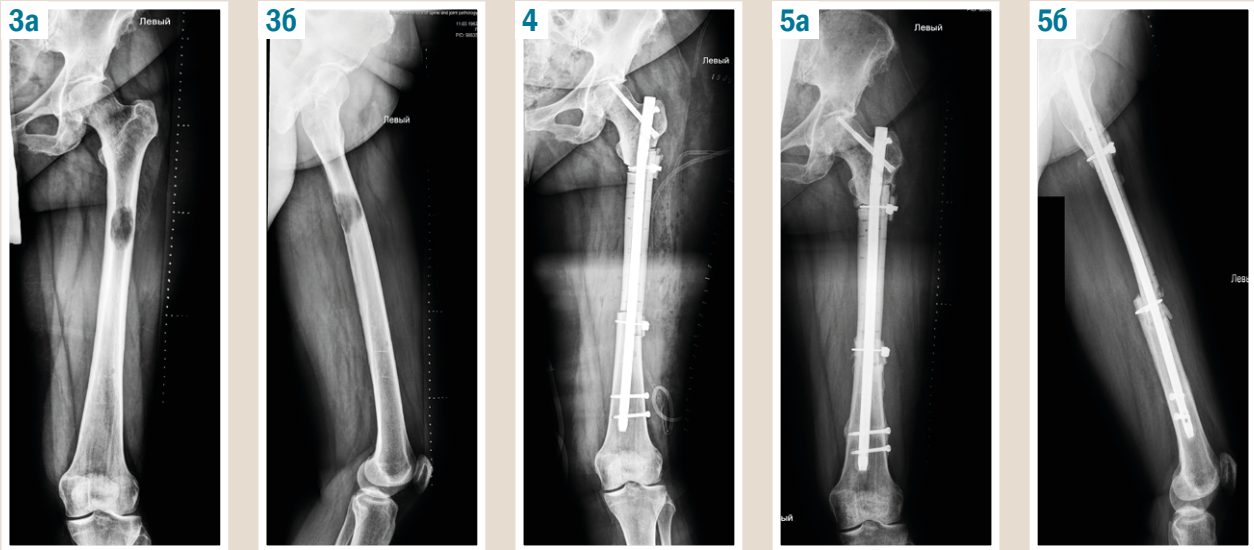
У пацієнтів з остеосаркомою (n = 7) функціональні результати становили 21,6 ± 2,8 бала (19–27).

Ускладнення органозберігального лікування з використанням біологічних типів реконструкції за E. Henderson et al. виявили у 58,8 % (n = 10) випадків. Зокрема, місцеві ускладнення ранового процесу (тип 1) виявили в 5,9 % випадків (n = 1) – проблема із загоєнням рани після реконструкції I типу в пацієнтки із недиференційованою плеоморфною саркомою, що зумовило необхідність неодноразових оперативних втручань.

До типу 2 належать ускладнення механічної природи, що пов'язані з порушенням консолідації зони контакту кістки реципієнта та алоімплантата. У групі дослідження цей тип ускладнень виявили як атрофічне незрощення у 4 випадках (23,5 %) після реконструкції III типу.

Тип 3 – структурні порушення цілісності металофіксаторів та алоімплантатів. Ускладнення цього типу діагностували у 2 хворих (11,8 %), в яких визначили переломи металічних пластин після виявлення ознак незрощення алоімплантата й кістки реципієнта. Для усунення цього ускладнення здійснили ревізійні оперативні втручання.

В 1 випадку (5,9 %) виявили інфекційні ускладнення (тип 4). Цьому пацієнтові призначали неодноразові лікувальні заходи та хірургічні втручання, спрямовані на ліквідацію запального процесу.



**Рис. 3.** Рентгенограма лівого стегна пацієнтки К., 58 р. – метастатичне ураження діафізу лівої стегнової кістки.

**Рис. 4.** Рентгенограма лівого стегна пацієнтки К., 58 р. після оперативного втручання – заміщення післярезекційного дефекту діафізу стегнової кістки сегментарним алоімплантатом з фіксацією інтрамедулярним блоківним стрижнем.

**Рис. 5.** Рентгенограми лівого стегна пацієнтки К., 58 р. через 1 рік після оперативного втручання – консолидація зон з'єднання алоімплантата та кістки реципієнта.

Місцевий рецидив пухлини (тип 5 ускладнень біологічної реконструкції) діагностували найчастіше – 6 (35,3 %) випадків.

За період онкологічного моніторингу 9 (52,9 %) пацієнтів були під спостереженням без проявів захворювання, 3 (17,6 %) хворих мали ознаки продовження захворювання (локальний рецидив та/або віддалені метастази). Від онкологічних проявів захворювання або його ускладнень померли 5 (29,4 %) пацієнтів.

Наводимо клінічний приклад застосування першої методики заміщення післярезекційного дефекту довгої кістки із застосуванням сегментарного кісткового алоімплантата.

Пацієнтка К., 58 р., надійшла у клініку зі скаргами на біль у діафізарній частині лівої стегнової кістки. З анамнезу відомо, що в пацієнтки діагностовано рак щитоподібної залози (близько 1 року), отримувала комплексне (хірургічне та поліхіміотерапевтичне) лікування. В результаті комплексного обстеження встановили діагноз: метастатичне ураження діафізу лівої стегнової кістки, рак щитоподібної залози T2N0M1 (in oss) IV ст.

Враховуючи наявність солітарного вогнища метастазу (рис. 3), ухвалили рішення виконати радикальне оперативне втручання: видалення пухлини en bloc, широку, сегментарну резекцію, заміщення післярезекційного дефекту діафізу лівої стегнової кістки сегментарним кістковим алоімплантатом із фіксацією інтрамедулярним блоківним стрижнем. Здійснили оперативне втручання I типу (рис. 4).

Післяопераційний період минув без ускладнень. Пацієнтка почала навантажувати прооперовану нижню кінцівку з перших днів після операції, користуючись ходунками. Через 1 місяць хвора ходила без додаткової опори. Через 1 рік після операції на рентгенограмах лівого стегна виявили ознаки консолидації в зонах кон-

такту алоімплантата та кістки реципієнта (рис. 5). Ознаки продовження пухлинного процесу не виявили.

## Обговорення

Уперше сегментарні алоімплантати застосували на початку ХХ століття (у 1945 році професор М. І. Новаченко в ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України» вперше успішно виконав операцію з алопластичного заміщення післярезекційного дефекту стегна з приводу остеогенної саркоми). Методика алокомпозитного ендопротезування (поєднання сегментарної алопластики й ендопротезів) започаткована в 1980 рр. За останні десятиріччя ця методика заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток набула чимало змін та удосконалень [7]. Основні фактори, що впливають на успіх застосування сегментарних великих алоімплантів, – ступінь диференціювання пухлини, призначення поліхіміотерапії або променевої терапії, супутні захворювання пацієнта, довжина резекції кістки, тривалість оперативного втручання, методика фіксації алоімплантата, вік пацієнта, якість алоімплантата (вік і наявність захворювань у донора, метод стерилізації та обробки алоімплантата) [8–10].

Одна з головних умов досягнення зрощення між кісткою реципієнта й алотрансплантатом – стабільна фіксація в зоні їхнього контакту. Нині здійснюють фіксацію металоконструкцій (ендопротезів) з алотрансплантатом на кістковому цементі, в кістці реципієнта можуть бути різні варіанти фіксації – цементна та безцементна. Виконуючи тотальну цементну фіксацію алотрансплантата й кістки реципієнта, важливо не цементувати зону їхнього контакту. Мс. Goveran et al. запропонували використовувати безцементну фіксацію ніжки ендопротеза для збільшення шансів зрощення алотрансплантата і кістки

реципієнта [7]. Але повністю безцементну фіксацію під час алокомполітного ендопротезування майже не виконують, у фаховій літературі є лише поодинокі згадки без оцінювання результатів лікування [11]. У нашому дослідженні не застосовували кістковий цемент під час операцій, що виконані за всіма методиками. За результатами аналізу клінічних даних, не виявили нестабільність інтрамедулярних металевих конструкцій.

Для досягнення стабільної фіксації між алотрансплантатом і кісткою реципієнта удосконалили різні види остеотомій, вивчали їхні особливості [12]. Найчастіше виконують поперечну остеотомію, коли важливим є точне співвідношення діаметрів алотрансплантата й кістки реципієнта. Але після такої операції визначають вищий ризик незрощення, ніж після остеотомій інших видів. Для збільшення площі контакту між алотрансплантатом і кісткою реципієнта розробили скісну, сигмовидну, «ковзну» та східцеподібну остеотомії. За результатами нашого дослідження, в разі виконання східцеподібної остеотомії ознак лізису, нестабільності не було, а відсутність зрощення та ремоделювання кісткової тканини спостерігали в пацієнтів, яким призначали поліхімієтерапію та застосовували алоімпланти, що оброблені за допомогою γ-випромінювання.

Для фіксації алоімпланти в кістці реципієнта використовують пластини, інтрамедулярні блоківні стрижні, ніжки ендопротезів (короткі, довгі та в поєднанні з накісними пластинами) [13]. Інтрамедулярна блоківна фіксація алоімпланти має низку переваг над фіксацією пластинами. Так, вона передбачає ротаційну рухомість, особливо в поєднанні зі східцеподібною остеотомією. Доведено також, що в разі застосування інтрамедулярних стрижнів порівняно з накісними пластинами спостерігають найбільш рівномірне напруження у системі «імпланти – кістка», немає зон пікових напружень [14]. Усе це зменшує ризик переломів кісток і металевих конструкцій.

У разі застосування алокомполітного ендопротезування у фаховій літературі найчастіше описують такі ускладнення: нестабільність ніжки ендопротеза, лізис у вертлюговій зоні кісткового алоімпланти тощо [15,16]. В нашому дослідженні запропонували та застосували ендопротез для алокомполітного ендопротезування проксимального відділу стегна, що передбачає безцементну фіксацію, щільне прилягання ніжки ендопротеза до інтрамедулярного каналу й алоімпланти, й кістки реципієнта; вертлюгова зона виконана як ендопротез з місцями для реінсерції м'язів, а сегментарний алоімпланти заміщує тільки діафізарну частину кістки [17]. Отже, так запобігли розвитку післяопераційних ускладнень.

Здійснення додаткової кісткової аутопластики під час первинних оперативних втручань дає змогу поліпшити репаративний остеогенез у ділянці з'єднання алоімпланти і кістки реципієнта.

## Висновки

1. Алопластичне заміщення великих післярезекційних дефектів довгих кісток у пацієнтів із кістковими пухлинами – поширена біорекоконструктивна методика хірургічного лікування. Її постійно удосконалюють, втім

вона потребує глибокого вивчення остеорепаративних процесів під впливом різних факторів.

2. Цей вид оперативних втручань треба застосовувати за чіткими показаннями для досягнення максимально хороших результатів. Використання розроблених методик, що наведені у роботі, дасть змогу зменшити ризики виникнення ускладнень, що пов'язані з кістковою алопластикою.

3. Біологічне відновлення втраченої кісткової тканини та максимально швидке відновлення функції ураженої кінцівки внаслідок застосування металевих конструкцій дає підстави рекомендувати впровадження цієї методики в лікування онкологічних хворих.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується продовження роботи над розробленням методик алопластичного заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток у пацієнтів зі злюкаєними пухлинами.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Розробити методики біорекоконструкції дефектів довгих кісток та суглобів при хірургічному лікуванні хворих з кістковими пухлинами», № держреєстрації 0118U003215.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 18.02.2022

Прийнято до друку / Accepted: 21.02.2022

## Відомості про авторів:

Головіна Я. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу кісткової онкології, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-1605-9109](https://orcid.org/0000-0002-1605-9109)

Малик Р. В., канд. мед. наук, асистент каф. травматології та ортопедії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9070-4834](https://orcid.org/0000-0001-9070-4834)

Вирва О. Є., д-р мед. наук, професор, зав. відділу кісткової онкології, головний лікар, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0003-0597-4472](https://orcid.org/0000-0003-0597-4472)

## Information about authors:

Holovina Ya. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Bone Tumor Department, SI "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Malyk R. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Vyrva O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Physician, Head of the Department of Bone Tumor, SI "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

## Список літератури



- [1] Megaprosthesis Versus Allograft Prosthesis Composite for the Management of Massive Skeletal Defects: A Meta-Analysis of Comparative Studies / D. Gautam et al. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2021. Vol. 14. Issue 3. P. 255-270. <https://doi.org/10.1007/s12178-021-09707-6>

- [2] Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: functional assessment by gait analysis in 20 patients / M. G. Benedetti, E. Bonatti, C. Malfitano, D. Donati. *Acta Orthopaedica*. 2013. Vol. 84. Issue 2. P. 218-223. <https://doi.org/10.3109/17453674.2013.773119>
- [3] Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery / P. Baldwin et al. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2019. Vol. 33. Issue 4. P. 203-213. <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000001420>
- [4] Limb salvage reconstruction: Radiologic features of common reconstructive techniques and their complications / J. R. Perez et al. *Journal of Orthopaedics*. 2020. Vol. 21. P. 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.03.043>
- [5] Evaluation of Clinical Results and Complications of Structural Allograft Reconstruction after Bone Tumor Surgery / M. Gharedaghi et al. *The Archives of Bone and Joint Surgery*. 2016. Vol. 4. Issue 3. P. 236-242.
- [6] Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system including biological and expandable reconstructions / E. R. Henderson et al. *The Bone & Joint Journal*. 2014. Vol. 96-B. Issue 11. P. 1436-1440. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B11.34747>
- [7] Evaluation of the allograft-prosthesis composite technique for proximal femoral reconstruction after resection of a primary bone tumour / B. M. McGoveran et al. *Canadian Journal of Surgery*. 1999. Vol. 42. Issue 1. P. 37-45.
- [8] A retrospective review of revision proximal humeral allograft-prosthetic composite procedures: an analysis of proximal humeral bone stock restoration / T. Reif et al. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2020. Vol. 29. Issue 7. P. 1353-1358. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2019.10.029>
- [9] Results of 32 Allograft-prosthesis Composite Reconstructions of the Proximal Femur / D. J. Biau et al. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2009. Vol. 468. Issue 3. P. 834-845. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1132-z>
- [10] Mankin H. J., Hornicek F. J., Raskin K. A. Infection in Massive Bone Allografts. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005. Vol. 432. P. 210-216. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000150371.77314.52>
- [11] Uncemented allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal femur / L. Min et al. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2014. Vol. 48. Issue 3. P. 289-295. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.132521>
- [12] Cascio B. M., Thomas K. A., Wilson S. C. A Mechanical Comparison and Review of Transverse, Step-Cut, and Sigmoid Osteotomies. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2003. Vol. 411. P. 296-304. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000069895.31220.e8>
- [13] Proximal Femur Allograft-prosthesis with Compression Plates and a Short Stem / D. L. Muscolo, G. L. Farfalli, L. A. Aponte-Tinao, M. A. Ayerza. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2009. Vol. 468. Issue 1. P. 224-230. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0903-x>
- [14] Miller B. J., Virkus W. W. Intercalary Allograft Reconstructions Using a Compressible Intramedullary Nail: A Preliminary Report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010. Vol. 468. Issue 9. P. 2507-2513. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1260-5>
- [15] Do Massive Allograft Reconstructions for Tumors of the Femur and Tibia Survive 10 or More Years after Implantation? / L. A. Aponte-Tinao, M. A. Ayerza, J. I. Albergo, G. L. Farfalli. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2020. Vol. 478. Issue 3. P. 517-524. <https://doi.org/10.1097/corr.0000000000000806>
- [16] Factors Affecting Nonunion of the Allograft-Host Junction / F. J. Hornicek et al. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001. Vol. 382. P. 87-98. <https://doi.org/10.1097/00003086-2001101000-00014>
- [17] Удосконалення методики алкомполітного ендопротезування / О. С. Вирва, Я. О. Головіна, П. В. Малик, О. О. Головіна. *Клінічна онкологія*. 2021. Т. 11. № 1. С. 1-9. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466x.41-1.27933>
- ini, J. (2020). Limb salvage reconstruction: Radiologic features of common reconstructive techniques and their complications. *Journal of Orthopaedics*, 21, 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.03.043>
- [5] Gharedaghi, M., Peivandi, M. T., Mazloomi, M., Shoorin, H. R., Hasani, M., Seyf, P., & Khazaei, F. (2016). Evaluation of Clinical Results and Complications of Structural Allograft Reconstruction after Bone Tumor Surgery. *The Archives of Bone and Joint Surgery*, 4(3), 236-242.
- [6] Henderson, E. R., O'Connor, M. I., Ruggieri, P., Windhager, R., Funovics, P. T., Gibbons, C. L., Guo, W., Hornicek, F. J., Temple, H. T., & Letson, G. D. (2014). Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system including biological and expandable reconstructions. *The Bone & Joint Journal*, 96-B(11), 1436-1440. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B11.34747>
- [7] McGoveran, B. M., Davis, A. M., Gross, A. E., & Bell, R. S. (1999). Evaluation of the allograft-prosthesis composite technique for proximal femoral reconstruction after resection of a primary bone tumour. *Canadian Journal of Surgery*, 42(1), 37-45.
- [8] Reif, T., Schoch, B., Spiguel, A., Elhassan, B., Wright, T., Sanchez-Sotelo, J., & Wilke, B. K. (2020). A retrospective review of revision proximal humeral allograft-prosthetic composite procedures: an analysis of proximal humeral bone stock restoration. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 29(7), 1353-1358. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2019.10.029>
- [9] Biau, D. J., Larousserie, F., Thévenin, F., Piperno-Neumann, S., & Anract, P. (2010). Results of 32 Allograft-prosthesis Composite Reconstructions of the Proximal Femur. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(3), 834-845. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1132-z>
- [10] Mankin, H. J., Hornicek, F. J., & Raskin, K. A. (2005). Infection in Massive Bone Allografts. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 432, 210-216. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000150371.77314.52>
- [11] Min, L., Peng, J., Duan, H., Zhang, W., Zhou, Y., & Tu, C. (2014). Uncemented allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal femur. *Indian Journal of Orthopaedics*, 48(3), 289-295. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.132521>
- [12] Cascio, B. M., Thomas, K. A., & Wilson, S. C. (2003). A Mechanical Comparison and Review of Transverse, Step-Cut, and Sigmoid Osteotomies. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 411, 296-304. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000069895.31220.e8>
- [13] Muscolo, D. L., Farfalli, G. L., Aponte-Tinao, L. A., & Ayerza, M. A. (2009). Proximal Femur Allograft-prosthesis with Compression Plates and a Short Stem. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(1), 224-230. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0903-x>
- [14] Miller, B. J., & Virkus, W. W. (2010). Intercalary Allograft Reconstructions Using a Compressible Intramedullary Nail: A Preliminary Report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(9), 2507-2513. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1260-5>
- [15] Aponte-Tinao, L. A., Ayerza, M. A., Albergo, J. I., & Farfalli, G. L. (2020). Do Massive Allograft Reconstructions for Tumors of the Femur and Tibia Survive 10 or More Years after Implantation? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 478(3), 517-524. <https://doi.org/10.1097/corr.0000000000000806>
- [16] Hornicek, F. J., Gebhardt, M. C., Tomford, W. W., Sorger, J. I., Zavatta, M., Menzner, J. P., & Mankin, H. J. (2001). Factors Affecting Nonunion of the Allograft-Host Junction. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 382, 87-98. <https://doi.org/10.1097/00003086-2001101000-00014>
- [17] Vyrvva, O. Ye., Golovina, Ya. O., Malyk, R. V., & Golovina, O. O. (2021). Udoskonalennia metodyky alokompozitnoho endoprotezuвання [Improvement of allograft-prosthetic composite reconstruction]. *Klinichna onkolohiia*, 11(1), 1-9. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466x.41-1.27933> [in Ukrainian].

## References

- [1] Gautam, D., Arora, N., Gupta, S., George, J., & Malhotra, R. (2021). Megaprosthesis Versus Allograft Prosthesis Composite for the Management of Massive Skeletal Defects: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 14(3), 255-270. <https://doi.org/10.1007/s12178-021-09707-6>
- [2] Benedetti, M. G., Bonatti, E., Malfitano, C., & Donati, D. (2013). Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: functional assessment by gait analysis in 20 patients. *Acta Orthopaedica*, 84(2), 218-223. <https://doi.org/10.3109/17453674.2013.773119>
- [3] Baldwin, P., Li, D. J., Auston, D. A., Mir, H. S., Yoon, R. S., & Koval, K. J. (2019). Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 33(4), 203-213. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001420>
- [4] Perez, J. R., Jose, J., Mohile, N. V., Boden, A. L., Greif, D. N., Barrera, C. M., Conway, S., Subhawong, T., Ugarte, A., & Pretell-Mazz-

# Вплив дозованої ендотрабекулоектомії з непроникною глибокою склеректомією на рівень внутрішньоочного тиску та показники відтоку вологи передньої камери

О. В. Левицька  \*B,C,D, І. Я. Новицький  A,E,F

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

## Ключові слова:

дозована ендотрабекулоектомія, непроникна глибока склеректомія, внутрішньоочний тиск, місцеві гіпотензивні препарати.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 328-331

\*E-mail: olevit91@gmail.com

## Key words:

dosed endotrabelectomy, non-penetrating deep sclerectomy, intraocular pressure, antihypertensive drugs.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 328-331

**Мета роботи** – вивчити вплив дозованої ендотрабекулоектомії в комбінації з непроникною глибокою склеректомією на рівень внутрішньоочного тиску та показники відтоку вологи передньої камери.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 12 пацієнтів (12 очей), котрим виконали оперативне втручання – дозовану ендотрабекулоектомію з доступом ab interno в комбінації з непроникною глибокою склеректомією. Всім пацієнтам здійснили гоніоскопію, під час якої в усіх обстежених виявили помірну або виражену пігментацію трабекули. Термін спостереження становив 12 місяців. Внутрішньоочний тиск (ВОТ) вимірювали за методом Маклакова до операції, на 7 день, у термін 1, 3, 6 і 12 місяців після оперативного втручання. Тонографію виконали за спрощеним методом Нестерова в ці самі строки. Встановили коефіцієнт легкості відтоку (КЛВ) та коефіцієнт Беккера (КБ). Також визначили кількість гіпотензивних препаратів, що застосовували пацієнти під час періоду спостереження, комбіновані препарати при цьому рахували як два – згідно з кількістю діючих речовин.

**Результати.** У результаті порівняння показників ВОТ виявили, що різниця між доопераційним і післяопераційним тиском вірогідна до 12 місяця включно. ВОТ на 6 місяць після операції знизився на 8,67 мм рт. ст., на 12 місяць – на 7,83 мм рт. ст. Коефіцієнт легкості відтоку вірогідно підвищився від  $0,14 \pm 0,06$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв до  $0,32 \pm 0,03$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв ( $p < 0,05$ ). Також вірогідно зменшився коефіцієнт Беккера від  $157,80 \pm 8,04$  до  $42,2 \pm 3,6$  ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Дозована ендотрабекулоектомія в комбінації з непроникною глибокою склеректомією має вірогідний гіпотензивний ефект, а також демонструє підвищення КЛВ та зниження КБ у післяопераційному періоді в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою протягом 12 місяців спостереження.

## The hypotensive effect of dosed endotrabelectomy in combination with non-penetrating deep sclerectomy in patients with primary open-angle glaucoma

O. V. Levytska, I. Ya. Novytskyi

**Aim.** To analyze the effect of dosed endotrabelectomy in combination with non-penetrating deep sclerectomy on the level of intraocular pressure (IOP) and aqueous humor outflow from the anterior chamber.

**Materials and methods.** The study involved 12 patients (12 eyes) who underwent dosed endotrabelectomy with ab interno approach in combination with non-penetrating deep sclerectomy surgery. All the patients had moderate or severe trabecular pigmentation by gonioscopy. The follow-up period was 12 months. Measurement of IOP was performed according to Maklakov before and after surgery (on the 7<sup>th</sup> day, 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> month). Tonography was performed according to Nesterov (using the simplified method) at the same time periods. The outflow facility coefficient and Becker's coefficient were determined. The number of local antihypertensive agents used within that period was also observed. A combined drug was counted as two – according to the number of active substances.

**Results.** The difference between preoperative and postoperative IOP was found to be significant up to and including the 12th month. IOP at the 6th month after surgery was 8.67 mm Hg lower and at the 12th month – 7.83 mm Hg lower. The outflow facility coefficient was significantly increased from  $0.14 \pm 0.06$  mm<sup>3</sup>/mm Hg/min up to  $0.32 \pm 0.03$  mm<sup>3</sup>/mm Hg/min ( $P < 0.05$ ). Becker's coefficient was significantly decreased from  $157.80 \pm 8.04$  to  $42.2 \pm 3.6$  ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Dosed endotrabelectomy in combination with non-penetrating deep sclerectomy has shown the significant hypotensive effect, as well as the increase in outflow facility coefficient and the decrease in Becker's coefficient during the postoperative period among patients with primary open-angle glaucoma within the 12-month follow-up.

Глаукома – група оптиконейропатій, що прогресують і супроводжуються характерними змінами диска зорового нерва, втратою шару гангліонарних клітин сітківки та дефектами поля зору. Серед великого сімейства глауком первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є найпоширенішим типом, складним і гетерогенним захворюванням з екологічними та генетичними факторами, що зумовлюють його патогенез [1].

Лікування глаукоми спрямоване на те, щоб уповільнити прогресування глаукомної оптиконейропатії, зупинити втрату шару волокон зорового нерва та стабілізувати прогресування дефектів поля зору. Для цього необхідно досягти зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ), тому призначають гіпотензивні очні краплі, лазерне або хірургічне лікування [2]. Хірургічний підхід здебільшого доцільний в разі неефективності медика-



ментозного та/або лазерного лікування, коли цільовий рівень ВОТ не досягнутий, а глаукомні дефекти поля зору прогресують.

Операції фільтрувального типу добре відомі завдяки ефективності, але й призводять до низки ускладнень. Це стимулює розвиток малоінвазивної хірургії, адже необхідне розроблення нових хірургічних підходів, котрі поєднували б високу гіпотензивну ефективність операцій фільтрувального типу та малу кількість післяопераційних ускладнень.

## Мета роботи

Вивчити вплив дозованої ендотрабекулоектомії в комбінації з непроникною глибокою склеректомією на рівень внутрішньоочного тиску та показники відтоку вологи передньої камери.

## Матеріали і методи дослідження

Усі пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях, обстежені та прооперовані на клінічних базах кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: у відділенні мікрохірургії ока КНП «8 міська клінічна лікарня м. Львова» та в медичному центрі «Окулюс». Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на обстеження та оперативне втручання.

У дослідження залучали пацієнтів зі встановленою первинною відкритокутовою глаукомою з ВОТ  $\geq 24$  мм рт. ст. за Маклаковим при інстиляції 3 і більше видів гіпотензивних препаратів.

Критерії виключення – наявність компенсованої первинної відкритокутової глаукоми, діагностована вторинна, хронічна закритокутова глаукома; інші патології органа зору, крім катаракти; наявність інших загальних захворювань, крім артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця.

Під спостереженням перебували 12 пацієнтів (12 очей) із первинною відкритокутовою глаукомою, яким здійснили комбіновану операцію – дозовану ендотрабекулоектомію (ДЕТЕ) та непроникну глибоку склеректомію (НГС). Усім пацієнтам виконали гоніоскопію, під час якої оцінювали ширину кута передньої камери та ступінь пігментації трабекули. Термін спостереження становив 12 місяців.

ВОТ вимірювали за методом Маклакова до операції, на 7 день, у термін 1, 3, 6 і 12 місяців після оперативного втручання. Тonoграфію виконали за спрощеним методом Нестерова в ці самі строки. Встановили коефіцієнт легкості відтоку (КЛВ) та коефіцієнт Бекера (КБ). Також визначили кількість гіпотензивних препаратів, що застосовували пацієнти під час періоду спостереження, комбіновані препарати при цьому рахували як два – згідно з кількістю діючих речовин.

**Техніка операції.** Епібульбарна анестезія Sol. Alcaini 0,5 %, парабульбарно Sol. Lidocaini 2 % – 2,0. Фіксаційний шов на рогівку 8/0. Розтин кон'юнктиви від лімба завдовжки 6 мм. Термокоагуляція епісклеральних судин. Склера в межах трапеції  $5 \times 4$  мм розшарована на  $1/3$  глибини основою до лімба. Субсклерально виконали глибоку склеректомію на  $1/3$  її товщини в вигляді три-

кутника  $4 \times 5$  мм основою до прозорої частини рогівки, до краю десцеметової оболонки, що захоплює зовнішню стінку шлемового каналу. Пінцетом усунули юкстаканалікулярну частину трабекули. На склеру наклали 4 вузликові шви нейлон 10/0, які натягують склеральний клапот. 2 вузликові шви – на кон'юнктиву. Після цього виконали парацентез передньої камери 1,2 мм на 3 і 10; введення в передню камеру 1 % розчину лідокаїну, заповнення передньої камери двома видами воскоеластиків; встановлення гоніолінзи; видалення трабекули за допомогою цангового пінцета у двох квадрантах, сумарно майже  $120^\circ$ . Воскоеластик вимивали аспіраційно-іригаційною системою. Гідроадаптація парацентезів. Накладена асептична пов'язка.

Для статистичного аналізу даних використали непараметричні статистичні критерії: Т Вілкоксона та U Манна–Вітні. Застосували пакет програми Statistica.

## Результати

За даними гоніоскопії, в 4 пацієнтів (4 ока) виявлена помірна, у 8 (8 очей) – виражена пігментація трабекули.

До операції ВОТ становив  $25,75 \pm 1,29$  мм рт. ст., надалі знизився до  $16,50 \pm 1,68$  мм рт. ст. (7 днів),  $17,75 \pm 1,48$  мм рт. ст. (1 місяць),  $17,42 \pm 0,90$  мм рт. ст. (3 місяці),  $17,08 \pm 0,79$  мм рт. ст. (6 місяців) і  $17,92 \pm 0,67$  мм рт. ст. (12 місяців). Динаміка ВОТ до та після операції наведена в таблиці 1.

Порівнюючи показники ВОТ, встановили: різниця між доопераційним і післяопераційним тиском вірогідна до 12 місяця включно. ВОТ на 6 місяць після операції знизився на  $8,67$  мм рт. ст., на 12 місяць – на  $7,83$  мм рт. ст.

До операції 4 пацієнтів із 12 інстальювали 4 види місцевих гіпотензивних препаратів, 8 хворих – 3 види препаратів. Через 12 місяців після операції 5 осіб застосовували 1 препарат, 2 пацієнти – 2 гіпотензивні препарати, 5 хворих не отримували додаткової гіпотензивної терапії.

Коефіцієнт легкості відтоку до операції становив у середньому  $0,14 \pm 0,06$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв (табл. 2). Після операції КЛВ дорівнював  $0,37 \pm 0,08$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв (7 днів),  $0,38 \pm 0,04$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв (1 місяць),  $0,37 \pm 0,01$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв (3 місяці),  $0,35 \pm 0,07$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв (6 місяців) і  $0,32 \pm 0,03$  мм<sup>3</sup>/мм рт. ст./хв (12 місяців).

Коефіцієнт Беккера до операції становив у середньому  $157,8 \pm 8,04$ , а після операції –  $35,9 \pm 4,8$  (7 днів),  $36,1 \pm 3,4$  (1 місяць),  $38,6 \pm 1,9$  (3 місяці),  $41,4 \pm 5,7$  (6 місяців) і  $42,2 \pm 3,6$  (12 місяців) (табл. 2).

Різниця коефіцієнта легкості відтоку та коефіцієнта Бекера до та після оперативного втручання вірогідна –  $p < 0,05$ .

Результати свідчать про ефективність комбінованого оперативного втручання, що поєднує видалення трабекули через кут передньої камери (ab interno) та видалення внутрішньої стінки шлемового каналу (ab externo) в пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою.

З-поміж ускладнень у ранньому післяопераційному періоді визначили гіфему – у 3 пацієнтів. Ми не виявляли ускладнення, що супроводжують операції фільтрувального типу (циліохоріоїдальне відшарування, увеїт, порушення кровообігу в судинах сітківки та зорового

**Таблиця 1.** Динаміка внутрішньоочного тиску до та після операції

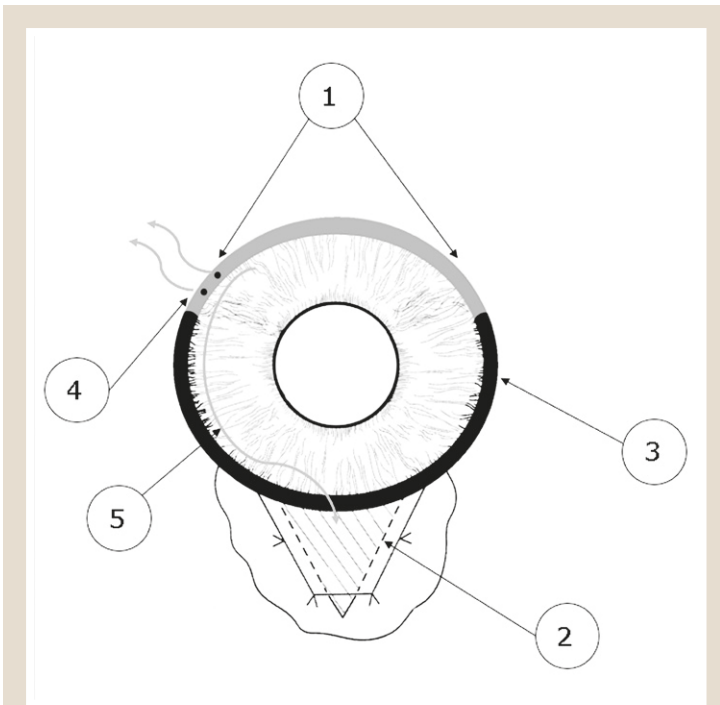
Показник, одиниці вимірювання	До операції	Після операції				
		7 день	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців
ВОТ, мм рт. ст.	25,75 ± 1,29	16,50 ± 1,68*	17,75 ± 1,48*	17,42 ± 0,90*	17,08 ± 0,79*	17,92 ± 0,67*

\*:  $p < 0,05$  – вірогідність різниці показників до та після лікування.

**Таблиця 2.** Динаміка коефіцієнта легкості відтоку та коефіцієнта Бекера до та після операції

Показник, одиниці вимірювання	До операції	Після операції				
		7 день	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців
КЛВ, мм <sup>3</sup> /мм рт. ст./хв	0,14 ± 0,06	0,37 ± 0,08*	0,38 ± 0,04*	0,37 ± 0,01*	0,35 ± 0,07*	0,32 ± 0,03*
КБ	157,80 ± 8,04	35,90 ± 4,80*	36,10 ± 3,40*	38,60 ± 1,90*	41,40 ± 5,70*	42,20 ± 3,60*

\*:  $p < 0,05$  – вірогідність різниці показників до та після операції.



**Рис. 1.** Умовна схема відтоку водянистої вологи після комбінованого оперативного втручання – дозованої ендотрабекулоектомії ab interno та непроникної глибокої склеректомії: **1** – ділянка видаленої трабекули; **2** – ділянка глибокої склеректомії; **3** – трабекула; **4** – напрям відтоку водянистої вологи через ділянку видаленої трабекули; **5** – напрям відтоку водянистої вологи через ділянку глибокої склеректомії.

нерва), і це безумовна перевага малоінвазивних операцій. Прозорість оптичних середовищ в усіх пацієнтів дала змогу оглянути очне дно, зокрема й периферію, та впевнитися, що названі ускладнення не виникли.

## Обговорення

Головна перевага глибокої непроникної склеректомії – те, що вона істотно зменшує ризик гіпотонії, котра доволі часто виникає під час та після трабекулоектомії ab externo. Глибока склеректомія спрямовує фільтрацію водянистої вологи через тонку трабекуло-десцеметову мембрану у внутрішньосклеральний резервуар. Ця антиглаукомна операція призначена для зниження частоти ускладнень, що виникають після трабекулоектомії та є наслідками ранньої післяопераційної гіпотонії [3]. Дослідження, яке здійснили, передбачало посилення

гіпотензивного ефекту непроникної глибокої склеректомії шляхом виконання трабекулоектомії з доступом ab interno. Це дало змогу уникнути різких перепадів ВОТ під час і після оперативного втручання, а отже мінімізувало кількість ускладнень.

У роботі V. Kozobolis et al. [4] оцінювали ефективність глибокої склеректомії та трабекулоектомії з доступом ab externo. Дослідження здійснили в відділенні офтальмології Університетської клініки Александруполіса (Греція) на 29 очах 29 пацієнтів. За результатами цих авторів, середнє зниження внутрішньоочного тиску наприкінці 3-річного терміну спостереження становило 11,24 мм рт. ст. (57,88 %), а в нашому дослідженні – 7,83 мм рт. ст. (30,41 %). Незважаючи на менший гіпотензивний ефект, котрий досягнуто у наших пацієнтів, у кожного прооперованого хворого не діагностували ускладнення, що здебільшого супроводжують оперативні втручання фістулізуючого типу; це ми вважаємо безсумнівною перевагою. Також ми досягли майже тієї самої кількості гіпотензивних препаратів, що призначали грецькі колеги в післяопераційному періоді. Ця кількість доволі невелика, отже за потреби гіпотензивний ефект можна посилити додатковою медикаментозною терапією.

У дослідженні T. Sato et al. [5] порівнювали ефективність шовної трабекулотомії на 360° у комбінації з глибокою непроникною склеректомією та шовної трабекулотомії на 120° у комбінації з глибокою непроникною склеректомією. Автори виявили, що обидві групи пацієнтів мали істотне зниження внутрішньоочного тиску порівняно з показниками до операції, але в групі, де здійснена трабекулотомія на 360°, на 3, 6, 9 і 15 місяці після операції ВОТ суттєво нижчий. Під час нашого дослідження виконували трабекулоектомію на 120°.

Продовжуючи дослідження, T. Sato et al. оцінили ефективність шовної трабекулотомії на 360° із доступом ab interno. Згідно з їхніми результатами, на 6 місяців після оперативного втручання ВОТ знизився на 5,6 мм рт. ст. (28,87 %) [6]. Результати, встановлені в нашій роботі, зіставні – зниження ВОТ на 33,67 % від вихідного на 6 місяців спостереження.

Відомості фахової літератури підтверджують перспективність наступних досліджень з виконанням трабекулоектомії на 360° для вивчення посилення та тривалості гіпотензивного ефекту порівняно з трабекулоектомією на 120°. Також важливим завданням буде порівняти кількість ускладнень, що виникають у післяопераційному періоді, для оцінювання співвідношення користь/ризик модифікованого оперативного втручання.

Запропонована комбінована антиглаукомна операція не супроводжувалась ускладненнями, що характерні для операцій фільтрувального типу. Це свідчить не тільки про її ефективність, але й безпечність.

Умовна схема відтоку вологи передньої камери після комбінованої операції ДЕТЕ + НГС наведена на рис. 1.

## Висновки

1. Дозована ендотрабекулоектомія в комбінації з непроникною глибокою склеректомією має вірогідний гіпотензивний ефект у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою протягом 12 місяців спостереження.

2. Гіпотензивний ефект запропонованої операції становить 30,41 % на 12 місяць після операції.

3. Виражений гіпотензивний ефект ДЕТЕ у комбінації з НГС робить її операцією вибору в разі високих показників ВОТ при застосуванні 3 і більше препаратів.

4. ДЕТЕ в комбінації з непроникною глибокою склеректомією сприяла збільшенню КЛВ і зниженню КБ у післяопераційному періоді.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.01.2022

## Відомості про авторів:

Левницька О. В., аспірант каф. офтальмології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1283-9172](https://orcid.org/0000-0003-1283-9172)

Новицький І. Я., д-р мед. наук, професор каф. офтальмології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6348-4781](https://orcid.org/0000-0002-6348-4781)

## Information about authors:

Levytska O. V., MD, Postgraduate student of the Department of Ophthalmology of FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Novytskyi I. Ya., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Ophthalmology of FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Primary open angle glaucoma genetics: The common variants and their clinical associations (Review) / A. Trivli et al. *Molecular Medicine Reports*. 2020. Vol. 22. Issue 2. P. 1103-1110. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11215>
- [2] Le glaucome primitif à angle ouvert / S. Bertaud, V. Aragno, C. Baudouin, A. Labbé. *La Revue de Médecine Interne*. 2019. Vol. 40. Issue 7. P. 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.001>
- [3] Roy S., Mermoud A. Deep Sclerectomy. *Developments in Ophthalmology*. 2012. Vol. 50. P. 29-36. <https://doi.org/10.1159/000334772>
- [4] Kozobolis V., Kalogianni E., Sideroudi H. Penetrating deep sclerectomy in primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*. 2020. Vol. 30. Issue 2. P. 264-268. <https://doi.org/10.1177/1120672119827768>
- [5] Sato T., Hirata A., Mizoguchi T. Outcomes of 360° suture trabeculotomy with deep sclerectomy combined with cataract surgery for primary open angle glaucoma and coexisting cataract. *Clinical Ophthalmology*. 2014. Vol. 8. P. 1301-1310. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S64264>

- [6] Sato T., Hirata A., Mizoguchi T. Prospective, noncomparative, nonrandomized case study of short-term outcomes of 360° suture trabeculotomy ab interno in patients with open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2014. Vol. 9. P. 63-68. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S75739>

## References

- [1] Trivli, A., Zervou, M. I., Goulielmos, G. N., Spandidos, D. A., & Detorakis, E. T. (2020). Primary open angle glaucoma genetics: The common variants and their clinical associations (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22(2), 1103-1110. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11215>
- [2] Bertaud, S., Aragno, V., Baudouin, C., & Labbé, A. (2019). Le glaucome primitif à angle ouvert. *La Revue de Médecine Interne*, 40(7), 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.001>
- [3] Roy, S., & Mermoud, A. (2012). Deep Sclerectomy. *Developments in Ophthalmology*, 50, 29-36. <https://doi.org/10.1159/000334772>
- [4] Kozobolis, V., Kalogianni, E., & Sideroudi, H. (2020). Penetrating deep sclerectomy in primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*, 30(2), 264-268. <https://doi.org/10.1177/1120672119827768>
- [5] Sato, T., Hirata, A., & Mizoguchi, T. (2014). Outcomes of 360° suture trabeculotomy with deep sclerectomy combined with cataract surgery for primary open angle glaucoma and coexisting cataract. *Clinical Ophthalmology*, 8, 1301-1310. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S64264>
- [6] Sato, T., Hirata, A., & Mizoguchi, T. (2015). Prospective, noncomparative, nonrandomized case study of short-term outcomes of 360° suture trabeculotomy ab interno in patients with open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology*, 9, 63-68. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S75739>

# Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар із діареєю

О. Г. Іванько  \*A,C,E,F, В. М. Білих  B,C,D

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

## Ключові слова:

діти, гостра діарея, кишкова інфекція, неінфекційна діарея, молочна кислота, коротколанцюгові жирні кислоти.

Запорізький  
медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 3(132).  
С. 332-337

\*E-mail:  
iog@ukr.net

**Мета роботи** – дослідити вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) у випорожненнях у дітей із гострою діареєю та встановити їхню роль у розвитку інфекційних або неінфекційних випадків захворювання.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 42 дитини віком 6–24 місяці з епізодом гострої бактеріальної, ротавірусної, симптоматичної та функціональної діареї, госпіталізованих до інфекційно-боксованого відділення дитячої лікарні. Контрольна група – 18 дітей без проявів кишкового захворювання, зіставних із пацієнтами основної групи за віком, статтю та характером випорожнень, що оцінили 4–6 балами за Бристольською шкалою. Здійснили комплексне клініко-лабораторне та мікробіологічне обстеження. У випорожненнях визначали фекальний кальпротектин методом ІФА, редукувальні субстанції (вуглеводи) за реакцією Бенедикта, молочну кислоту та КЛЖК методом ВЕРХ.

**Результати.** Виявлено, що вміст молочної кислоти у здорових дітей низький, часто наближався до слідових концентрацій. У дітей із діареєю молочну кислоту виявляли в усіх зразках, її вміст найбільший в обстежених із функціональною (неінфекційною) діареєю. Протилежні результати отримали щодо КЛЖК. У хворих на діарею виявили їхній дефіцит порівняно з контролем, найменше – у пацієнтів із функціональною діареєю. Припустили, що певну роль відіграють пошкодження кишкового мікробіому та гіпоксія кишкової стінки; це пояснює результати дослідження.

**Висновки.** Показники вмісту молочної кислоти та КЛЖК у випорожненнях дітей віком 6–24 місяців, які хворі на гостру діарею, можна використовувати в диференціальній діагностиці інфекційних або неінфекційних причин захворювання.

## Key words:

children, diarrhea, intestinal infection, non-infectious diarrhea, lactic acid, short-chain fatty acids.

Zaporozhye  
medical journal  
2022; 24 (3), 332-337

## Fecal concentrations of lactic acid and short-chain fatty acids in young children hospitalized in an infectious-diagnostic hospital with diarrhea

O. H. Ivanko, V. M. Bilykh

**The aim of the study** was to investigate the fecal levels of lactic acid and short-chain fatty acids (SCFAs) in children with acute diarrhea and to identify their role in the development of infectious or non-infectious diseases.

**Materials and methods.** The study included 42 children aged 6–24 months with an episode of acute bacterial, rotavirus, symptomatic or functional diarrhea hospitalized in the infectious biosafety unit of the Children's Hospital. The control group comprised 18 children without symptoms of intestinal disease, matched to the main group for age, sex and stool consistency scored according to the Bristol Stool Scale of 4–6. All the children underwent comprehensive clinical, laboratory, virological examinations and stool cultures. Additionally, fecal calprotectin, reducing substances, lactic acid and short-chain fatty acids were studied.

**Results.** It was found that the lactic acid levels were low in healthy children and often approached the trace concentrations. In children with diarrhea, lactic acid was detected in all fecal samples, and the highest its level was in children with functional (non-infectious) diarrhea. Opposite results were obtained in the study of SCFA. A deficit of SCFA was revealed in patients with diarrhea, but least of all in functional one, in comparison with the control group. The role of microbiome damage and intestinal wall hypoxia was suggested based on the results obtained.

**Conclusions.** The use of lactic acid and SCFA as coprological tests can be helpful in the differential diagnosis of infectious or non-infectious causes of diarrhea in children aged 6–24 months.

Гостра діарея – одна з частих причин звернень до лікарень дітей раннього віку. У переважної більшості хворих попередній діагноз на час госпіталізації – гостра кишкова інфекція (ГКІ) або гострий гастроентерит. Але під час госпіталізації стає зрозуміло, що певну частину хворих становлять діти, у яких немає достатніх підстав для встановлення діагнозу інфекційного захворювання.

Згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України [1], за 6-місячний період від кінця 2019 до початку 2020 року зареєстровано понад 60 000 випадків

гострих кишкових інфекцій. 3-поміж них ГКІ встановленої етіології: сальмонельоз, кампілобактеріоз, ерсиніоз, ентерококоз, шигельоз, черевний тиф, паратифи А, В, С, ротавірусний та аденовірусний ентерити – становили лише половину випадків (n = 31 359); діагноз ГКІ невстановленої етіології зафіксували у 29 257 пацієнтів. Можливо, такі дані пояснюються труднощами діагностики. Доведено: при виникненні спалахів ГКІ у дітей більш ніж 21 % випадків залишаються етіологічно невизначеними [2]. Але є й інша гіпотеза: серед гострих

діарей розрізняють ті, що спричинені порушеннями догляду та харчування дітей, алергічними реакціями, впливами медикаментозних призначень, іншою токсичною стимуляцією перистальтики кишківника (наприклад, так звані «парентеральні діареї» при мікробно-запальних позакишкових процесах). Інтенсивно досліджують зміни мікробіому, коли порушення кількісних і якісних характеристик мікробного складу кишківника суттєво впливає на стан ентеро- та колоноцитів, що можуть бути у стані дефіциту постачання коротколанцюгових жирних кислот мікробного походження, необхідних для функціонування. Ці фактори можуть призводити до гострого або персистуючого запалення стінки кишечника за типом gut low-grade inflammation [3]. На тлі запального процесу формується низка патологічних станів, що знижують якість життя дитини, порушують її фізичний і навіть психічний розвиток шляхом формування патологічних зв'язків із корою головного мозку (так звана «патологічна вісь кишечник – мозок» [4]. Посилення персорбції, тобто проникнення харчових молекул через стінку кишечника в системний кровотік, призводить до порушень стану толерантності до харчових молекул, формуються алергічні хвороби та навіть хронічні аутоімунні захворювання [5–7].

Функціональні гастроінтестинальні порушення в дітей належать до кола проблем педіатрії, що почали інтенсивно вивчати тільки останнім часом. Кілька редакцій (III, IV) Римських критеріїв гастроінтестинальних захворювань містять дефініції, що постійно оновлюються та навіть змінюються. МКХ-11, яку вже впроваджують у клінічну практику, містить класифікатор «функціональна діарея» як патологічний стан раннього дитячого віку, що відповідає критерію G5 Римських критеріїв IV. Але наголосимо на недостатній визначеності цього рубрикуатора – хвороба, яка «не має органічного підґрунтя». Існує думка, що функціональну діарею в дітей слід визначати лише як комплекс симптомів чи навіть один симптом і не вважати її захворюванням [8].

У цих дітей виявляють клініко-лабораторні ознаки запального процесу в кишківнику, як-от слиз у випорожненнях, лейкоцити в копрограмі та домішки крові, що часто потребує госпіталізації, але всі спроби знайти інфекційний, вірусний або паразитарний збудник успіху не мають. Саме тому виникає необхідність доповнення характеристики гострої діареї в дітей без ознак кишкової інфекції патологічним станом і навіть окремою хворобою з неспецифічним запаленням кишечника неінфекційного ґенезу, що позначати терміном «гостра неінфекційна діарея» з призначенням раціональної терапії та розумінням розвитку дітей надалі.

Нині істотно збільшилася кількість робіт, присвячених вивченню біологічно активних метаболітів кишкової флори – молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) у кишковому вмісті [9–13]. Порушення в системі утворення цих біологічно активних сполук можуть спричиняти розвиток діарейного синдрому в дітей внаслідок підвищення швидкості перистальтики та/або накопичення рідини в кишківнику. Основні КЛЖК у просвіті кишечника – оцтова, пропіонова та масляна кислоти [9, 10, 14].

Окремо вивчають молочну кислоту, зокрема уточнюють її значення в фізіології кишечника. Молочна кис-

лота – метаболіт молочнокислих бактерій *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, вміст яких у кишковому середовищі вирізняється істотною мінливістю. Дослідження молочної кислоти у випорожненнях утруднене ще й тим, що вона є продуктом споживання для інших бактерій, які переробляють її на КЛЖК [15].

Кожна із КЛЖК відіграє важливу роль у функціонуванні кишечника. Так, оцтова кислота (ОК), яка за вмістом превалює над іншими КЛЖК [16], бере участь у регуляції імунних процесів у лімфатичних утвореннях тонкого кишечника, а також його моторики [15–17]. Масляна кислота (МК) – головне джерело постачання енергії для епітелію товстого кишечника, відповідає за диференціювання та проліферацію колоноцитів [11, 16]. Пропіонова кислота (ПК) підтримує мікроциркуляцію крові в стінці кишечника, є субстратом глюко- та ліпонеогенезу, позитивно впливає на дезінтоксикаційну функцію печінки [10, 16].

Наступні дослідження КЛЖК і молочної кислоти у випорожненнях дітей поглиблюють знання щодо патофізіології функціонування кишечника, мають діагностичне та прогностичне значення. Це зумовило актуальність нашого дослідження.

## Мета роботи

Дослідити вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у випорожненнях у дітей із гострою діареєю та встановити їхню роль у розвитку інфекційних або неінфекційних випадків захворювання.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 дітей віком від 6 до 24 місяців, які від народження перебували на раціональному грудному вигодовуванні з вчасним введенням прикорму. В основну групу включили 42 дітей, госпіталізованих в інфекційно-боксоване діагностичне відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП (м. Запоріжжя; головний лікар – А. Г. Запороженко).

Критерії залучення дітей у групи дослідження – епізоди гострої діареї з істотним частішанням дефекацій тривалістю не менше ніж 48 годин і консистенцією фекалій 4–6 балів за Бристольською шкалою, що свідчило про збільшення рідини у випорожненнях та/або прискорення перистальтики. Усім госпіталізованим дітям протягом першої доби здійснили клінічні та мікробіологічні дослідження. Зокрема, виявляли бактеріальні збудники діареї культивуванням на селективних мікробіологічних середовищах, визначали наявність ротавірусів імунохроматографічним методом CITO TEST ROTA, Pharmasco (Україна), аденовірусів – тестом ADENOVIRUS, Vegal Farmaceutica S. L., (Іспанія). Спроби виявити ентеропатогенні токсини A + B *Clostridium difficile* здійснили, використовуючи методику Vegal Farmaceutica S. L. (Іспанія). Вивчали мікроскопічні властивості випорожнень, виявляли кишкових паразитів. Кількісний вміст фекального кальпротектину (ФКП) встановлювали шляхом імуноферментного аналізу (Buhlmannfecal ELISA Calprotectin, Швейцарія), загальну концентрацію вуглеводів у калі визначали за допомогою проби Бенедикта [18].

Для досягнення мети роботи вивчали вміст молочної кислоти та КЛЖК у калі, порівнюючи показники клінічних груп між собою та з контрольною групою.

Кислоти із випорожнень екстрагували сумішшю соляної кислоти та ізопропілового спирту в співвідношенні 1:3. Після центрифугування здійснили високоефективне рідинне хромато-мас-спектрометричне дослідження з використанням колонок ZORBAX SB-C<sub>18</sub>, 4,6 × 30 мм та передколонок SB-C<sub>18</sub>, 4,6 × 5 мм, хроматографа LC MS Agilent 1260 Infinity HPLC System, США (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment), Agilent Single-Quadrupole Mass Spectrometer 6120 with Electrospray Ion-Source з комп'ютерною підтримкою OpenLAB CDS Software. Дослідження здійснили за умов створення градієнта концентрацій елюентів у колонках: 1) 0,1 % оцтова кислота у водному розчині, 100 % на старті та 0 % наприкінці, 2) водний розчин ацетонітрилу, підкислений оцтовою кислотою, 2 % на старті та 100 % наприкінці. Час аналізу – 10 хвилин, швидкість потоку елюента – 0,4 мл/хв, температура – 40 °С, об'єм проби – 1 мкл.

За результатами клініко-лабораторного спостереження дітей поділили на групи. У першу (I) групу включили 16 пацієнтів віком 9,6 ± 1,3 місяця з діареєю (МКХ-10 A02, A04), що викликана безумовними бактеріальними інфекційними збудниками. Кишкову інфекцію, спричинену *E. coli* 0-18 і *E. coli* 0-44, діагностували в 4 хворих, *Kampilobacter jejuni* – у 9, *Salmonella enteritidis* – у 3, *Yersinia enterocolitica* – у 2 осіб. Стан хворих здебільшого середнього ступеня тяжкості. Оцінка випорожнень за Бристольською шкалою у цих дітей – 4,5 ± 0,6 бала. У половини хворих виявили лихоманку більш ніж 37,1 °С. Середні показники ФКП та редукованих субстанцій (РС) становили 1542,19 ± 108,08 мкг/г та 1,25 ± 1,10 % відповідно, істотно перевищували такі в контрольній групі.

У другу (II) клінічну групу включили 12 хворих на гастроентерит вірусної, тільки ротавірусної природи (МКХ-10 A08.0). Діагноз встановили на підставі позитивного тесту на ротавірусну інфекцію та негативних результатів виявлення бактеріальних і паразитарних збудників. Середній вік дітей – 11,0 ± 1,3 місяця. Загальний стан дітей із ротавірусним гастроентеритом у третині випадків наближався до важкого внаслідок гіпертермії, частоті блювоти та зневоднення. В усіх хворих у випорожненнях виявили ознаки накопичення вуглеводів за показниками РС >0,5 % у пробі Бенедикта, значуще підвищення показників ФКП >500 мкг/г, що відповідало суттєвому домішку лейкоцитів. Оцінка за Бристольською шкалою – 4,6 ± 0,6 бала.

У хворих III та IV груп (середній вік – 9,0 ± 0,9 місяця) не виявили інфекційні бактеріальні (включаючи тест на ентєропатогенні токсини А + В *Clostridium difficile*), вірусних (разом із тестом на аденовіруси та ротавірус) та паразитарні патогени діареї.

У III клінічну групу включили 8 дітей із остаточним клінічним діагнозом стаціонара: функціональні порушення травлення (МКХ-10 K59). Перебіг хвороби в усіх дітей нетяжкий, характеризувався нормальними (<500 мкг/г) показниками ФКП, оцінка випорожнень за Бристольською шкалою – 4,7 ± 0,8 бала. Підвищення вмісту РС >0,25 % виявили в 5 пацієнтів, що відповідало

гіперосмолярності кишкового вмісту з відповідним накопиченням рідини та посиленням моторики внаслідок надлишкової кількості вуглеводів.

Важлива особливість 6 хворих із IV клінічної групи (із так званою «парентеральною» діареєю [19] при негативних тестах на інфекційні збудники) – наявність інτερкурентного запального позакишкового захворювання (гострого середнього отиту, гострого пієлонефриту, гострого риносинуситу, гострої позалікарняної пневмонії).

Контрольна група – 18 дітей віком 10,0 ± 0,8 місяця. Показники ФКП у цій групі становили 442,00 ± 55,29 мкг/г, РС – 0,10 ± 0,05 %. Ці діти не мали порушень з боку шлунково-кишкової системи, але їхні випорожнення дещо розріджені; це вважали фізіологічною за віком особливістю. Саме включення в лабораторне дослідження випорожнень дітей контрольної групи з оцінкою за Бристольською шкалою 4–6 балів (4,62 ± 0,50), на наш погляд, давало змогу нівелювати вплив вільної рідини під час зіставлення лабораторних показників із такими в дітей контрольної групи.

Статистичне опрацювання та графічну інтерпретацію результатів виконали за допомогою програми Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., номер реєстрації №JPZ8041382130ARCN10-J). Описові дані наведено як медіана (Me) та квартилі (Q25; Q75). Статистичні показники порівнювали, використовуючи непараметричний метод Манна-Вітні, «0»-гіпотези виключали при вірогідності (p) похибки у пошуку відмінностей <0,05.

## Результати

Концентрація молочної кислоти у випорожненнях дітей найнижча порівняно з іншими сполуками, що обрані для дослідження. Цей показник становив 0,03–0,08 ммоль/л у хворих на діареї, майже дорівнював нулю (0,0006 (0,00003; 0,1700) мкмоль/л) у дітей контрольної групи (рис. 1).

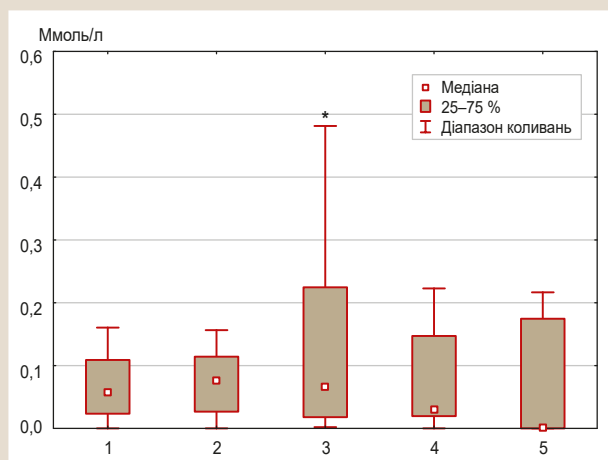
Концентрація молочної кислоти у випорожненнях дітей із неінфекційною функціональною діареєю (III група) найвища порівняно з показниками хворих на гостру діарею з інших клінічних груп, становила 0,067 (0,018; 0,220) ммоль/л. Це вірогідно більше, ніж у контролі.

На відміну від молочної кислоти, важливу особливістю КЛЖК було переважання їхнього вмісту в контрольній групі над показниками груп спостереження. Лише в III групі вміст ОК (407,0 (232,2; 803,7) ммоль/л) майже дорівнював показникам здорових дітей (670,0 (501,0; 765,9) ммоль/л) (рис. 2). Концентрація ОК у I, II та IV групах (199,6 (78,3; 382,8) ммоль/л; 265,9 (90,0; 0,401,3) ммоль/л; 103,8 (64,6; 518,8) ммоль/л відповідно) вірогідно менша (p < 0,05), ніж у V (контрольної) групі.

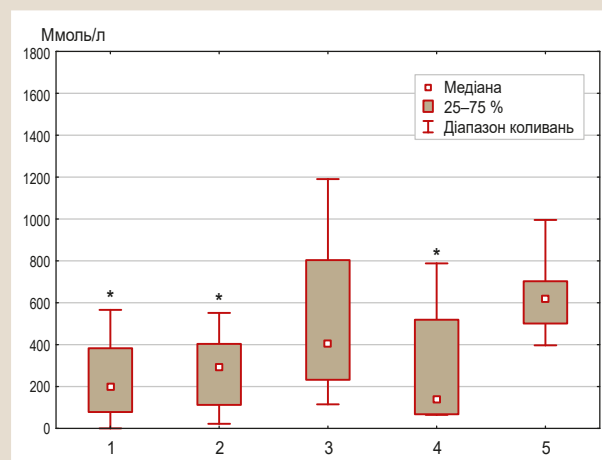
Найбільших змін у випорожненнях дітей молодшої вікової групи при розвитку гострої діареї зазнали ПК і МК (рис. 3, 4). Порівняно з ПК (12,9 (7,1; 20,7) ммоль/л) і МК (64,7 (30,2; 89,9) ммоль/л) у дітей контрольної групи їхня концентрація знижувалася майже до нуля, у III групі дослідження виявлена істотна варіабельність показників.

## Обговорення

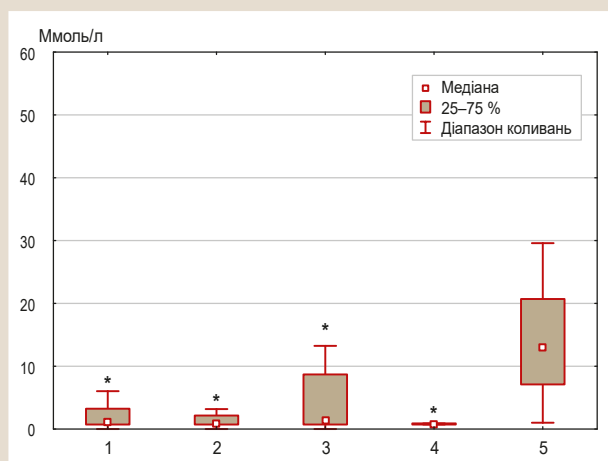
КЛЖК як продукти метаболізму кишкової флори мають важливе значення під час оцінювання стану здоров'я



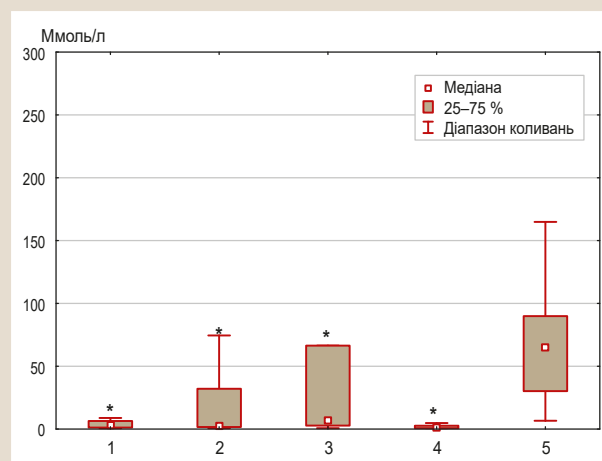
**Рис. 1.** Вміст молочної кислоти у випорожненнях дітей. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; \*:  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей щодо контролю.



**Рис. 2.** Вміст оцтової кислоти. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; \*:  $p < 0,05$  – вірогідність різниці щодо контролю.



**Рис. 3.** Вміст пропіонової кислоти. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; \*:  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей щодо контролю.



**Рис. 4.** Вміст масляної кислоти у випорожненнях. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; \*:  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей щодо контролю.

кишечника та для можливості виявлення запального стану в його слизовій оболонці [16]. КЛЖК беруть участь у гліконеогенезі, ліпонеогенезі, частково регулюють кислотність у просвіті кишечника, запобігають розвитку інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту через блокування адгезії хвороботворних мікроорганізмів до слизової [21]. Енергозабезпечення клітин товстого кишечника відбувається також тільки за участі КЛЖК [12].

У разі дефіциту цих кислот на тлі кишкових інфекцій можуть розвиватись некробіотичні порушення кишечника. Так, внаслідок того, що масляна кислота – безпосереднє джерело енергії для епітелію товстого кишківника, її дефіцит може спричиняти апоптоз цих клітин. Інша КЛЖК – пропіонова – бере участь в абсорбції води шляхом впливу на мікроциркуляцію крові слизової оболонки кишечника [10]. За відсотковим вмістом з-поміж КЛЖК лідирує оцтова кислота. Спектр її функцій доволі широкий – від регуляції перистальтики до участі в імунних процесах, синтезі холестерину та інших речовин

[20]. Важливі результати одержали щодо участі КЛЖК у розвитку синдрому подразненого кишечника (СПК) у дорослих. Так, у роботі Ю. М. Степанова та співавт. [22] показано прямий зв'язок між інтенсивністю СПК і підвищенням вмісту КЛЖК у дорослих. Але нині залишається чимало відкритих питань щодо ролі КЛЖК у фізіології кишечника, що потребують поглибленого вивчення.

Результати нашого дослідження дали змогу встановити нові факти щодо зв'язків молочної кислоти та КЛЖК зі станом кишечника в дітей віком 6–24 місяці з діареями різної етіології. Так, у випорожненнях пацієнтів із гострою діареєю, насамперед у дітей із неінфекційною діареєю, підвищується концентрація молочної кислоти, яка у здорових дітей перебуває на дуже низькому рівні. Цей стан не можна пояснити активацією мікрофлори кишківника з молочнокислими властивостями на тлі гострих діарей. Більш логічним поясненням може бути місцева тканнна гіпоксія кишкової стінки, що супроводжує діарею в маленьких дітей і котру можна оцінити за рівнем молочної кислоти в калі. Ця гіпотеза, за нашими спостереження-

ми, підтверджується зниженням загального вмісту КЛЖК у фекаліях дітей із гострими діареями. Швидкий розвиток порушень метаболічної активності інтестинальної мікрофлори при гострих діареях у дітей віком 6–24 місяці створює умови для порушень метаболізму ентеро- та колоноцитів внаслідок істотного загального дефіциту ПК і МК, притаманного всім дітям із діареями, та поглиблює запальні реакції кишечника. Відмінні тенденції притаманні ОК, яка у хворих на неінфекційну діарею не досягає рівня глибокого дефіциту та майже дорівнює показнику здорових дітей. Цю особливість можна використати як додатковий диференціально-діагностичний тест під час діагностики різних за патогенезом діарей.

## Висновки

1. У пацієнтів віком 6–24 місяці, які потребували госпіталізації в дитячий стаціонар унаслідок гострої діареї, у фекаліях виявили накопичення молочної кислоти, а у здорових дітей визначають тільки слідові її концентрації.

2. Загальний вміст КЛЖК у випорожненнях дітей, які хворі на діарею, суттєво знижується. Виняток – хворі на неінфекційну діарею, в яких концентрація ОК не досягає глибокого дефіциту та наближається до показників дітей контрольної групи.

3. За допомогою копрологічних показників концентрації молочної кислоти та КЛЖК, що визначили, можна детальніше оцінювати стан кишечника при гострій діареї та застосувати їх у діагностиці інфекційних або неінфекційних випадків хвороби.

## Подяка

Висловлюємо ширшу подяку д. фарм. н., професору, завідувачу кафедри фізикоїдентичної хімії А. Г. Каплаушенку, д. фарм. н., доценту кафедри фізикоїдентичної хімії Б. О. Варинському Запорізького державного медичного університету за організацію та виконання унікального хроматографічного дослідження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2022

## Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7655-5529](https://orcid.org/0000-0001-7655-5529)

Білих В. М., аспірант каф. пропедевтики дитячих хвороб,

Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9873-2028](https://orcid.org/0000-0002-9873-2028)

## Information about authors:

Ivanko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilykh V. M., MD, PhD student, Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Інфекційна захворюваність населення України за вересень 2019 – вересень 2020 р. // Центр громадського здоров'я МОЗ України : [офіційний веб портал]. URL : <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naseleण्या-ukraini>
- [2] Інфекційна захворюваність населення України за листопад 2020 – листопад 2021 р. // Центр громадського здоров'я МОЗ України : [офіційний веб портал]. URL : <https://www.phc.org.ua/news/5-poradyak-uberegti-doshkilnyat-vid-gostrikh-kishkovikh-infekciy>
- [3] The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) / Q. X. Ng et al. *Journal of Inflammation Research*. 2018. Vol. 11. P. 345-349. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
- [4] Akiho H., Ihara E., Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2010. Vol. 1. Issue 3. P. 97-105. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.97>
- [5] Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020. Vol. 9. Issue F1000 Faculty Rev. P. 69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
- [6] Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives / S. Cardile et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 52. Issue 6-7. P. 662-667. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1298833>
- [7] Nowak-Węgrzyn A., Jarocka-Cyrta E., Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2017. Vol. 27. Issue 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0135>
- [8] Functional Coupling of Human Microphysiology Systems: Intestine, Liver, Kidney Proximal Tubule, Blood-Brain Barrier and Skeletal Muscle / L. Vernetti et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 42296. <https://doi.org/10.1038/srep42296>
- [9] Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2017. Vol. 19. Issue 1. P. 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [10] Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms / H. V. Lin et al. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 4. P. e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>
- [11] Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations / S. L. Bridgman et al. *Frontiers in Nutrition*. 2017. Vol. 4. P. 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00011>
- [12] Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwirtz et al. 2010. *Obesity*. Vol. 18. Issue 1. P. 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [13] Vorobiova N. V., Usachova O. V., Kaplaushenko A. H. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23. № 5. С. 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>
- [14] Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases / Y. J. Zhang et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16. Issue 4. P. 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>
- [15] Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism / H. J. Flint, S. H. Duncan, K. P. Scott, P. Louis, *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015. Vol. 74. Issue 1. P. 13-22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>
- [16] Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Issue 4. P. 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- [17] Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways / J. Tan et al. *Cell Reports*. 2016. Vol. 15. Issue 12. P. 2809-2824. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047>
- [18] Воробіова Н. В. Фактори впливу на виразність клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 7. С. 25-33. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25>
- [19] Narayanappa D., Rajani H. S., Sangameshwaran A. Study of urinary tract infection in infants and young children with acute diarrhea. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2015. Vol. 2. Issue 6. P. 237-240.
- [20] Arora T., Sharma R. Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management. *Nutrition Reviews*. 2011. Vol. 69. Issue 2. P. 99-106. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00365.x>
- [21] Louis P., Hold G. L., Flint H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2014. Vol. 12. Issue 10. P. 661-672. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>



[22] Степанов Ю. М., Будзак І. Я., Кленіна І. А. Коротколанцюгові жирні кислоти: роль у розвитку синдрому подразненого кишечника. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53. № 1. С. 49-53. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163458>

## References

- [1] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). Infektsiina zakhvoriuvannist naselennia Ukrainy za veresen 2019 – veresen 2020 r. [Infectious morbidity of the population of Ukraine for September 2019 – September 2020]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naselen-nya-ukraini>
- [2] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). Infektsiina zakhvoriuvannist naselennia Ukrainy za lystopad 2020 – lystopad 2021 r. [Infectious morbidity of the population of Ukraine for November 2020 – November 2021]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naselen-nya-ukraini>
- [3] Ng, Q. X., Soh, A., Loke, W., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of Inflammation Research*, 11, 345-349. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
- [4] Akiho, H., Ihara, E., & Nakamura, K. (2010). Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 1(3), 97-105. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.97>
- [5] Fasano, A. (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, 9(F1000 Faculty Rev), 69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
- [6] Cardile, S., Alterio, T., Candusso, M., Pietrobattista, A., Liccardo, D., Basso, M. S., Papadatou, B., Bracci, F., Knafelz, D., & Torre, G. (2017). Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(6-7), 662-667. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1298833>
- [7] Nowak-Węgrzyn, A., Jarocka-Cyryta, E., & Moschione Castro, A. (2017). Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 27(1), 1-18. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0135>
- [8] Vernetti, L., Gough, A., Baetz, N., Blutt, S., Broughman, J. R., Brown, J. A., Foulke-Abel, J., Hasan, N., In, J., Kelly, E., Kovbasnjuk, O., Repper, J., Senutovitch, N., Stabb, J., Yeung, C., Zachos, N. C., Donowitz, M., Estes, M., Himmelfarb, J., Truskey, G., ... Taylor, D. L. (2017). Functional Coupling of Human Microphysiology Systems: Intestine, Liver, Kidney Proximal Tubule, Blood-Brain Barrier and Skeletal Muscle. *Scientific Reports*, 7, Article 42296. <https://doi.org/10.1038/srep42296>
- [9] Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [10] Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Jr, Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kossinski, J. R., Hubert, J. A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., & Marsh, D. J. (2012). Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLOS ONE*, 7(4), Article e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>
- [11] Bridgman, S. L., Azad, M. B., Field, C. J., Haqq, A. M., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Subbarao, P., Turvey, S. E., Sears, M. R., Scott, J. A., Wishart, D. S., Kozyrskyj, A. L., & CHILd Study Investigators. (2017). Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Frontiers in Nutrition*, 4, Article 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00011>
- [12] Schwiertz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [13] Vorobiova, N. V., Usachova, O. V., & Kaplaushenko, A. H. (2021). Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*, 23(5), 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>
- [14] Zhang, Y. J., Li, S., Gan, R. Y., Zhou, T., Xu, D. P., & Li, H. B. (2015). Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>
- [15] Flint, H. J., Duncan, S. H., Scott, K. P., & Louis, P. (2015). Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(1), 13-22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>
- [16] Markowiak-Kopec, P., & Śliżewska, K. (2020). The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, 12(4), Article 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- [17] Tan, J., McKenzie, C., Vuillemin, P. J., Goverse, G., Vinuesa, C. G., Mebius, R. E., Macia, L., & Mackay, C. R. (2016). Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Reports*, 15(12), 2809-2824. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047>
- [18] Vorobiova, N. V. (2021). Faktory vplyvu na vyraznist kliniko-laboratornykh proiaviv syndromu malabsorbtzii vuhlevodiv u ditei rannoho viku z rotavirusnoi infektsiieiu [Influencing factors on the severity of clinical and laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection]. *Suchasna pediatria. Ukraina*, (7), 25-33. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25> [in Ukrainian].
- [19] Narayanappa, D., Rajani, H. S., & Sangameshwaran, A. (2015). Study of urinary tract infection in infants and young children with acute diarrhea. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 6(2), 237-240.
- [20] Arora, T., & Sharma, R. (2011). Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management. *Nutrition Reviews*, 69(2), 99-106. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00365.x>
- [21] Louis, P., Hold, G. L., & Flint, H. J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*, 12(10), 661-672. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>
- [22] Stepanov, Yu. M., Budzak, I. Ya., & Klenina, I. A. (2019). Korotkolantsiuhovi zhirmi kysloty: rol u rozvytku syndromu podraznenoho kyshechnyka [Short-chain fatty acids: the role in the development of irritable bowel syndrome]. *Hastroenterolohiia*, 53(1), 49-53. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163458> [in Ukrainian].

# Aeromonitoring of *Alternaria* spores in the air of Zaporizhzhia city

K. V. Havrylenko  \*1,2,B,C,D, O. B. Prykhodko <sup>1,A</sup>, V. O. Liakh <sup>2,E,F</sup>, T. I. Yemets <sup>1,C</sup>

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

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

## Key words:

aeromonitoring,  
fungi, fungal spores,  
*Alternaria*.

Zaporozhye  
medical journal  
2022; 24 (3), 338-342

\*E-mail:  
gavrylenko2525@gmail.  
com

**The aim** of the study was to determine the patterns of changes in the concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city.

**Materials and methods.** The object of the study was the dynamics of *Alternaria* spore concentration in the atmospheric air of Zaporizhzhia city. The study was carried out at the Department of Medical Biology, Parasitology and Genetics of Zaporizhzhia State Medical University. Samples were taken annually from March 1 to October 31 by volumetric method using a Hirst-type trap. The device is yearly certified by the state metrological service with certificates. The samples were analyzed using a light microscope at  $\times 400$  magnification using the method of vertical transects. The results of the research were processed by applying the Statistica® for Windows 13.0 licensed software package.

**Results.** The seasonal dynamics of fungal spores of the genus *Alternaria* in the atmospheric air of Zaporizhzhia was analyzed over several years: from 2015 to 2020. The beginning, end and duration of sporulation, maximum values were determined.

**Conclusions.** Analyzing the average daily (for six years) indicators of the spore number in the air of Zaporizhzhia city, it can be concluded that their distribution is normal throughout the year, which corresponds to the intensity of spore formation, depending on changes in meteorological conditions, that is, an almost equally symmetric range from the optimum, which falls on the beginning of June and is associated with an increase in precipitation in this region. Thus, an average of 17 256 spores/m<sup>3</sup> were determined over six years. The maximum number of spores was 680 spores/m<sup>3</sup> (6.07). The average day fell on July 25,  $\sigma = 37.1$ . In general, sporulation lasted 119 days. Peak concentrations were recorded in summer and autumn.

## Ключові слова:

аеромоніторинг,  
плісняві гриби,  
спори грибів,  
*Alternaria*.

Запорізький  
медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 3(132).  
С. 338-342

## Аеромоніторинг спор грибів роду *Alternaria* в повітрі міста Запоріжжя

К. В. Гавриленко, О. Б. Приходько, В. О. Лях, Т. І. Ємець

**Мета роботи** – визначення закономірностей змін концентрації спор грибів *Alternaria* в атмосферному повітрі м. Запоріжжя.

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження – динаміка концентрації спор грибів роду *Alternaria* в атмосферному повітрі м. Запоріжжя. Робота виконана на кафедрі медичної біології, паразитології та генетики Запорізького державного медичного університету. Відбір зразків здійснювали з 1 березня до 31 жовтня волюметричним методом, використовуючи об'ємний пробовідбірник за типом Хірста. Аналізували зразки за допомогою світлового мікроскопа при збільшенні  $\times 400$ , застосовуючи метод зчитування вертикальних трансект.

**Результати.** Проаналізували сезонну динаміку спор грибів роду *Alternaria* в атмосферному повітрі м. Запоріжжя у період із 2015 до 2020 року. Визначали початок, кінець і тривалість споруляції, максимальні значення.

**Висновки.** Проаналізувавши середньодобові (за 6 років) показники розподілу кількості спор у повітрі міста Запоріжжя, зробили висновок про нормальний розподіл протягом року. Це відповідає інтенсивності спорування залежно від змін метеорологічних умов, тобто майже рівносиметричного діапазону від оптимуму, що припадає на початок червня та пов'язаний зі збільшенням опадів у цьому регіоні. За 6 років моніторингу визначили в середньому 17 256 спор/м<sup>3</sup>. Максимальна кількість спор становила 680 спор/м<sup>3</sup> (6.07). Середній день припав на 25 липня,  $\sigma = 37,1$ . Загалом споруляція тривала 119 днів. Пікові концентрації реєстрували влітку та восени.

The absolute biological risk factors for the emergence of allergic diseases are fungal spores, which form an important part of bioaerosols in the atmospheric air [1]. Fungal allergens in 21.2 % of cases are etiological factors of inhalation allergies, asthma and bronchial diseases. The occurrence and course of allergies depend on the degree of fungal spore concentration, the prediction of which is possible thanks to aerobiological monitoring [2,3].

Monitoring of non-biological components of atmospheric air is carried out on the legislative level around the world and in Ukraine in particular. Due to state funding, citizens of a country have public access to this data and can judge air quality through public Internet access. Unfortunately, the situation with biological pollutants, such as pollen and mold spores, is different. Only Switzerland and France have

state monitoring networks, while in other countries, research is conducted privately [4,5]. Japan (143), the United States (85) and a number of European countries: Italy (88), France (85), Spain (77) and Germany (44) hold world leaders in terms of the number of aerobiological stations. To calculate the number of spores and pollen in most countries of the world, a Hirst-type volumetric trap is used, with the exception of the United States, where the Rotorod sampler is mainly used. About 50 % of these stations also control mold spores, which almost always include *Alternaria spp.* and *Cladosporium spp.* [4].

In Ukraine, aerobiological monitoring with volumetric method is carried out in Kyiv at the State Institution "O. M. Marziefiev Institute for Public Health of the NAMSU" under the leadership of O. I. Turos, in Zaporizhzhia – on

Table 1. Summary table 2015–2020

Descriptive Statistics												
Year	Mean	Median	Mode	Max	Sum	%	Std. deviation	Skewness	Std. err. Skewness	Kurtosis	Std. err. Kurtosis	
2015	29.07	20.07	6.07	1272	15096	87	33.1	0.16	0.019	0.015	0.038	
2016	20.07	16.07	4.07	1356	23067	134	35.5	0.17	0.016	0.76	0.032	
2017	1.08	30.07	6.07	1918	14798	86	37.6	-0.37	0.019	0.97	0.039	
2018	7.08	31.07	27.07	415	13430	78	44.6	-0.21	0.021	-0.52	0.041	
2019	28.07	27.07	5.07	964	22417	130	37.8	-0.03	0.016	-0.12	0.032	
2020	2.08	30.07	14.06	359	14727	85	47.1	0.09	0.020	-0.54	0.040	
Mean	25.07	20.07	6.07	680	17256	100	37.1	-0.08	0.019	0.39	0.037	

the basis of Zaporizhzhia State Medical University under the leadership of O. B. Prykhodko and National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia) under the guidance of V. V. Rodinkova [6]. But only Zaporizhzhia and Vinnytsia implement counting of mold spores in Ukraine [7].

The results of aerobiological observations are used to construct an allergy prediction, which has been carried out since 2011 by the Vinnytsia Scientific Aerobiological Group to prevent the population from a possible outbreak of pollen and fungal allergies [6]. Therefore, there is a great need to monitor spores of fungi that can cause such allergies, in particular *Alternaria spp.*

## Aim

The aim of the study is to determine the patterns of changes in the concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city.

## Materials and methods

The object of the study was the dynamics of mold spores of the *Alternaria spp.* The analysis of the spore concentration was carried out on the basis of data collected over several years: from 2015 to 2020. Sampling was carried out with volumetric method using a Hirst-type trap. The device is yearly certified by the state metrological service with certificates. The samples were analyzed with a light microscope at  $\times 400$  magnification using the method of vertical transects.

The results of the research were processed by applying the Statistica® for Windows 13.0 licensed software package.

## Results

Seasonality was determined using the 95<sup>th</sup> percentile method, where the beginning of the season was defined as the date when 5 % of the spore total number per year was recorded, and the end – as the date when 95 % was observed. Descriptive statistics of the results obtained after monitoring fungal spores of the genus *Alternaria* in the period from 2015 to 2020 are shown in Table 1.

The graph (Fig. 1) shows the average daily number of *Alternaria* spores in 2015.

Fungal spores appeared on June 6 (5<sup>th</sup> percentile). The maximum number of spores was recorded on July 7 with a value of 1272 spores/m<sup>3</sup>. Sporulation occurred for 84 days and ended on September 10. Thus, according to the results of five-year monitoring, 2015 was the shortest sporulation

season. In total, 15 096 spores/m<sup>3</sup> were determined during the year, which was 87 % of the annual observations. The average day was July 29,  $\sigma = 33.1$  days. The distribution of spores has a positive asymmetry on average at the level of  $0.16 \pm 0.019$ .

The graph (Fig. 2) shows the average daily number of spores in 2016.

The season started earlier than the previous year and fell on May 27. The maximum number of fungal spores was recorded on July 4 with a value of 1356 spores/m<sup>3</sup>. The sporulation period was 109 days and ended on September 13. In total, 23 067 spores/m<sup>3</sup> were determined for the year, which was 134 % of the annual observations and was the maximum value for 5 years of observations. The average day was July 20,  $\sigma = 35.5$  days. The distribution of spores has a positive asymmetry on average at the level of  $0.170 \pm 0.016$ .

The graph (Fig. 3) shows the average daily number of spores in 2017.

Fungal spores appeared on April 10 (5<sup>th</sup> percentile). The peak concentration of spores was recorded on July 6 with the maximum value for the entire observation period – 1356 spores/m<sup>3</sup>. The sporulation period lasted 114 days and ended on September 17. In total, 14 798 spores/m<sup>3</sup> were identified for the year, which amounted to 86 % of the annual observations. The average day was August 1,  $\sigma = 37.6$  days. The distribution of spores has a negative asymmetry on average at the level of  $-0.370 \pm 0.019$ .

The graph (Fig. 4) shows the average daily number of spores in 2018.

Fungal spores appeared on May 24 (5<sup>th</sup> percentile). The maximum spores were recorded on July 27 with a value of 415 spores/m<sup>3</sup>. The sporulation period was 132 days and ended on October 2. In total, 13 430 spores/m<sup>3</sup> were determined for the year, which amounted to 78 % of the annual observations. The average day was August 7,  $\sigma = 44.6$  days. The distribution of spores, as in the previous year, had a negative asymmetry on average at  $-0.210 \pm 0.021$ . There were two distinct waves of sporulation, in summer and autumn.

The graph (Fig. 5) shows the average daily number of spores in 2019.

Fungal spores appeared on May 22 (5<sup>th</sup> percentile). The maximum number of spores was recorded on July 5 with a value of 964 spores/m<sup>3</sup>. The sporulation period was 112 days and ended on 10 September. In total, 22 417 spores/m<sup>3</sup> were identified during the year, which was 130 % of the annual observations. The average day was July 28,  $\sigma = 37.8$  days. The distribution of spores had a negative asymmetry on average at  $-0.030 \pm 0.016$ .

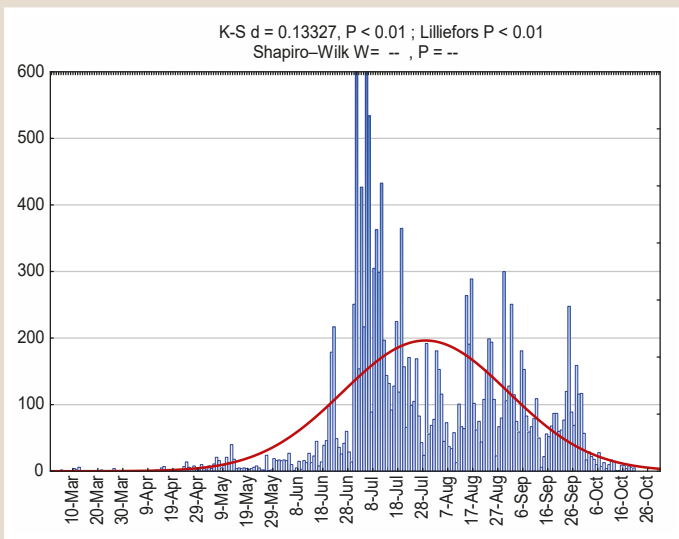


Fig. 1. Concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city in 2015.

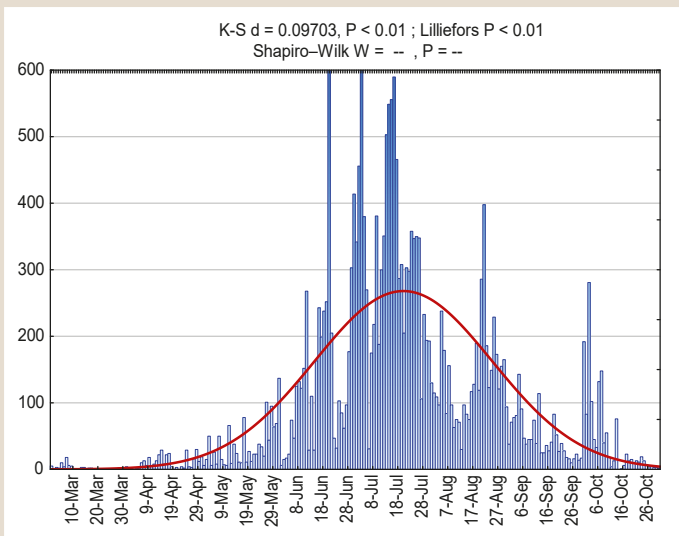


Fig. 2. Concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city in 2016.

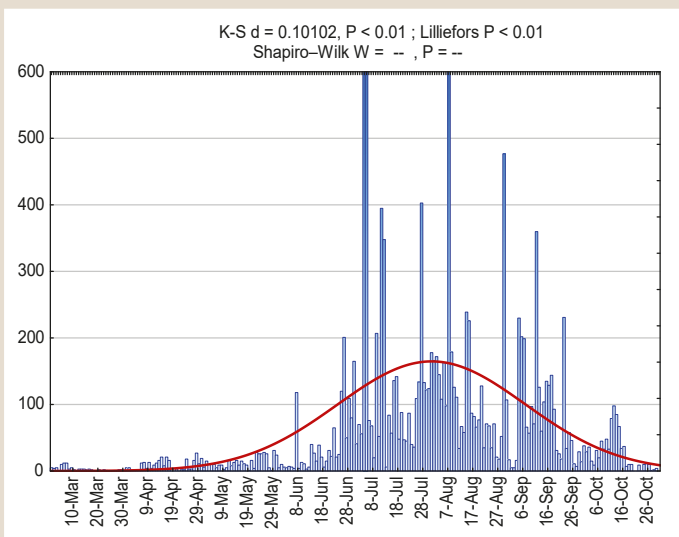


Fig. 3. Concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city in 2017.

The graph (Fig. 6) shows the average daily number of spores in 2020.

Fungal spores appeared on May 25 (5th percentile). The maximum of spores was recorded on June 14 with a value of 359 spores/m<sup>3</sup>. The sporulation period was 142 days and ended on October 13. It was the longest sporulation season in the five-year observation period. In total, 147 270 spores/m<sup>3</sup> were determined for the year, which amounted to 85% of the annual observations. The average day was August 2,  $\sigma = 47.1$  days. The distribution of spores was positive, with an average of  $0.09 \pm 0.02$ .

### Discussion

Long-term monitoring allows to predict a high level of spores in the air for warning the population in good time. Consequently, people susceptible to fungal allergies have accurate information regarding the concentration of allergenic agents.

According to the study results, the highest concentration of mold spores *Alternaria spp.* in the air of Zaporizhzhia city were observed mainly in the summer period from July to August, as well as in autumn. Similar data can be found in the works of other authors. Studies carried out by P. Repiejko et al. in the southern part of Poland showed that peaks of spore concentration at five aeromonitoring stations also occurred in July [8]. But, in the air of northern Poland, the highest concentration of spores was observed in July–August (A. Chloupek et al.) [9]. However, Zaporizhzhia is located in the steppe zone and favorable weather conditions for the growing season of mushrooms, which is observed in early summer and early autumn. Our data are more consistent with the results obtained in the north of Italy. In air studies of cities in northern Italy, Marchesi noted the period with the highest rate of spores, with two main peaks in early and late summer [10]. When analyzing the correspondence of the spore number to weather conditions, no correlation was found. Further research for the development of forecasting methods is of interest.

According to research of G. Apangy et al., significantly higher concentrations of spores in the UK are observed in August, due to the large number of grains and oilseeds in these regions [11]. The same trend is observed in the studies of Danish scientists Y. Olsen et al., where high concentrations of spores are observed in August [12]. The authors also explain this in terms of the location close to agricultural sources and the harvest period. Mikaliunaite R. et al. also supports the fact that the concentration of spores is greater in areas with less urbanization than in urban air [13]. Reyes E. S. et al. in Valladolid (Spain) reported that more spores of *Alternaria* were observed in summer during the harvest season. Monthly peaks in different years were recorded in July and August. In addition to affecting the concentration of spores from agricultural sources, they also found a positive correlation with temperature and a negative correlation with relative humidity and rainfall [14]. Grinn-Gofron A. et al. studying the influence of thunderstorms on the level of fungal spores, including *Alternaria*, reported that the concentration of spores on stormy days was very high (more than 7000 spores/m<sup>3</sup>) in Szczecin (Poland). Scientists noticed that before a thunderstorm,

when the air temperature and ozone concentration were increased, the number of spores was increased, and vice versa, during a thunderstorm, these two indicators were decreased as well as the spore concentration [15].

## Conclusions

1. Analyzing the average daily (for six years) indicators of the number of spore distribution in the air of Zaporizhzhia city, it can be concluded that the distribution is normal throughout the year, which corresponds to the intensity of spore formation, depending on changes in meteorological conditions, that is, an almost equally symmetric range from the optimum, which falls on the beginning of June and is associated with an increase in precipitation in this region. Thus, an average of 17 256 spores/m<sup>3</sup> was determined over six years. The maximum number was 680 spores/m<sup>3</sup> (6.07). The average day fell on July 25,  $\sigma = 37.1$ . In general, sporulation lasted 119 days.

2. The results of our data can be used to warn the public about possible outbreaks of fungal allergies or about the aggravation of the allergy symptom course in the future.

**Prospects for future research** are to study the influence of meteorological factors on the concentration of fungi *Alternaria*.

## Funding

The work was carried within the framework of Zaporizhzhia State Medical University: "Influence of meteorological factors on the formation of dangerous aeropalynological situation which is caused by pollen and fungal spores", state registration No. 0115U003878.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.11.2021  
Після доопрацювання / Revised: 26.01.2022  
Прийнято до друку / Accepted: 01.02.2022

## Information about authors:

Havrylenko K. V., Postgraduate student of the Department of Landscape Industry and Genetics, Zaporizhzhia National University; Senior Lecturer of the Department of Medical Biology, Parasitology and Genetics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3883-9069](https://orcid.org/0000-0002-3883-9069)

Prykhodko O. B., PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, Parasitology and Genetics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1974-8188](https://orcid.org/0000-0002-1974-8188)

Liakh V. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Landscape Industry and Genetics, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7385-3157](https://orcid.org/0000-0002-7385-3157)

Yemets T. I., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1851-4259](https://orcid.org/0000-0002-1851-4259)

## Відомості про авторів:

Гавриленко К. В., аспірантка каф. генетики та рослинних ресурсів, Запорізький національний університет; старший викладач каф. медичної біології, паразитології та генетики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

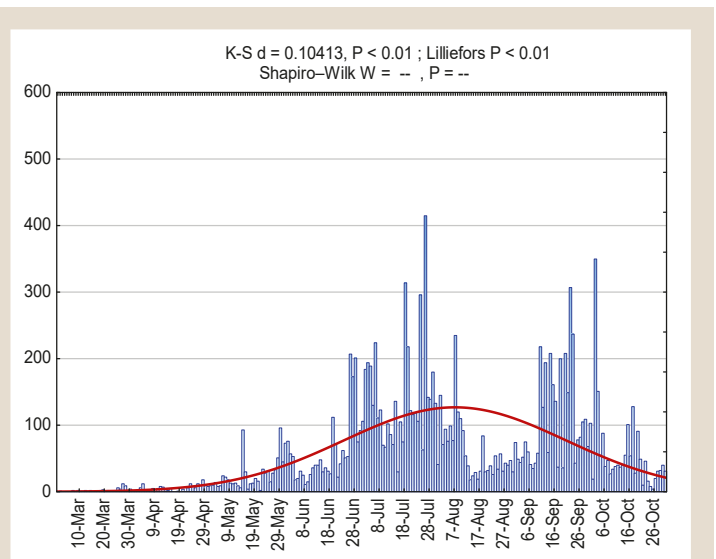


Fig. 4. Concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city in 2018.

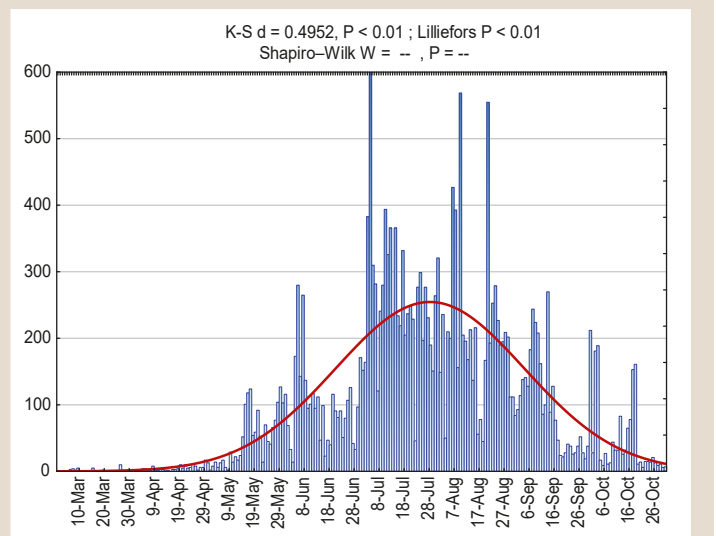


Fig. 5. Concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city in 2019.

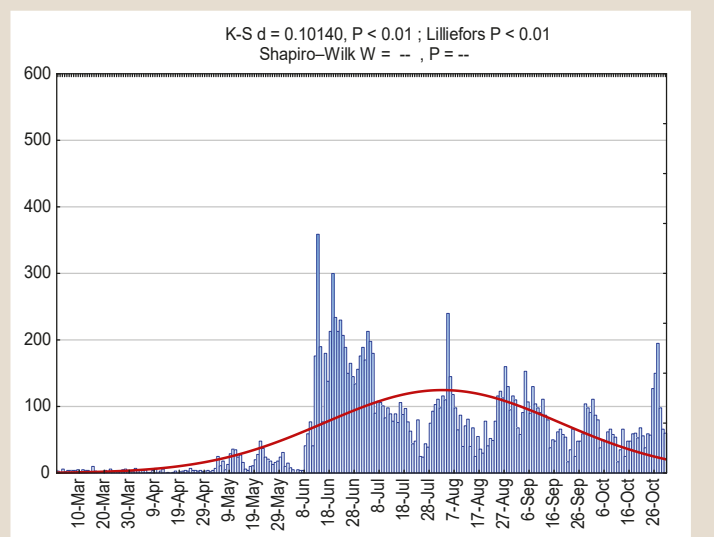


Fig. 6. Concentration of mold spores of the genus *Alternaria* in the air of Zaporizhzhia city in 2020.

Приходько О. Б., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. медичної біології, паразитології та генетики, Запорізький державний медичний університет, Україна.


Лях В. О., д-р біол. наук, професор, зав. каф. генетики та рослинних ресурсів, Запорізький національний університет, Україна.

Смець Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## References

- [1] Almeida, E., Caeiro, E., Todo-Bom, A., Ferro, R., Dionisio, A., Duarte, A., & Gazarini, L. (2018). The influence of meteorological parameters on *Alternaria* and *Cladosporium* fungal spore concentrations in Beja (Southern Portugal): preliminary results. *Aerobiologia*, 34(2), 219-226. <https://doi.org/10.1007/s10453-018-9508-8>
- [2] Bilous, O. S., Rodinkova, V. V., & Yermishev, O. V. (2018). Kharakterystyka skladu povitrianoho spektra spor hrybiv yak potentsiino alerhennoho komponenta bioaerozolii [Characteristic of the content of fungi spores' air spectrum as potentially allergenic component of bioaerosol]. *Environment & Health*, (2), 42-47. [in Ukrainian].
- [3] Fernández-Soto, R., Navarrete-Rodríguez, E. M., Del-Rio-Navarro, B. E., Sierra-Monge, J., Meneses-Sánchez, N. A., & Saucedo-Ramírez, O. J. (2018). Fungal Allergy: Pattern of sensitization over the past 11 years. *Allergologia et Immunopathologia*, 46(6), 557-564. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.01.005>
- [4] Buters, J., Antunes, C., Galveias, A., Bergmann, K. C., Thibaudon, M., Galán, C., Schmid-Weber, C., & Oteros, J. (2018). Pollen and spore monitoring in the world. *Clinical and Translational Allergy*, 8, Article 9. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0197-8>
- [5] Verkhovna Rada of Ukraine. (1992, October 16). *Pro okhoronu atmosfernoho povitria*. Zakon Ukrainy vid 16.10.1992 No. 2707-XII [On Air Protection (No. 2707-XII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2707-12#Text>
- [6] Motruk, I. I. (2017). *Ekolo-hihienichna otsinka pylkuvannia trav'ianystykh roslyn na osnovi pohodynykh sposterezhen u litnoosinnii period*. (Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk). [Ecological and hygienic assessment of herbaceous plants pollination based on bi-hourly air monitoring in summer and autumn]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [7] Buters, J., Oteros, J., Gebauer, R., & Heigl, K. (2020). Automatisches Pollenmonitoring in Deutschland: Eine Arbeit der Sektion Umwelt- und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). *Allergo Journal*, 29(3), 14-16. <https://doi.org/10.1007/s15007-020-2527-0>
- [8] Rapijko, P., Lipiec, A., Malkiewicz, M., Chłopek, K., Dąbrowska-Zapart, K., Ziemianin, M., Rapijko, A., & Jurkiewicz, D. (2017). *Alternaria* spores in the air of southern Poland cities in 2016. *Allergoprofil*, 13(1), 36-39.
- [9] Chloupek, A., Rapijko, P., Puc, M. P., Stacewicz, A., Lipiec, A., Siergiejko, G., Świebocka, E. M., & Jurkiewicz, D. (2017). *Alternaria* spores in the air of northern Poland cities in 2016. *Allergoprofil*, 13(1), 40-43.
- [10] Marchesi, S. (2019). *Alternaria* spores in Emilia-Romagna, Northern Italy: current diffusion and trends. *Aerobiologia*, 36(1), 31-36. <https://doi.org/10.1007/s10453-019-09621-y>
- [11] Apangu, G. P., Frisk, C. A., Adams-Groom, B., Satchwell, J., Pashley, C. H., & Skjøth, C. A. (2020). Air mass trajectories and land cover map reveal cereals and oilseed rape as major local sources of *Alternaria* spores in the Midlands, UK. *Atmospheric Pollution Research*, 11(9), 1668-1679. <https://doi.org/10.1016/j.apr.2020.06.026>
- [12] Olsen, Y., Skjøtrah, C. A., Hertel, O., Rasmussen, K., Sigsgaard, T., & Gosewinkel, U. (2019). Airborne *Cladosporium* and *Alternaria* spore concentrations through 26 years in Copenhagen, Denmark. *Aerobiologia*, 36(2), 141-157. <https://doi.org/10.1007/s10453-019-09618-7>
- [13] Mikaliūnaitė, R., Kazlauskas, M., & Veriankaitė, L. (2009). Prevalence peculiarities of airborne *Alternaria* genus spores in different areas of Lithuania. *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Prevalence-peculiarities-of-airborne-Alternaria-in-Mikali%C5%AB-nait%C4%97-Kazlauskas/f824c0b5183d62bbbdf8d0a994486836be-b8aac>
- [14] Reyes, E. S., de la Cruz, D. R., Merino, M. E., & Sánchez, J. S. (2009). Meteorological and agricultural effects on airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores and clinical aspects in Valladolid (Spain). *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 16(1), 53-61.
- [15] Grinn-Gofroń, A., & Strzelczak, A. (2013). Changes in concentration of *Alternaria* and *Cladosporium* spores during summer storms. *International Journal of Biometeorology*, 57(5), 759-768. <https://doi.org/10.1007/s00484-012-0604-0>

## Посттравматичний стресовий розлад у медичних працівників: ознаки, причини, профілактика та лікування (огляд літератури)

Є. Є. Тімченко <sup>1,A,B,D,C</sup>, О. В. Любінець <sup>1,E,F</sup>, П. В. Олійник <sup>\*1,A,C,E,F</sup>,  
В. В. Чаплик <sup>1,E,F</sup>, С. П. Олійник <sup>2,B,C</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, <sup>2</sup>Фармацевтична компанія «Нобель-Україна», 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** – аналіз наявної наукової інформації та узагальнення основних результатів сучасних досліджень щодо симптомів, причин виникнення, клінічних наслідків, методів профілактики та лікування посттравматичного стресового розладу в медичних працівників.

**Матеріали та методи.** Для систематизації даних щодо симптомів, причин виникнення, клінічних наслідків, методів профілактики та лікування посттравматичного стресового розладу в медичних працівників проаналізували опубліковані повнотекстові статті в базах даних PubMed, Web of Science, APA PsychNet, Google Scholar, Scopus. В аналіз включали й більш ранні публікації, що мають історичний інтерес.

**Результати.** Здійснили аналіз основних симптомів і чинників посттравматичного стресового розладу медичних працівників. З'ясували, що від 15 % до 43 % лікарів страждають від депресії, тривоги та інших симптомів посттравматичного стресового розладу. Його виникнення в медичних працівників пов'язане з низкою факторів ризику: трудових, соціальних, психологічних. Найбільше значення у виникненні синдрому мають робочі фактори.

Незважаючи на те, що розроблено цілий ряд програм психологічної та фармакологічної допомоги, спрямованих на профілактику і лікування посттравматичного стресового розладу, нині жодна з них не має доказів ефективності. Не розроблено методи клінічного прогнозування, що ідентифікували б медичних працівників із високим ризиком розвитку посттравматичного стресового розладу. Ризик травматичного впливу особливо виражений для лікарів-ординаторів, котрим, як правило, бракує підготовки та досвіду, що притаманні досвідченішим лікарям.

**Висновки.** Необхідне фінансування методологічно обґрунтованих досліджень і здійснення на їхній основі ефективних заходів для усунення посттравматичного стресового розладу в медичних працівників. Якщо питання профілактики посттравматичного стресового розладу не вирішуватиметься на державному рівні, це поставить під загрозу стійкість функціонування всієї системи охорони здоров'я.

### Ключові слова:

травматичний стресовий розлад, посттравматичний стресовий розлад, профілактика, лікування, лікарі, медичні працівники.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 343-353

\*E-mail: petrolinik1@gmail.com

## Post-traumatic stress disorder in health care professionals: symptoms, causes, prevention and treatment (a literature review)

Ye. Ye. Timchenko, O. V. Liubinets, P. V. Oliinyk, V. V. Chaplyk, S. P. Oliinyk

**The aim** of this work is to analyze the available scientific information and summarize the main results of modern research on the symptoms and causes, clinical consequences and methods of prevention and treatment of post-traumatic stress disorder in medical staff.

**Materials and methods.** An analysis of published full-text articles from PubMed, Web of Science, APA PsychNet, Google Scholar, Scopus databases was performed to systematize data on symptoms and causes, clinical consequences and methods of prevention and treatment of post-traumatic stress disorder in health care professionals. In addition, earlier publications of historical interest value were included in the analysis.

**Results.** The analysis of the main symptoms and factors of post-traumatic stress disorder of medical workers was carried out. The analysis found that 15–43 % of physicians suffered from depression, anxiety, and other symptoms of post-traumatic stress disorder. Its occurrence in health professionals was associated with a number of risk factors, which can be divided into labor, social and psychological. The labor factors were of the greatest importance in the syndrome occurrence.

Despite the fact that there were a number of psychological and pharmacological care programs aimed at the prevention and treatment of post-traumatic stress disorder, none of them currently has evidence of its effectiveness. There are no clinical prediction methods that would identify health care workers at a high risk of post-traumatic stress disorder development. The risk of traumatic exposure was particularly pronounced among resident physicians, who usually lack training and practice compared with more experienced physicians.

**Conclusions.** A funding is needed for methodologically based researches and effective measures, developed on this ground, to eliminate post-traumatic stress disorder in health care professionals. If the prevention of post-traumatic stress disorder could not be addressed at the state level, it would jeopardize the stability of the entire health care system functioning.

### Key words:

traumatic stress disorder, post-traumatic stress disorder, prevention, treatment, doctors, health care professionals.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 343-353

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – визнана клінічне явище, неспсихотична відстрочена реакція на травматичний стрес, що часто виникає внаслідок впливу сильних стресових чинників, як-от бойові дії, стихійні лиха чи інші події [1,2]. Термін «стресовий розлад» використано свідомо, оскільки це не хвороба у класичному розумінні, а нормальна реакція психіки на патологічні обставини, коли симптоми та поведінкові ознаки викликають страждання, заважають особистісному функціонуванню людини у стресі [3]. Але ПТСР внесений до Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10), код F43.1, а також до Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-V, код 309.81.

Згідно з МКХ-10 (ВОЗ, 1992), гостра реакція на стрес (F43.0) – тимчасовий розлад, що розвивається в людини без будь-яких інших проявів психічних розладів у відповідь на незвичайний фізичний або психічний стрес, зазвичай затихає через кілька годин або днів. Посттравматичний стресовий розлад (F43.1) визначають як відстрочену або тривалу реакцію на стресогенні події чи ситуацію, винятково загрозливого або катастрофічного характеру, що можуть зумовити дистрес майже у кожній людині. Головна відмінність між гострою реакцією на стрес (308.3) і ПТСР (309.81) за DSM-V, – часовий проміжок, що минув після травматичної події. Гостру реакцію на стрес діагностують у період від 2 днів до 1 місяця після травматичного інциденту, а ПТСР – не раніше ніж через 1 місяць. ПТСР виникає після гострої реакції на стрес або латентного періоду, який може тривати від кількох тижнів до 6 місяців, зрідка до декількох років. Перебіг ПТСР визначають як гострий, коли симптоми зберігаються впродовж менше ніж 3 місяців, та як хронічний, якщо симптоми спостерігають протягом 3 місяців і більше. У випадках, коли початок симптомів визначають через 6 місяців після травматичної події, розлад визначають як ПТСР із пізнім проявом [4].

За останнє десятиліття збільшилася кількість і масштаби природних, техногенних катастроф, соціально-політичних потрясінь, що негативно впливають на свідомість населення, викликають різке збільшення кількості фізичних і психологічних травм. Травматичні події щороку впливають на мільйони життів. Лікарі, медичні сестри, фармацевти та інші медичні працівники – безпосередні учасники ліквідації наслідків цих травматичних подій, відчувають їхній фізичний і психологічний вплив, як і все інше населення. Лікарі належать до групи ризику через травматичні події, що пов'язані з роботою, включаючи тяжку хворобу та смерть пацієнта, серйозні лікарські помилки та ускладнення, лікування людей, які постраждали внаслідок стихійних лих і катастроф, насильства на робочому місці, а також впливу пандемії COVID-19.

До когорти медичних працівників, які особливо схильні до розвитку ПТСР, належать лікарі швидкої допомоги, лікарі, які практикують у віддалених районах, лікарі-інтерни (тобто ті, які навчаються), лікарі, котрі беруть участь у судовому розгляді зловживань, а також лікарі, які опосередковано зазнали психологічних травм унаслідок травматичних подій. Ризик травматичного впливу особливо виражений для лікарів-ординаторів, котрим, як правило, бракує підготовки та досвіду досвідченіших колег.

Незабаром після контакту з травматичною подією багато лікарів та інших медичних працівників відчувають різні симптоми ПТСР. Цей розлад може спричинити порушення в особистому та сімейному житті, зумовити істотні медичні, фінансові та соціальні проблеми [5]. Здебільшого симптоми ПТСР зникають протягом кількох тижнів після контакту, але майже в 50 % пацієнтів із діагнозом ПТСР симптоми зникають без лікування протягом одного року, у 10–20 % випадків розвивається хронічний неперервний перебіг ПТСР [6].

Профілактика ПТСР – сприятлива стратегія для зменшення захворюваності та пом'якшення симптомів. Розрізняють так звані «універсальні» стратегії профілактики, що забезпечують втручання для всіх пацієнтів, які нещодавно зазнали травми, незалежно від симптомів або ризику розвитку ПТСР; і «цілеспрямовані» стратегії, що визначають і спрямовані саме на людей із високим ризиком розвитку ПТСР після впливу травми [6,7]. Профілактика ПТСР у медичних працівників – важливий захід для підтримки їхнього загального здоров'я та добробуту, збереження кадрових ресурсів і максимальної готовності до роботи в екстремальних умовах.

## Мета роботи

Аналіз наявної наукової інформації та узагальнення основних результатів сучасних досліджень щодо симптомів, причин виникнення, клінічних наслідків, методів профілактики та лікування посттравматичного стресового розладу в медичних працівників.

Для систематизації даних про результати сучасних досліджень щодо симптомів, причин виникнення, профілактики та лікування ПТСР у медичних працівників здійснили аналіз опублікованих повнотекстових статей у базах даних PubMed, Web of Science, APA PsychNet, Google Scholar, Scopus. В аналіз включали й більш ранні публікації, що мають історичний інтерес. Пошук здійснили за ключовими словами: травматичний стрес, посттравматичний стресовий розлад, профілактика, лікування, лікарі, медичні працівники.

**Причини та симптоми посттравматичного стресового розладу в медичних працівників.** Робота лікарів та інших медичних працівників постійно супроводжується стресом, що пов'язаний із відповідальністю за людське життя і здоров'я. Тому проблема травматичного стресу постає перед медичними працівниками в усьому світі. Пандемія COVID-19 спричинила безпрецедентний глобальний стрес, а пов'язаний із нею травматичний досвід становить істотні ризики для розвитку ПТСР у медичних працівників.

Важливий чинник ризику розвитку ПТСР у медичних працівників – власне процес спілкування з пацієнтами: багато різних людей на день, часті контакти з кожним, обслуговувальний характер взаємодії з боку медичного працівника, постійне занурення в переживання інших людей, робота з хронічно чи невиліковно хворими, велика кількість критичних ситуацій і конфліктів [8]. Ці негативні події можуть призвести до двох жертв. Перша жертва – пацієнт і сім'я, друга – сам медичний працівник. Медичні працівники страждають фізично та психосоціально, здебільшого намагаються самостійно подолати стрес після психотравматичної події [9,10].



Травматичний стрес – стан, що виникає у людини, яка пережила подію, що виходить за межі звичайного життєвого досвіду, результат особливої взаємодії людини й навколишнього світу з загрозою власному існуванню або життю близької людини [2]. Поширені реакції на травматичний стрес можуть бути емоційними, когнітивними та поведінковими [9]. Деякі дослідники пов'язують емоційне вигорання і ПТСР із різними особливостями характеру, як-от педантизмом зі схильністю до знецінення власних професійних досягнень, збудливий тип акцентуації пов'язаний із більшою емоційною виснажливістю та схильністю до деперсоналізації. Особистісні характеристики: трудоголізм, висока мотивація влади, низька професійна мотивація, низька емоційна стійкість, підозрливість, імпульсивність, схильність до самозвинувачення, легка фрустрованість, ригідність когнітивних установок, тривожний тип особистості – також чинники, що спричиняють прискорене виснаження від діяльності та призводять до емоційного вигорання і розвитку ПТСР [11].

У низці досліджень показано, що майже 80 % медичних працівників хоча б раз у своїй кар'єрі зазнають впливу травматичного стресу і визначають, що вони емоційно постраждали. Психологічний вплив залежить від індивідуальних, ситуаційних та організаційних аспектів, впливає і на особисте благополуччя, і на професійне функціонування. Найчастіше визначають симптоми тривоги, страху, почуття провини, страждань, розчарувань, гніву та відчуття недостатності [12–14]. Особливо це стосується хірургічних спеціальностей. Вплив хірургічних ускладнень пацієнта на лікарів недостатньо вивчено. Хірургічні ускладнення поширені та впливають на стан психологічного здоров'я хірургів. Хірурги – друга жертва в разі виникнення ускладнень у пацієнта, отримують стрес під час лікування ускладнення, зазвичай відчувачи обмежену підтримку з боку лікарняного закладу [15,16].

Емоційні зміни відчувають усі хірурги, незалежно від статі, віку та досвіду. Найбільш тривожним результатом цих негативних емоцій, принаймні на початкових етапах після ускладнення, стало небажання або нездатність хірургів звернутися за допомогою, що може ще більше продовжити тривалість їхнього шляху до одужання, а в деяких випадках призвести до серйозних психіатричних наслідків. Повідомляли, що ускладнення, які виникли під час планових операцій, особливо коли вони були несподіваними, мали більший особистісний ефект [17]. Подібним чином ускладнення, що призводять до смерті або тяжкої інвалідності (втрата кінцівки або параліч), спричиняють більше емоційне навантаження на хірурга [17]. Patel A. M. et al. повідомили: 41 % опитаних хірургів сказали, що смерть пацієнта спричинила істотний емоційний стрес [18]. Частіше повідомляють про депресивні емоції, що включають занепокоєння за пацієнта (91,5 %), почуття провини (64,6 %), тривогу (68,3 %) та розчарування (63,4 %) [18].

В іншому дослідженні, що застосоване на опитуванні (K. Han et al.), більшість хірургів повідомили про почуття провини (60 %), занепокоєння (66 %), сум (52 %), сором чи збентеження (42 %) з відносно меншою кількістю виявлення гніву (29 %). Інтенсивні депресивні та негативні емоції виявляють частіше порівняно з тимчасовими агресивними реакціями, як-от гнів [13,19].

Емоційний вплив ускладнень впливає на пошук допомоги. Наприклад, занепокоєння за свою репутацію призводить до змін у поведінці: зниження тенденції до звернення по допомогу, небажання говорити про ускладнення та меншу кількість конструктивних взаємодій із колегами [17]. Biggs S. et al. повідомили: у 7 % хірургів виявили тенденцію до дисоціації, що може мати різні форми, як-от мінімізація соціальних взаємодій, уникнення, залишення осторонь та відсторонення, роздуми, самовідволікання та заперечення. Постійне відволікання себе належить до факторів, що пов'язані з гострим травматичним стресом. Самозвинувачення визначали менше (22 %), і це ознака браку знань або втрати концентрації [15,19,20].

Vanhaecht K. et al. дослідили вплив травматичного стресу в 5572 лікарів і медичних сестер у 32 лікарнях Нідерландів [12]. 3-поміж них 1938 лікарів і 3634 медсестри (85,6 %) повідомили, що вони зазнавали впливу травматичного стресу принаймні один раз протягом кар'єри. Найпоширеніший симптом – надмірна пильність, яка турбувала 53,0 % респондентів понад 1 місяць. Наступні симптоми за частотою виникнення: сумніви щодо знань і навичок (27,0 %), сором (24,7 %), спогади (23,3 %), страх (19,0 %), відчуття нездатності надати якісну допомогу (15,6 %), некомфортні почуття в команді (15,5 %), уникнення ризиків (13,0 %), почуття нещастя та зневіри (12,5 %), труднощі зі сном (10,8 %) [12].

Хоча названі симптоми показують особистий вплив (труднощі зі сном, страх, стрес, сором тощо), керівникам охорони здоров'я необхідно знати, що деякі симптоми впливають на безпеку пацієнтів і здатність надавати якісну допомогу. Наприклад, 27 % респондентів зазначили, що вони сумніваються у знаннях та уміннях, 15,6 % відчували нездатність надати якісну допомогу, 15,5 % – дискомфорт у команді [12].

Ризик травматичного впливу особливо виражений для лікарів-ординаторів, котрі, як правило, несуть відповідальність за медичну допомогу багатьом пацієнтам, і їм бракує підготовки та досвіду досвідченіших колег. Vance M. C. et al. виявили, що серед 1134 лікарів-інтернів були 640 осіб (56,4 %), які повідомили про вплив травматичного стресу під час стажування, а 19,0 % тих, хто пережив травматичний стрес, пройшли позитивний скринінг на ПТСР. Встановлено, що до факторів ризику розвитку ПТСР у лікарів-інтернів належать занепокоєння медичними помилками, стресовий життєвий досвід під час стажування, а також депресія чи тривога протягом 12 місяців. Це дослідження показало, що ПТСР, пов'язаний із роботою, виникав утричі частіше в лікарів-інтернів, ніж загалом у населення. Ці результати свідчать: необхідні ефективні втручання для зменшення впливу травматичного стресу на лікарів [21].

Duarte D. et al. показали: суїцид становить більшу частку смертності від усіх причин у лікарів, ніж у зіставної за віком, статтю та расою загальної популяції. Тобто самогубство спричиняє більшу кількість смертей серед лікарів, ніж загалом у населення. Зазвичай серед лікарів визначають вищий рівень самогубств, ніж загалом серед населення, включаючи військових [22]. Спеціальності лікарів, що пов'язані з підвищеним ризиком самогубства, включають психіатрію [23–25], анестезіологію [26,27], радіологію, реабілітаційну медицину, організацію охорони

здоров'я та загальну практику [27]. Фактори ризику самогубства в лікарів – чоловіча стать, молодший вік, менша кількість років офіційної освіти, статус неодруженого та наявність психічних розладів [28,29]. Найпоширеніші розлади – депресія чи зловживання психоактивними речовинами [30]. Лікарі рідше звертаються до психіатричних служб через проблеми, що пов'язані з кар'єрою або схильністю до самостійності, вони не лікуються від депресії, незважаючи на сучасні методи терапії. Відомо, що психіатри мають більше психічних розладів, психічних захворювань і професійного вигорання порівняно з іншими групами лікарів [22].

**Діагностика посттравматичного стресового розладу.** Діагностика ПТСР доволі складна, здійснюється відповідно до кількох кластерів симптомів, що виникають після впливу травматичного стресу. Третє видання DSM представило діагноз ПТСР із 17 симптомами, що поділені на 3 групи ще у 1980 році. Після кількох десятиліть досліджень цей діагноз удосконалили та покращили. В останній версії DSM-5 ПТСР класифікують за 20 симптомами у чотирьох кластерах: вторгнення, активне уникнення, негативні зміни в пізнанні та настрої, а також помітні зміни збудження та реактивності [31,32]. Для діагностики потрібен принаймні один симптом з кожного кластера, який зберігається протягом кількох тижнів після впливу травматичного стресу.

У світовій психологічній практиці для діагностики ПТСР розробили й використовують чимало клініко-психологічних і психометричних методик. Відомі 42 опитувальники, що використовують під час роботи з ПТСР [33,34]. Основний клініко-психологічний інструмент під час обстеження пацієнтів, які зазнали тяжкої травми, – Structured Clinical Interview for DSM (SCID). На сайті Департаменту США у справах ветеранів Національний центр ПТСР рекомендує для обстеження Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5), PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) і Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5) [33,35].

Міністерство охорони здоров'я України вважає: основою діагностики та комплексного оцінювання стану пацієнта є ретельний аналіз, що охоплює відповідну історію життя (в тому числі історію травматичного стресу), сімейний стан, рівень соціального функціонування, професійної працездатності та психічний стан, враховуючи коморбідну психічну патологію, суїцидальний ризик і якість життя. Обсяг психодіагностичного обстеження визначається його метою: встановлення діагнозу (оцінювання симптомів, синдромів); оцінювання відповіді на попередні лікувальні заходи; визначення мішеней психотерапії та ресурсів особистості. Діагностику та втручання треба розглядати в контексті часу, що минуло після психотравми. Для цього використовують Clinician-administered PTSD Scale-CAPS-5, PTSD checklist – PCL-5, Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS, The Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS, Impact of Event Scale – IES-R [36].

Анамнез збирають з оцінюванням динамічних особливостей життя пацієнта, світогляду, формування його як особистості. Враховують психотравматичні факти з життя пацієнта, своєрідності його розвитку у фізичному та психологічному аспектах, соматичні захворювання впродовж життя. Звертають увагу на шкідливі звички,

фармакоанамнез (у тому числі зловживання неспиритними препаратами), наявність соціальної підтримки, психологічні та соціальні амортизаційні фактори. Здійснюють оцінювання з позиції безпеки та небезпеки, зокрема наявного ризику для себе або інших, виявляють суїцидальні думки, володіння зброєю, надлишком ліків тощо, збирають анамнестичні дані (наприклад, насильство або спроби самогубства), аналізують поведінку (наприклад, агресія, імпульсивність), наявні стресори життя, попереднє лікування психічних розладів та адиктивної поведінки [36].

Механізми, що призводять до ПТСР, остаточно не з'ясовані. Низка досліджень свідчать, що нейроендокринна й імунна системи беруть участь у формуванні та розвитку ПТСР [31,37,38]. Після травматичного стресу активуються шляхи реакції на стрес осі гіпоталамус – гіпофіз – наднирник і симпатична нервова система, що призводить до аномального вивільнення глюкокортикоїдів і катехоламінів. Глюкокортикоїди надалі мають вплив на імуносупресію, посилення метаболізму й інгібування негативного зворотного зв'язку осі гіпоталамус – гіпофіз – наднирник і симпатичну нервову систему шляхом зв'язування з рецептором глюкокортикоїдів, пов'язуючи нейроендокринну модуляцію з імунними порушеннями та запальною реакцією. В інших дослідженнях припускають, що є перспективна асоціація C-реактивного білка та мітогена з розвитком ПТСР [39]. Ці результати свідчать, що нейроендокринні та запальні зміни, а не наслідок травматичного стресу насправді можуть бути біологічним підґрунтям та попередньою схильністю до розвитку ПТСР [31].

Snijders C. et al. та Yang R. et al. повідомили, що на розвиток ПТСР впливають і генетичні фактори. Епігенетичні зміни нині використовують як пояснення хронічності та стійкості ПТСР, гетерогенного стану, що демонструє різні, іноді ідіосинкратичні реакції на лікування. Виявили вплив генів, як-от ділянка HLA, що бере участь в імунних процесах, HEXDC, який також відіграє роль в імунітеті, та MAD1L1 – ген, пов'язаний із ПТСР. Ці висновки поглиблюють уявлення про те, що генетичні фактори беруть участь у розвитку ПТСР. Для підтвердження цих попередніх висновків потрібні ширші дослідження, щоб зрозуміти їхні функціональні наслідки та глибше інтегрувати їх у сучасне розуміння геномної основи ПТСР [40,41].

ПТСР викликає певні офтальмологічні порушення, що можуть бути використані як діагностичні ознаки. Danyuk Yu., Zborovska O. повідомляють про розроблення нового методу діагностики ПТСР за допомогою виявлення офтальмологічних порушень: зміни діаметра зіниці, особливостей руху очного яблука. Запропонований метод апаратно-інструментального виявлення та діагностики посттравматичних стресових розладів дає змогу визначити ПТСР і його наслідки для людини [42].

**Профілактика посттравматичного стресового розладу.** Профілактика ПТСР – система заходів, що живають до початку клінічно діагностованого розладу для запобігання виникненню або зменшення кількості нових випадків цього розладу. Цей термін застосовують також до втручання, що спрямоване на обмеження прогресування ПТСР. Розрізняють три групи профілактичних заходів:

– первинні, або універсальні – вживають до виникнення травматичного стресу;

– вторинні, або вибіркові – вживають в осіб, котрі, як відомо, зазнали травматичного стресу, мають ризик розвитку ПТСР, можуть мати симптоми стресу чи ні;

– третинні заходи, що спрямовані на осіб, котрі мають симптоми або отримали діагноз ПТСР, для запобігання погіршенню симптомів і поліпшення функціонування [43].

Сучасні підходи до профілактики ПТСР охоплюють різні психологічні та фармакологічні категорії. Якщо вторинна та третинна профілактика ПТСР передбачає чимало методів, включаючи різні форми аналізу, лікування гострого стресового розладу або гострого ПТСР, стратегії цільового втручання, то процес первинної профілактики ще на стадії розроблення, має чимало проблем і спірних питань [31].

Заходи для запобігання ПТСР в осіб, які зазнали травматичного стресу, спрямовані передусім на перешкодження надмірній консолідації пам'яті страху та прискорення згасання пам'яті страху. Ці заходи можуть бути фармакологічними або поведінковими, їх призначають усім особам, які схильні до впливу травматичного стресу, або орієнтовані на людей, які показали високий рівень гострого дистресу.

Комітет з оцінювання поточних ефектів у лікуванні посттравматичного стресового розладу США (Committee on the Assessment of Ongoing Effects in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder USA) для запобігання ПТСР запропонував здійснення негайної психологічної освіти та життя низки заходів, як-от психологічна підтримка, управління неспецифічним стресом, заходів, орієнтованих на сім'ю. Психологічна освіта, орієнтована на травматичний стрес, має включати розслаблення та боротьбу зі стресом, афективну експресію та модуляцію, когнітивне подолання. Проте не здійснили рандомізовані контрольовані дослідження, щоб продемонструвати їхню ефективність [43].

d'Elton G. et al. вважають, що навчання також має бути спрямоване на поліпшення сприятливого робочого середовища. Тому керівництво закладів охорони здоров'я повинне передбачати наслідки травматичного впливу, навчаючи медичних працівників випереджувальним методам подолання стресових подій, зменшувати розвиток посттравматичних стресових реакцій і загального дистресу, а також здійснювати навчання медичних працівників для підтримки колег після несприятливих подій [44]. В умовах пандемії COVID-19 керівництво закладів охорони здоров'я має впровадити заходи, котрі б мінімізували вплив стресорів на психологічний стан медичних працівників, які мають справу з пандемією: гнучкий графік роботи, адаптований до постійно мінливої ситуації; гігієна сну, якій сприяють розумні цикли змін і хороші можливості для сну; соціальна підтримка членів сім'ї; участь у схваленні рішень; сприяння культурному відпочинку, наприклад, легкий електронний доступ до фільмів, концертів і лекцій у вільний час. Керівники закладів охорони здоров'я також повинні бути залучені до контролю за станом здоров'я персоналу [45].

Vagni M. et al. у перехресному дослідженні показали: блокування негативних або неприємних емоцій і думок зменшує рівень збудження та вплив травми під

час пандемії. Виявили: в медичних працівників під час пандемії COVID-19 не вдається оцінити емоційні реакції, що, як правило, пов'язані з дезадаптивною поведінкою. Це призводить до підвищення ризику травматичного стресу. Ба більше, стратегії подолання проблем, пов'язані з виникненням травматичного стресу, виявилися неефективними в першу хвилю пандемії, можливо, через брак наукових знань про терапевтичні процедури, ефективні для COVID-19 [46].

За даними Chew et al., пасивне навчання через навчальні брошури, електронні листи або вебсайти було ефективним для мінімізації впливу пандемії COVID-19 у медичних працівників, які відчувають психологічний дистрес. Так, заходи інфекційного контролю, особливо для медичних працівників, які пройшли відповідну підготовку, – предиктори нижчого ризику ПТСР порівняно з таким для непідготовлених медичних працівників, котрі не отримали такої освіти. Короткі пасивні психоосвітні заходи, спрямовані на групи високого ризику, виявилися ефективними під час піка пандемії, хоча нині ступінь їхньої користі не відомий [47,48].

З профілактичною метою молодим лікарям необхідно забезпечити відповідну соціальну підтримку. Програми навчання в ординатурі мають враховувати недостатність базової додипломної підготовки молодих лікарів щодо боротьби із травматичним стресом, що викликаний, наприклад, смертю пацієнтів чи іншими причинами. Лікарі-практики повинні бути готові до вироблення адекватної реакції на стрес. Методи профілактики та лікування ПТСР необхідно внести до навчальних програм медичних університетів, аби лікарі могли визначити фактори роботи, що можуть спричинити ризик розвитку ПТСР [49].

Незважаючи на те, що розроблена ціла низка програм психологічної та фармакологічної допомоги, спрямованих на профілактику травматичного стресу, жодна з них досі не має доказів ефективності для запобігання або зменшення ПТСР [43].

**Лікування посттравматичного стресового розладу.** Своєчасне й ефективне лікування ПТСР здебільшого дає змогу досягти суттєвого терапевтичного ефекту, поліпшити якість життя, соціальні функції пацієнта, зменшити економічні витрати сім'ї та суспільства загалом. Для лікування ПТСР використовують і психотерапевтичні, й фармакотерапевтичні методи. Аналіз сучасних міжнародних рекомендацій і керівництв з клінічної практики щодо ПТСР свідчить, що психотерапевтичні методи лікування є засобами першої лінії [32,36,50–54].

Як методи психотерапевтичного лікування майже всі сучасні рекомендації та керівництва рекомендують індивідуальну, мануалізовану психотерапію (Individual, manualized traumafocused psychotherapies), орієнтовану на травму, що має основний компонент впливу, та когнітивну реструктуризацію, включаючи тривалу експозицію (Cognitive restructuring to include Prolonged Exposure – PE), когнітивно-процесуальну терапію (Cognitive Processing Therapy – CPT), десенсибілізацію та повторну обробку очей (Eye Movement Desensitization and Reprocessing – EMDR), коротку еклектичну психотерапію (Brief Eclectic Psychotherapy – BEP), терапію наративною експозицією (Narrative Exposure Therapy – NET), письмову розповідь про травму.

До методів психотерапії, що не орієнтовані на травму, належать методи тренування з інюкуляції стресу (Stress Inoculation Training – SIT), терапія, орієнтована на теперішнє (Present-Centered Therapy – PCT), та міжособистісна психотерапія (Interpersonal Psychotherapy – IPT). Немає достатньо доказів, щоб рекомендувати такі психотерапевтичні методи, як діалектична поведінкова терапія Dialectical Behavior Therapy – DBT), тренування навичок афекту та міжособистісної регуляції (Skills Training in Affect and Interpersonal Regulation – STAIR), терапія прийняття та зобов'язання (Acceptance and Commitment Therapy – ACT), пошук безпеки та підтримувальне консультування.

Психотерапевтичні методи лікування ПТСР – експозиційна терапія, що спирається на уявну візуалізацію травматичних подій і вплив сигналів, пов'язаних із травмою, які викликають реакцію страху. Мета полягає в тому, щоб «притишити» умовний страх перед сигналами, що пов'язані з травмою, шляхом десенсибілізації до страшних подразників і дізнатися, що травма не відтворюється в реальному часі. Роль психотерапевта полягає в тому, щоб навчити пацієнта пережити травму та забезпечити когнітивну основу для змін [55,56]. Більшість пацієнтів відчують зменшення симптомів ПТСР після психотерапії, але 40–60 % осіб не реагують належним чином. Для деяких пацієнтів емоційна відстороненість, фрагментація спогадів про травму або нездатність повторно пережити травматичні спогади можуть призвести до скасування лікування [55,57].

Незважаючи на чинні рекомендації щодо лікування ПТСР про необхідність призначення психотерапії як першої лінії, фармакотерапію все ще часто використовують як першу лінію в лікуванні ПТСР. Рекомендації з клінічної практики VA/DoD (Clinical Practice Guidelines) рекомендують фармакотерапію тільки тоді, коли індивідуальна психотерапія, орієнтована на травму, недоступна або не є бажаною. Під час визначення фармакотерапії селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (сертралін, флуоксетин, пароксетин і венлафаксин) вважають варіантами лікування першої лінії, хоча немає чітких відмінностей порівняно з іншими класами психотропних препаратів [58]. Нині лише два препарати схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США для лікування ПТСР: пароксетин і сертралін, – обидва показали обмежену ефективність [50,55]. Поліпрагмазія та застосування лікарських засобів за призначенням надзвичайно поширені та, ймовірно, зумовлені неоптимальною реакцією, істотною поширеністю супутніх психіатричних захворювань [58].

Немає доказових даних про більшу ефективність або швидшу дію антидепресантів будь-якого одного класу, хоча для тяжких госпіталізованих депресивних пацієнтів деякі трициклічні антидепресанти виявляються дещо ефективнішими, ніж селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Як мінімум у 30 % випадків депресивних епізодів пацієнти не досягають достатньої ефективності будь-якого з антидепресантів при адекватно призначеній терапії першої лінії. Антидепресанти помітно розрізняються за профілем побічних ефектів, потенціалом взаємодії з іншими препаратами

та небезпекою передозування. Нові антидепресанти другого і третього покоління хворі загалом переносять краще, ніж трициклічні антидепресанти першого покоління. Це сприяє зменшенню ймовірності самостійної відмови пацієнтів від приймання та може мати важливе значення для досягнення достатньої ефективності ліків у реальних життєвих умовах [59].

Крім антидепресантів для лікування ПТСР можуть призначати лікарські засоби інших фармакологічних груп. Наприклад, використання психоделічних засобів як лікарських засобів нещодавно визначили як нову парадигму для лікування ПТСР. Психоделічні препарати (іноді їх називають галюциногенами, ентактогенами) належать до категорії сполук, що можуть викликати широкий спектр психологічних, когнітивних, емоційних і фізичних ефектів. Цільове призначення деяких психоактивних речовин може мати потенціал у межах психотерапевтичної допомоги. Обґрунтування підходу полягає в тому, що ці препарати можуть каталізувати психотерапевтичний процес, підвищуючи здатність до емоційної та когнітивної обробки через фармакологічне зменшення страху та збудження, зміцнюючи терапевтичний альянс через підвищення довіри та взаєморозуміння, або шляхом націлювання на процеси страху, згасання та консолідації пам'яті. Хоча психоделічні препарати все ширше вивчають в аспекті лікування ПТСР, добре розроблених клінічних досліджень ще недостатньо [55].

Krediet E. et al. розглядають можливість застосування для лікування ПТСР таких речовин, як МДМА, кетамін і медичний канабіс, що суттєво відрізняються від «класичних» психоделічних засобів, як-от псилоцибін і ЛСД.

МДМА (3,4-метилендіокси-метамфетамін) – синтетична хімічна сполука, що змінює настрій і сприйняття, викликаючи відчуття підвищеної енергії, задоволення, емоційної теплоти, спотворене сенсорне й часове сприйняття. Пропонують пероральне введення у дозі 75–125 мг на початку терапевтичного сеансу (зазвичай 3 сеанси) з інтервалом 1 місяць у присутності двох терапевтів. Застосування МДМА зменшує реакцію страху та сорому, підвищує емоційну емпатію, відкритість і міжособистісну довіру, поліпшує опрацювання травматичних спогадів, забезпечує стійке зменшення симптомів ПТСР.

Кетамін, ((±)-2-(2-хлорфеніл)-2-(метиламіно)циклогексанон), антагоніст МДМА-рецепторів, використовують як анестетик для коротких діагностичних і хірургічних процедур, що не потребують розслаблення скелетних м'язів. Викликає так звану дисоціативну анестезію. Для лікування ПТСР пропонують внутрішньовенне або пероральне введення на початку лікування після відновлення пам'яті в дозі 0,50 мг/кг, один чи кілька приймачів з інтервалом від днів до тижнів; тривалість дії – 40–70 хвилин. Забезпечує швидке (тимчасове) зменшення симптомів, сприяє зникненню страху та блокує реконсолідацію пам'яті, може поліпшити здатність опрацьовувати травматичні спогади.

Медичний канабіс – рослинна лікарська форма з трави конопель, що містить понад 100 різних канабіноїдів. Більше ніж 2/3 штатів США та округ Колумбія фактично легалізували її для лікування. Під час терапії ПТСР пропонують пероральне, сублінгвальне або інгаляційне введення тривалістю 3–8 годин. Залежно від симптомів, використовують протягом дня або безпосе-

редньо перед сном щоденно в разі усунення симптомів. Впливає на ендоканаліноідну систему головного мозку. Може бути каталізатором психотерапії, посилювати зникнення страху (послаблювати – в разі тривалого застосування), поліпшувати здатність опрацювати травматичні спогади.

Li H. et al. повідомляють про експерименти, що виявили молекулярний механізм, який спричиняв ПТСР. З'ясували, що глюкокортикоїдний рецептор (glucocorticoid receptor – GR) і FK506-зв'язувальний білок 51 (FKBP51) утворюють білковий комплекс, який є підвищеним у пацієнтів із ПТСР порівняно з суб'єктами, які зазнали травм без ПТСР, і пацієнтами з великим депресивним розладом (major depressive disorder). У пацієнтів із ПТСР визначили зниження фосфорилування GR, ядерного GR, експресії 14-3-3ε, гена, що регулюється GR. Автори створили пептид, який порушує зв'язування GR-FKBP51, змінює поведінкові та молекулярні процеси, викликані страхом. Цей пептид збільшує спричинені страхом фосфорилування GR, зв'язування GR-FKBP52, транслокацію ядер GR та експресію 14-3-3ε у мишей. Виявили, що створений пептид запобігає відкликанню або кодуванню спогадів про страх у ранніх тестах. Новостворений пептид можна вводити після травматичної події, це, ймовірно, допоможе запобігти розвитку ПТСР. Отже, цей пептид можна використовувати для лікування симптомів посттравматичного стресового розладу або запобігання їхньому виникненню [60].

## Висновки

1. Посттравматичний стресовий розлад – серйозна проблема психічного здоров'я лікарів, медсестер та інших медичних працівників у всьому світі, що свідчить про надзвичайну актуальність питань його діагностики, профілактики та терапії. Незважаючи на те, що розроблено низку програм психологічної та фармакологічної допомоги, спрямованих на профілактику і лікування посттравматичного стресового розладу, нині жодна з них не має доказів ефективності. Не розроблено методи клінічного прогнозування, що ідентифікували б медичних працівників із високим ризиком розвитку посттравматичного стресового розладу.

2. Шлях до одужання лікарів із посттравматичним стресовим розладом передбачає належну діагностику та лікування, зокрема високу настороженість щодо виникнення посттравматичного стресового розладу в схильних до нього лікарів та індивідуальну або групову терапію. Враховуючи вразливість медичних працівників до посттравматичного стресового розладу та можливість переходу симптомів у хронічну форму, втручання слід розпочинати на початку навчання в медичному навчальному закладі. Методи профілактики посттравматичного стресового розладу в медичних працівників необхідно викладати як частину навчальної програми медичної школи, щоб лікарі могли визначити фактори роботи, що можуть поставити їх під загрозу впливу від розладу.

3. Увага до конкретних симптомів та історії психологічних травм лікарів, які мають ризик розвитку ПТСР, може покращити виявлення цього інвалідизувального розладу. Керівники лікарняних закладів повинні перед-

бачати ефективні програми підтримки своїх медичних працівників із симптомами посттравматичного стресового розладу. Майбутні дослідження і психологічного, і фармакологічного лікування мають визначити потенційні побічні ефекти перед початком втручання та використовувати або адаптувати перевірені інструменти для їх нейтралізації.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідне фінансування методологічно обґрунтованих досліджень і вжиття на їхній основі ефективних заходів для усунення посттравматичного стресового розладу в медичних працівників. Якщо питання профілактики посттравматичного стресового розладу не вирішуватиметься на державному рівні, це поставить під загрозу стійкість функціонування всієї системи охорони здоров'я.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 08.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.04.2022

## Відомості про авторів:

Тімченко Є. Є., асистент каф. медицини катастроф і військової медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9307-302X](https://orcid.org/0000-0001-9307-302X)

Любінець О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. громадського здоров'я, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5036-6268](https://orcid.org/0000-0002-5036-6268)

Олійник П. В., д-р фарм. наук, професор каф. медицини катастроф і військової медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2572-5246](https://orcid.org/0000-0003-2572-5246)

Чаплик В. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. медицини катастроф і військової медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2572-5246](https://orcid.org/0000-0003-2572-5246)

Олійник С. П., канд. фарм. наук, консультант, Фармацевтична компанія «Нобель-Україна», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1034-4918](https://orcid.org/0000-0003-1034-4918)

## Information about authors:

Timchenko Ye. Ye., MD, Assistant of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

Liubynets O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Public Health, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

Oliinyk P. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

Chaplyk V. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

Oliinyk S. P., PhD, Advisor, Nobel-Ukraine Pharmaceutical Company, Kyiv, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Kendell R. E. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (DSM-III-R). *American Journal of Psychiatry*. 1988. Vol. 145. Issue 10. P. 1301-1302. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1301>
- [2] Медико-психологічна реабілітація учасників АТО в санаторно-курортних установах (клінічна настанова) / Михайлов Б. В. та ін. Харків-Київ : ВАФК, 2018. 127 с.

- [3] Корольчук О. Л. Посттравматичний стресовий розлад як новий виклик сучасній Україні. *Інвестиції : практика та досвід*. 2016. № 17. С. 104-111.
- [4] Устінюв О. В. Посттравматичний стресовий розлад: спеціалізована допомога. *Український медичний часопис*. 04 березня 2016. URL : <https://www.umj.com.ua/article/93804/posttravmatichnij-stresovij-rozlad-specializovana-dopomoga>
- [5] Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention / X. R. Miao et al. *Military Medical Research*. 2018. Vol. 5. Issue 1. P. 32. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
- [6] Interventions to Prevent Post-Traumatic Stress Disorder A Systematic Review / C. A. Forneris et al. *American Journal of Preventive Medicine*. 2013. Vol. 44. Issue 6. P. 635-650. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.02.013>
- [7] Feldner M. T., Monson C. M., Friedman M. J. A Critical Analysis of Approaches to Targeted PTSD Prevention: Current Status and Theoretically Derived Future Directions. *Behavior Modification*. 2007. Vol. 31. Issue 1. P. 80-116. <https://doi.org/10.1177/0145445506295057>
- [8] Драга Т. М., Мялюк О. П., Криницька І. Я. Особливості синдрому емоційного вигорання у медичних працівників. *Медсестринство*. 2017. С. 48-51.
- [9] Health Care Professionals as Second Victims after Adverse Events: A Systematic Review / D. Seys et al. 2013. *Evaluation & the Health Professions*. Vol. 36. Issue 2. P. 135-162. <https://doi.org/10.1177/0163278712458918>
- [10] Becoming a «second victim» in health care: Pathway of recovery after adverse event / C. Rinaldi et al. *Revista de Calidad Asistencial*. 2016. Vol. 31. Suppl. 2. P. 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.cali.2016.05.001>
- [11] Асонов Д. Емоційне вигорання медичних працівників: моделі, фактори ризику та протективні фактори. *Нейроновс. Психоневрологія та нейропсихіатрія*. 2021. № 10. С. 28-33. URL : <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2021/10%28131%29/pages-28-33/emocijne-vigorannya-medichnih-pracivnikov-modeli-faktori-riziku-ta-protektivni-faktori#gsc.tab=0>
- [12] Duration of second victim symptoms in the aftermath of a patient safety incident and association with the level of patient harm: a cross-sectional study in the Netherlands / K. Vanhaecht et al. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. Issue 7. P. e029923. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029923>
- [13] The Surgeon as the Second Victim? Results of the Boston Intraoperative Adverse Events Surgeons' Attitude (BISA) Study / K. Han et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017. Vol. 224. Issue 6. P. 1048-1056. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.039>
- [14] Chan S. T., Khong P., Wang W. Psychological responses, coping and supporting needs of healthcare professionals as second victims. *International Nursing Review*. 2017. Vol. 64. Issue 2. P. 242-262. <https://doi.org/10.1111/inr.12317>
- [15] Siddaiah-Subramanya M., To H., Haigh C. The psychosocial impact of surgical complications on the operating surgeon: A scoping review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021. Vol. 67. P. 102530. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102530>
- [16] Marmon L. M., Heiss K. Improving surgeon wellness: The second victim syndrome and quality of care. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2015. Vol. 24. Issue 6. P. 315-318. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2015.08.011>
- [17] Surgical complications and their implications for surgeons' well-being / A. Pinto, O. Faiz, C. Bicknell, C. Vincent. *British Journal of Surgery*. 2013. Vol. 100. Issue 13. P. 1748-1755. <https://doi.org/10.1002/bjs.9308>
- [18] Collateral damage: the effect of patient complications on the surgeon's psyche / A. M. Patel et al. *Surgery*. 2010. Vol. 148. Issue 4. P. 824-830. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.024>
- [19] Biggs S., Waggett H. B., Shabir J. Impact of surgical complications on the operating surgeon. *Colorectal Disease*. 2020. Vol. 22. Issue 9. P. 1169-1174. <https://doi.org/10.1111/codi.15021>
- [20] Burnout and Medical Errors Among American Surgeons / T. D. Shanafelt et al. *Annals of Surgery*. 2010. Vol. 251. Issue 6. P. 995-1000. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bfadab3>
- [21] Exposure to Workplace Trauma and Posttraumatic Stress Disorder Among Intern Physicians / M. C. Vance et al. *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4. Issue 6. P. e2112837. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12837>
- [22] Male and Female Physician Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis / D. Duarte et al. *JAMA Psychiatry*. 2020. Vol. 77. Issue 6. P. 587-597. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0011>
- [23] BRIEF COMMUNICATION Suicide mortality among medical doctors in Finland: Are females more prone to suicide than their male colleagues? / S. Lindeman, E. Läärä, J. Hirvonen, J. Lönnqvist. *Psychological Medicine*. 1997. Vol. 27. Issue 5. P. 1219-1222. <https://doi.org/10.1017/s0033291796004680>
- [24] Suicide Compared to Other Causes of Mortality in Physicians / D. M. Torre et al. *Suicide & Life-Threatening Behavior*. 2005. Vol. 35. Issue 2. P. 146-153. <https://doi.org/10.1521/suli.35.2.146.62878>
- [25] Carpenter L. M., Swerdlow A. J., Fear N. T. Mortality of doctors in different specialties: findings from a cohort of 20000 NHS hospital consultants. *Occupational & Environmental Medicine*. 1997. Vol. 54. Issue 6. P. 388-395. <https://doi.org/10.1136/oem.54.6.388>
- [26] Richings J. C., Khara G. S., McDowell M. Suicide in Young Doctors. *British Journal of Psychiatry*. 1986. Vol. 149. P. 475-478. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.4.475>
- [27] Suicide in doctors: a study of risk according to gender, seniority and specialty in medical practitioners in England and Wales, 1979-1995 / K. Hawton et al. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2001. Vol. 55. Issue 5. P. 296-300. <https://doi.org/10.1136/jech.55.5.296>
- [28] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016. Vol. 388. Issue 10053. P. 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
- [29] Suicide Trends Among and Within Urbanization Levels by Sex, Race/Ethnicity, Age Group, and Mechanism of Death – United States, 2001-2015. Morbidity and mortality weekly report / A. Z. Ivey-Stephenson et al. *Surveillance Summaries*. 2017. Vol. 66. Issue 18. P. 1-16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6618a1>
- [30] Prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder in Emergency Physicians in the United States / J. A. DeLucia et al. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019. Vol. 20. Issue 5. P. 740-746. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.7.42671>
- [31] Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention / X. R. Miao et al. *Military Medical Research*. 2018. Vol. 5. Issue 1. P. 32. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
- [32] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- [33] Карачевський А. Б. Адаптація шкал та опитувальників українською та російською мовами щодо посттравматичного стресового розладу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шуплика*. 2016. Вип. 25. С. 607-622.
- [34] Practitioner's Guide to Empirically Based Measures of Anxiety. ABC Clinical Assessment Series / eds. M. M. Antony, S. M. Orsillo, L. Roemer. Springer New York, 2001. 512 p. <https://doi.org/10.1007/b108176>
- [35] PTSD: National Center for PTSD. PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5). U.S. Department Of Veterans Affairs. 2014. URL : <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>
- [36] Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.02.2016 № 121. *Нейроновс. Психоневрологія та нейропсихіатрія*. 2016. № 3. С. 49-64. URL : <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2016/3%2877%29/article-1676/reakciya-na-vazhkiy-stres-ta-rozlad-adaptaciyi-posttravmatichnij-stresoviy-rozlad#gsc.tab=0>
- [37] Newport D. J., Nemeroff C. B. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000. Vol. 10. Issue 2. P. 211-218. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00080-5)
- [38] Neigh G. N., Ali F. F. Co-morbidity of PTSD and immune system dysfunction: opportunities for treatment. *Current Opinion in Pharmacology*. 2016. Vol. 29. P. 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.011>
- [39] Assessment of Plasma C-Reactive Protein as a Biomarker of Posttraumatic Stress Disorder Risk / S. A. Eraly et al. *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71. Issue 4. P. 423-431. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4374>
- [40] Longitudinal epigenome-wide association studies of three male military cohorts reveal multiple CpG sites associated with post-traumatic stress disorder / C. Snijders et al. *Clinical Epigenetics*. 2020. Vol. 12. Issue 1. P. 11. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0798-7>
- [41] Longitudinal genome-wide methylation study of PTSD treatment using prolonged exposure and hydrocortisone / R. Yang et al. *Translational Psychiatry*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 398. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01513-5>
- [42] Даник Ю. Г., Зборовська О. В. Методика апаратно-інструментального виявлення та діагностики стрес-асоційованих та посттравматичних стресових розладів. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4. № 2. С. 114-121. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.114>
- [43] Committee on the Assessment of Ongoing Efforts in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder, Board on the Health of Select Populations, & Institute of Medicine. *Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Final Assessment*. National Academies Press (US), 2014. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224878/#:p=12.5000>
- [44] Post-Traumatic Stress Symptoms in Healthcare Workers Dealing with the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review / G. d'Ettorre et al.

- International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18. Issue 2. P. 601. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020601>
- [45] Theorell T. COVID-19 and Working Conditions in Health Care. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020. Vol. 89. Issue 4. P. 193-194. <https://doi.org/10.1159/000507765>
- [46] Coping With COVID-19: Emergency Stress, Secondary Trauma and Self-Efficacy in Healthcare and Emergency Workers in Italy / M. Vagni, T. Maiorano, V. Giostra, D. Pajardi. *Frontiers in Psychology*. 2020. Vol. 11. P. 566912. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.566912>
- [47] Asian-Pacific perspective on the psychological well-being of healthcare workers during the evolution of the COVID-19 pandemic / N. Chew et al. *BJPsych Open*. 2020. Vol. 6. Issue 6. P. E116. <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.98>
- [48] Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis / P. A. Coventry et al. *PLoS Medicine*. 2020. Vol. 17. Issue 8. P. e1003262. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003262>
- [49] Sendler D. J., Rutkowska A., Makara-Studzinska M. How the exposure to trauma has hindered physicians' capacity to heal: prevalence of PTSD among healthcare workers. *European Journal of Psychiatry*. 2016. Vol. 30. Issue 4. P. 321-334.
- [50] National Health and Medical Research Council. Australian Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Stress Disorder, Posttraumatic Stress Disorder and Complex PTSD. *Phoenix Australia*. URL : <https://www.phoenixaustralia.org/australian-guidelines-for-ptsd/>
- [51] American Psychiatric Association. VA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder: Clinician Summary. *Focus*. 2018. Vol. 16. Issue 4. P. 430-448. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16408>
- [52] Inter-Agency Standing Committee. *IASC Guidelines on Mental Health and Psychosocial Support in Emergency Settings*. Geneva : IASC, 2007. 103 p. URL : <https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2021/11/ASC%20Guidelines%20on%20Mental%20Health%20and%20Psychosocial%20Support%20in%20Emergency%20Settings%20%28English%29.pdf>
- [53] KHSB Berlin. The European Network for Traumatic Stress – Training & Practice (TENTS-TP). <https://www.khsb-berlin.de/en/node/92148>
- [54] National Disaster Management Authority. National Disaster Management Guidelines: Psycho-Social Support and Mental Health Services in Disasters. New Delhi, 2009. 106 p. URL : <https://nidm.gov.in/PDF/pubs/NDMA/8.pdf>
- [55] Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD / E. Krediet et al. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2020. Vol. 23. Issue 6. P. 385-400. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>
- [56] Resick P. A., Monson C. M., Chard K. M. *Cognitive Processing Therapy for PTSD*. Guilford Press, 2016. 312 p.
- [57] Watkins L. E., Sprang K. R., Rothbaum B. O. Treating PTSD: A Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018. Vol. 12. P. 258. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00258>
- [58] Ehret M. Treatment of posttraumatic stress disorder: Focus on pharmacotherapy. *Mental Health Clinician*. 2019. Vol. 9. Issue 6. P. 373-382. <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.11.373>
- [59] World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders / M. Bauer et al. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2013. Vol. 14. Issue 5. P. 334-385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- [60] The glucocorticoid receptor-FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder / H. Li et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. Vol. 130. Issue 2. P. 877-889. <https://doi.org/10.1172/JCI130363>
- References**
- [1] Kendell, R. E. (1988). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (DSM-III-R). *American Journal of Psychiatry*, 145(10), 1301-1302. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1301>
- [2] Mykhailov, B. V., Semykopa, T. V., Lupei-Tkach, S. I., Serdiuk, O. I., Zinchenko, O. M., Viazmitina, S. O., Lemko, I. S., Haisak, M. O., Halachenko, O. O., & Sychevskyi, A. S. (2018). *Medyko-psychologichna reabilitatsiia uchasyntykh ATO v sanatorno-kurortnykh ustanovakh (klinichna nastanova) [Medical and psychological rehabilitation of participants in anti-terrorist operation at spa facilities: clinical guidelines]*. VAFK. [in Ukrainian].
- [3] Korolchuk, O. (2016). Posttraumatychnyi stresovyi rozlad yak novyi vykyk suchasnoi Ukraini [Post-traumatic stress disorder as a new challenge to the modern Ukraine]. *Investysii: praktyka ta dosvid*, (17), 104-111. [in Ukrainian].
- [4] Ustinov, O. V. (2016, March 04). Posttraumatychnyi stresovyi rozlad: spetsializovana dopomoha [Post-traumatic stress disorder: specialized care]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. <https://www.umj.com.ua/article/93804/posttraumatichnij-stresovij-rozlad-specializovana-dopomoga> [in Ukrainian].
- [5] Miao, X. R., Chen, Q. B., Wei, K., Tao, K. M., & Lu, Z. J. (2018). Post-traumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Military Medical Research*, 5(1), Article 32. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
- [6] Forneris, C. A., Gartlehner, G., Brownley, K. A., Gaynes, B. N., Sonnis, J., Coker-Schwimmer, E., Jonas, D. E., Greenblatt, A., Wilkins, T. M., Woodell, C. L., & Lohr, K. N. (2013). Interventions to Prevent Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(6), 635-650. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.02.013>
- [7] Feldner, M. T., Monson, C. M., & Friedman, M. J. (2007). A Critical Analysis of Approaches to Targeted PTSD Prevention: Current Status and Theoretically Derived Future Directions. *Behavior Modification*, 31(1), 80-116. <https://doi.org/10.1177/0145445506295057>
- [8] Draga, T. M., Myaluk, O. P., & Krynytska, I. Ya. (2017). Osoblyvosti syndromu emotsiinoho vyhorannia u medychnykh pratsivnykiv [Features of emotional burnout syndrome in health care workers]. *Medsestrynstvo*, 48-51. [in Ukrainian].
- [9] Seys, D., Wu, A. W., Van Gerven, E., Vleugels, A., Euwema, M., Panella, M., Scott, S. D., Conway, J., Sermeus, W., & Vanhaecht, K. (2013). Health Care Professionals as Second Victims after Adverse Events: A Systematic Review. *Evaluation & the Health Professions*, 36(2), 135-162. <https://doi.org/10.1177/0163278712458918>
- [10] Rinaldi, C., Leigheb, F., Vanhaecht, K., Donnarumma, C., & Panella, M. (2016). Becoming a "second victim" in health care: Pathway of recovery after adverse event. *Revista de Calidad Asistencial*, 31(Suppl. 2), 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.cal.2016.05.001>
- [11] Assonov, D. (2021). Emotsiine vyhorannia medychnykh pratsivnykiv: modeli, faktory ryzyku ta protektyvni faktory [Emotional burnout of healthcare professionals: models, risk factors and protective factors]. *Neironews. Psykhonevrolohiia ta neiropsykhiaitriia*, (10), 28-33. <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2021/10/28131%29/pages-28-33/emo-ciyne-vigorannya-medichnih-pracivnykiv-modeli-faktori-ryzyku-ta-protektivni-faktory#gsc.tab=0> [in Ukrainian].
- [12] Vanhaecht, K., Seys, D., Schouten, L., Bruyneel, L., Coeckelberghs, E., Panella, M., Zeeman, G., & Dutch Peer Support Collaborative Research Group. (2019). Duration of second victim symptoms in the aftermath of a patient safety incident and association with the level of patient harm: a cross-sectional study in the Netherlands. *BMJ Open*, 9(7), Article e029923. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029923>
- [13] Han, K., Bohnen, J. D., Peponis, T., Martinez, M., Nandan, A., Yeh, D. D., Lee, J., Demoya, M., Velmahos, G., & Kaafarani, H. (2017). The Surgeon as the Second Victim? Results of the Boston Intraoperative Adverse Events Surgeons' Attitude (BISA) Study. *Journal of the American College of Surgeons*, 224(6), 1048-1056. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.039>
- [14] Chan, S. T., Khong, P., & Wang, W. (2017). Psychological responses, coping and supporting needs of healthcare professionals as second victims. *International Nursing Review*, 64(2), 242-262. <https://doi.org/10.1111/inr.12317>
- [15] Siddaiah-Subramanya, M., To, H., & Haigh, C. (2021). The psychosocial impact of surgical complications on the operating surgeon: A scoping review. *Annals of Medicine and Surgery*, 67, Article 102530. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102530>
- [16] Marmor, L. M., & Heiss, K. (2015). Improving surgeon wellness: The second victim syndrome and quality of care. *Seminars in Pediatric Surgery*, 24(6), 315-318. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2015.08.011>
- [17] Pinto, A., Faiz, O., Bicknell, C., & Vincent, C. (2013). Surgical complications and their implications for surgeons' well-being. *British Journal of Surgery*, 100(13), 1748-1755. <https://doi.org/10.1002/bjs.9308>
- [18] Patel, A. M., Ingalls, N. K., Mansour, M. A., Sherman, S., Davis, A. T., & Chung, M. H. (2010). Collateral damage: the effect of patient complications on the surgeon's psyche. *Surgery*, 148(4), 824-830. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.024>
- [19] Biggs, S., Waggett, H. B., & Shabbir, J. (2020). Impact of surgical complications on the operating surgeon. *Colorectal Disease*, 22(9), 1169-1174. <https://doi.org/10.1111/codi.15021>
- [20] Shanafelt, T. D., Balch, C. M., Bechamps, G., Russell, T., Dyrbye, L., Satele, D., Collicott, P., Novotny, P. J., Sloan, J., & Freischlag, J. (2010). Burnout and Medical Errors Among American Surgeons. *Annals of Surgery*, 251(6), 995-1000. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b1fdab3>
- [21] Vance, M. C., Mash, H., Ursano, R. J., Zhao, Z., Miller, J. T., Clarion, M., West, J. C., Morganstein, J. C., Iqbal, A., & Sen, S. (2021). Exposure to Workplace Trauma and Posttraumatic Stress Disorder Among Intern Physicians. *JAMA Network Open*, 4(6), Article e2112837. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12837>
- [22] Duarte, D., El-Hagrassy, M. M., Couto, T., Gurgel, W., Fregni, F., & Correa, H. (2020). Male and Female Physician Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 77(6), 587-597. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0011>

- [23] Lindeman, S., Läärä, E., Hirvonen, J., & Lönnqvist, J. (1997). BRIEF COMMUNICATION Suicide mortality among medical doctors in Finland: Are females more prone to suicide than their male colleagues? *Psychological Medicine*, 27(5), 1219-1222. <https://doi.org/10.1017/S0033291796004680>
- [24] Torre, D. M., Wang, N. Y., Meoni, L. A., Young, J. H., Klag, M. J., & Ford, D. E. (2005). Suicide Compared to Other Causes of Mortality in Physicians. *Suicide & Life-Threatening Behavior*, 35(2), 146-153. <https://doi.org/10.1521/suli.35.2.146.62878>
- [25] Carpenter, L. M., Swerdlow, A. J., & Fear, N. T. (1997). Mortality of doctors in different specialties: findings from a cohort of 20000 NHS hospital consultants. *Occupational & Environmental Medicine*, 54(6), 388-395. <https://doi.org/10.1136/oem.54.6.388>
- [26] Richings, J. C., Khara, G. S., & McDowell, M. (1986). Suicide in Young Doctors. *British Journal of Psychiatry*, 149, 475-478. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.4.475>
- [27] Hawton, K., Clements, A., Sakarovich, C., Simkin, S., & Deeks, J. J. (2001). Suicide in doctors: a study of risk according to gender, seniority and specialty in medical practitioners in England and Wales, 1979-1995. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 55(5), 296-300. <https://doi.org/10.1136/jech.55.5.296>
- [28] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
- [29] Ivey-Stephenson, A. Z., Crosby, A. E., Jack, S., Haileyesus, T., & Kresnow-Sedacca, M. J. (2017). Suicide Trends Among and Within Urbanization Levels by Sex, Race/Ethnicity, Age Group, and Mechanism of Death – United States, 2001-2015. Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance Summaries*, 66(18), 1-16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6618a1>
- [30] DeLucia, J. A., Bitter, C., Fitzgerald, J., Greenberg, M., Dalwari, P., & Buchanan, P. (2019). Prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder in Emergency Physicians in the United States. *Western Journal of Emergency Medicine*, 20(5), 740-746. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.7.42671>
- [31] Miao, X. R., Chen, Q. B., Wei, K., Tao, K. M., & Lu, Z. J. (2018). Post-traumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Military Medical Research*, 5(1), Article 32. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
- [32] American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- [33] Karachevskiy, A. B. (2016). Adaptatsiia shkal ta opytuvalnykh ukrainskoiu ta rosiiskoiu movamy shchodo posttravmatychnoho stresovoho rozladu [Adaptation of PTSD scales and questionnaires for ukrainian and russian languages]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykh NMAPO im. P. L. Shupyka*, (25), 607-622. [in Ukrainian].
- [34] Antony, M. M., Orsillo, S. M., & Roemer, L. (Eds.). (2001). *Practitioner's Guide to Empirically Based Measures of Anxiety*. ABCT Clinical Assessment Series. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/b108176>
- [35] PTSD: National Center for PTSD. (2014). *PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5)*. U.S. Department Of Veterans Affairs. <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>
- [36] (2016). Reaktsiia na vazhkyi stres ta rozlady adaptatsii. Post-travmatychnyi stresoviy rozlad. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtrynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysockspetsializovanoi) medychnoi dopomohy : Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 23.02.2016 № 121 [Severe stress response and maladaptation. Post-traumatic stress disorder. The standardized clinical guideline for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: Order of the Minister of Health of Ukraine No. 121]. *Neuronews. Psykhonevrolohii ta neiropsykhiatrii*, (3), 49-64. <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2016/3%2877%29/article-1676/reakciya-na-vazhkiy-stres-ta-rozlady-adaptatsiyi-posttravmatychniy-stresoviy-rozlad#gsc.tab=0> [in Ukrainian].
- [37] Newport, D. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 211-218. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00080-5)
- [38] Neigh, G. N., & Ali, F. F. (2016). Co-morbidity of PTSD and immune system dysfunction: opportunities for treatment. *Current Opinion in Pharmacology*, 29, 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.011>
- [39] Eraly, S. A., Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., Barkauskas, D. A., Biswas, N., Agorastos, A., O'Connor, D. T., Baker, D. G., & Marine Resiliency Study Team. (2014). Assessment of Plasma C-Reactive Protein as a Biomarker of Posttraumatic Stress Disorder Risk. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 423-431. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4374>
- [40] Snijders, C., Maihofer, A. X., Ratanatharathorn, A., Baker, D. G., Boks, M. P., Geuze, E., Jain, S., Kessler, R. C., Pishva, E., Risbrough, V. B., Stein, M. B., Ursano, R. J., Vermetten, E., Vinkers, C. H., PGC PTSD EWAS Consortium, Smith, A. K., Uddin, M., Rutten, B., & Nievergelt, C. M. (2020). Longitudinal epigenome-wide association studies of three male military cohorts reveal multiple CpG sites associated with post-traumatic stress disorder. *Clinical Epigenetics*, 12(1), Article 11. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0798-7>
- [41] Yang, R., Xu, C., Bierer, L. M., Flory, J. D., Gautam, A., Bader, H. N., Lehrner, A., Makotkine, I., Desarnaud, F., Miller, S. A., Jett, M., Hammamieh, R., & Yehuda, R. (2021). Longitudinal genome-wide methylation study of PTSD treatment using prolonged exposure and hydrocortisone. *Translational Psychiatry*, 11(1), Article 398. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01513-5>
- [42] Danyk, Yu., & Zborovska, O. (2019). Metodika aparatno-instrumentalnoho vyaviennia ta diahnostryky stres-asotsiovanykh ta posttravmatychnykh stresovykh rozladiv [Methods of Hardware and Instrumental Detection and Diagnosis of Stress-Associated and Post-Traumatic Stress Disorders]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 4(2), 114-121. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.114> [in Ukrainian].
- [43] Committee on the Assessment of Ongoing Efforts in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder, Board on the Health of Select Populations, & Institute of Medicine. (2014). *Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Final Assessment*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224878/#:po=12.5000>
- [44] d'Ettorre, G., Ceccarelli, G., Santinelli, L., Vassalini, P., Innocenti, G. P., Alessandri, F., Koukopoulos, A. E., Russo, A., d'Ettorre, G., & Tarsitani, L. (2021). Post-Traumatic Stress Symptoms in Healthcare Workers Dealing with the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), Article 601. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020601>
- [45] Theorell, T. (2020). COVID-19 and Working Conditions in Health Care. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89(4), 193-194. <https://doi.org/10.1159/000507765>
- [46] Vagni, M., Maiorano, T., Giostra, V., & Pajardi, D. (2020). Coping With COVID-19: Emergency Stress, Secondary Trauma and Self-Efficacy in Healthcare and Emergency Workers in Italy. *Frontiers in Psychology*, 11, Article 566912. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.566912>
- [47] Chew, N., Ngiam, J. N., Tan, B. Y., Tham, S. M., Tan, C. Y., Jing, M., Sagayanathan, R., Chen, J. T., Wong, L., Ahmad, A., Khan, F. A., Marmin, M., Hassan, F. B., Sharon, T. M., Lim, C. H., Mohaini, M., Danuaji, R., Nguyen, T. H., Tsvigoulis, G., Tsiodras, S., ... Sharma, V. K. (2020). Asian-Pacific perspective on the psychological well-being of healthcare workers during the evolution of the COVID-19 pandemic. *BJPsych Open*, 6(6), Article E116. <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.98>
- [48] Coventry, P. A., Meader, N., Melton, H., Temple, M., Dale, H., Wright, K., Cloitre, M., Karatzias, T., Bisson, J., Roberts, N. P., Brown, J., Barbui, C., Churchill, R., Lovell, K., McMillan, D., & Gilbody, S. (2020). Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLOS Medicine*, 17(8), Article e1003262. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003262>
- [49] Sandler, D. J., Rutkowska, A., & Makara-Studzinska, M. (2016). How the exposure to trauma has hindered physicians' capacity to heal: prevalence of PTSD among healthcare workers. *European Journal of Psychiatry*, 30(4), 321-334.
- [50] National Health and Medical Research Council. (n.d.). *Australian Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Stress Disorder, Posttraumatic Stress Disorder and Complex PTSD*. Phoenix Australia. <https://www.phoenixaustralia.org/australian-guidelines-for-ptsd/>
- [51] American Psychiatric Association. (2018). VA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder: Clinician Summary. *Focus*, 16(4), 430-448. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16408>
- [52] Inter-Agency Standing Committee. (2007). *IASC Guidelines on Mental Health and Psychosocial Support in Emergency Settings*. IASC. <https://interagencystandingcommittee.org/system/files/2020/11/IASC%20Guidelines%20on%20Mental%20Health%20and%20Psychosocial%20Support%20in%20Emergency%20Settings%20%28English%29.pdf>
- [53] KHSB Berlin. (n.d.). *The European Network for Traumatic Stress – Training & Practice (TENTS-TP)*. <https://www.khsb-berlin.de/en/node/92148>
- [54] National Disaster Management Authority. (2009). *National Disaster Management Guidelines: Psycho-Social Support and Mental Health Services in Disasters*. New Delhi. <https://nidm.gov.in/PDF/pubs/NDMA/8.pdf>
- [55] Krediet, E., Bostoen, T., Breeksema, J., van Schagen, A., Passie, T., & Vermetten, E. (2020). Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(6), 385-400. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>
- [56] Resick, P. A., Monson, C. M., & Chard, K. M. (2016). *Cognitive Processing Therapy for PTSD*. Guilford Press.



- [57] Watkins, L. E., Sprang, K. R., & Rothbaum, B. O. (2018). Treating PTSD: A Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 258. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00258>
- [58] Ehret, M. (2019). Treatment of posttraumatic stress disorder: Focus on pharmacotherapy. *Mental Health Clinician*, 9(6), 373-382. <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.11.373>
- [59] Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., & Šon behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5), 334-385. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- [60] Li, H., Su, P., Lai, T. K., Jiang, A., Liu, J., Zhai, D., Campbell, C. T., Lee, F. H., Yong, W., Pasricha, S., Li, S., Wong, A. H., Ressler, K. J., & Liu, F. (2020). The glucocorticoid receptor-FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(2), 877-889. <https://doi.org/10.1172/JCI130363>

## Інгібітори імунних контрольних точок у терапії метастатичного колоректального раку (огляд літератури)

П. П. Сорочан <sup>A,C,E,F</sup>, І. А. Громакова <sup>\*B,D</sup>, Н. Е. Прохач <sup>C-E</sup>, І. С. Громакова <sup>B,D</sup>

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

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:

колоректальний рак, метастази, інгібітори імунних контрольних точок, радіотерапія, хіміотерапія, таргетні препарати.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 354-364

\*E-mail: radimiririna@gmail.com

### Key words:

colorectal cancer, metastasis, immune checkpoint inhibitors, radiotherapy, chemotherapy, drug targeting.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 354-364

**Мета роботи** – схарактеризувати клінічні досягнення терапії інгібіторами імунних контрольних точок хворих на метастатичний колоректальний рак і проаналізувати результати випробувань комбінованого застосування цих інгібіторів з хіміотерапією, радіотерапією та таргетними препаратами.

**Результати.** Підсумовано результати клінічних випробувань інгібіторів імунних контрольних точок (ІКТ) у хворих на MSI-H/dMMR метастатичний колоректальний рак (МКР), що стали основою для схвалення до застосування цих препаратів FDA. Навели результати комбінованого застосування ІКТ у хворих із MSS/pMMR статусом. Схарактеризували потенційні біомаркери відповіді на ІКТ у хворих на МКР.

**Висновки.** Ефективність ІКТ та їхніх комбінацій доведена у хворих із MSI-H/dMMR статусом. Тривають випробування з застосуванням комбінованих стратегій у хворих на MSS МКР, що обмежуються невеликими дослідженнями I/II фази і не завжди мають групу порівняння. Немає відомостей щодо тривалої відповіді на лікування в разі застосування комбінованих стратегій.

### Immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer therapy (a review)

P. P. Sorochan, I. A. Hromakova, N. E. Prokhach, I. S. Hromakova

**Aim** – to characterize the clinical achievements of therapy with immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer and to analyze the trial results of combined use of these inhibitors with chemotherapy, radiotherapy, and targeted drugs.

**Results.** The review has summarized the clinical trial results of immune checkpoint inhibitors (ICI) in patients with MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer (mCRC), which were the basis for FDA approval of these drugs use. The results of the ICI combined use in patients with MSS/pMMR status have been described. Potential biomarkers of response to ICI in patients with CRC have been characterized.

**Conclusions.** The effectiveness of ICI and their combinations has been proven in patients with MSI-H/dMMR status. Trials using combination strategies in MSS mCRC patients are ongoing and limited to small phase I/II trials and do not always have a comparison group. There is no evidence of a durable response rate to treatment when combination strategies are used.

Колоректальний рак (КР) – одне з найчастіших злоякісних новоутворень у світі. Йому належить третє місце в структурі онкологічної захворюваності, друге – у структурі смертності. У 2020 році зареєстрували понад 1,9 млн нових випадків захворювання на КР і 935 000 смертей [1]. Впровадження інгібіторів імунних контрольних точок (анти-PD1/PD-L1 і анти-CTLA моноклональних антитіл) забезпечило значні досягнення в лікуванні кількох типів пухлин, як-от меланома, рак легенів і нирок. Але лише мала частина хворих на метастатичний колоректальний рак (МКР), зокрема хворі з феноменом мікросателітної нестабільності (MSI-H) або дефектною системою репарації помилково спарених нуклеотидів (dMMR), мають тривалі відповіді в разі застосування цього підходу [2].

При КР частота MSI-H залежить від стадії захворювання. Близько 12–16 % пацієнтів з I–III стадіями мають MSI-H/dMMR пухлини. У хворих із IV стадії MSI-H/dMMR пухлини становлять майже 4 % [3].

Успіх інгібіторів імунних контрольних точок (ІКТ) у лікуванні MSI-H/dMMR пухлин пов'язаний із їхнім гіпермутуваним фенотипом, збільшеним синтезом пухлинних

неоантигенів, підвищеною інфільтрацією пухлинного мікрооточення Т-клітинами, особливо клітинами пам'яті та цитотоксичними Т-лімфоцитами, ефекторами антипухлинної імунної відповіді [4].

Більшість хворих на МКР (96 %) мають мікросателітно стабільні пухлини (MSS), пухлини з низькою мікросателітною нестабільністю (MSI-L), пухлини без порушень у системі репарації помилково спарених нуклеотидів (proficient MMR (pMMR)), що слабо реагують на ІКТ-терапію. Для цих хворих гостро необхідний розвиток ефективної імунотерапії. Нині чимало досліджень присвячені аналізу результатів використання комбінації ІКТ з хіміє-, радіотерапією та таргетними препаратами для трансформації імунотолерантного пухлинного мікросередовища MSS/pMMR пухлин.

### Мета роботи

Схарактеризувати клінічні досягнення терапії інгібіторами імунних контрольних точок хворих на метастатичний колоректальний рак і проаналізувати результати випробувань комбінованого застосування цих інгібіторів

з хімієтерапією, радіотерапією та таргетними препаратами.

**Імунотерапія MSI-H/dMMR метастатичного колоректального раку.** Імунотерапія з використанням пембролізумабу або ніволумабу (PD-1 інгібітори) з/без іпіліумабу (CTLA-4 інгібітор) показала істотну протипухлинну активність у клінічних випробуваннях при MSC-I/dMMR мКР. Це спричинило включення названих агентів до стандартів лікування.

Ефективність ІКТ доведена в разі застосування препаратів як першої лінії терапії у наївних до хімієтерапії пацієнтів із MSI/dMMR мКР. У дослідження CheckMate-142 залучили 45 попередньо не лікованих хворих, котрі отримували ніволумаб (3 мг/кг кожні 2 тижні) та низькі дози іпіліумабу (кожні 6 тижнів) до прогресування захворювання. Після медіани періоду спостереження, що становила 29 місяців, частота об'єктивних відповідей (ЧОВ) становила 72 %, а 2-річна виживаність без прогресування (ВБП) та загальна виживаність (ЗВ) – 57 % та 79 % відповідно [5].

У дослідженні KEYNOTE-177 (NCT02563002) [6] 307 хворих на метастатичний MSI-H/dMMR КР рандомізовані для отримання першої лінії терапії пембролізумабом у дозі 200 мг кожні 3 тижні протягом 2 років або модифікованого режиму FOLFOX6 (фторурацил (5-ФУ), лейковорин, оксаліплатин) або FOLFIRI (5-ФУ, лейковорин, іринотекан) кожні 2 тижні з бевацизумабом або цетуксімабом чи без них. Пембролізумаб перевершував хімієтерапію за ВБП (медіана 16,5 місяця проти 8,2 місяця), ЧОВ (43,8 % проти 33,1 %) та частотою повної відповіді (ЧПВ) (11,1 % проти 3,9 %) Частота пов'язаних із лікуванням побічних проявів  $\geq 3$  ступеня становила 22 % та 66 % для пембролізумабу та хімієтерапії відповідно. На підставі результатів дослідження III фази KEYNOTE-177 Управління за санітарним наглядом за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration – FDA) затвердило пембролізумаб як терапію першої лінії в пацієнтів із неоперабельним або dMMR/MSI-H мКР.

Очікують на результати III фази дослідження CA209-8HW (NCT04008030) та III фази дослідження COMMIT (NCT02997228). У дослідженні CA209-8HW порівнюють результати лікування 3 груп пацієнтів, котрі як першу лінію терапії отримували хімієтерапію та таргетну терапію, ніволумаб і ніволумаб з іпіліумабом. У дослідженні COMMIT оцінюють результати лікування пацієнтів, котрі як першу лінію терапії отримували комбінацію mFOLFOX6, бевацизумабу й ателозумабу, та хворих, які отримували лише ателозумаб.

Здійснили випробування ІКТ у хворих на MSI-H/dMMR мКР, які попередньо отримували хімієтерапію. Дослідження KEYNOTE-016 включало 86 пацієнтів з dMMR пухлинами, серед них 40 хворих на КР [7] отримували пембролізумаб у дозі 10 мг/кг кожні 2 тижні. У пацієнтів із MSI-H КР ЧОВ становила 52 %, дворічна ВБП – 59 %, дворічна ЗВ – 72 %. Подібні результати встановили у дослідженнях KEYNOTE-164 і KEYNOTE-158. У KEYNOTE-164 клінічну активність пембролізумабу оцінювали у 124 пацієнтів із попередньо лікованим MSR-H/dMMR мКР. У цьому дослідженні 200 мг пембролізумабу вводили кожні 3 тижні, його ефективність оцінювали у двох когортах: пацієнтів, котрі отримували  $\geq 2$  попередні лінії стандартної терапії (когорта А), та хворих,

які отримували  $\geq 1$  попередню лінію терапії (когорта В). ЧОВ становила 33 % в обох когортах, медіана ВБП – 2,3 місяця в когорті А і 4,1 місяця в когорті В, медіана ЗВ – 31,4 місяця в когорті А і не досягнута в когорті В [8]. У KEYNOTE-158, що включало 77 пацієнтів із MSI-H солідними пухлинами, серед котрих не було хворих на КР, ЧОВ становила 37,7 %, а ВБП та ЗВ у 6 місяців – 45 % і 73 % відповідно [9].

На підставі результатів аналізу 5 випробувань (KEYNOTE-016, -164, -012, -028 та -158), у яких проаналізовано результати лікування 149 пацієнтів із MSI-H/dMMR пухлинами, включаючи 90 хворих на мКР, пембролізумаб у 2017 р. схвалений FDA для лікування солідних MSI-H/dMMR пухлин незалежно від локалізації первинної пухлини.

У дослідженні CheckMate 142 trial оцінювали клінічну активність іншого блокатора PD1 ніволумабу та його комбінації з блокатором CTLA-4 іпіліумабом у когортах хворих, які попередньо отримували хімієтерапевтичне лікування. Ніволумаб отримували 74 пацієнти (3 мг/кг кожні 2 тижні) ЧОВ становила 31,1 %. Контроль захворювання протягом 12 тижнів або довше визначили у 69 % хворих, 12-місячна ВБП і загальна виживаність становила 50 % і 73 % відповідно [10]. Ніволумаб (3 мг/кг кожні 3 тижні) та іпіліумаб (1 мг/кг кожні 3 тижні) отримували 119 пацієнтів. ЧОВ становила 55 %, 12-місячна ВБП і загальна виживаність – 71 % і 85 % відповідно [11]. Пов'язані з лікуванням побічні ефекти 3–4 ступенів спостерігали в 32 % пацієнтів, а серед хворих, які отримували лише ніволумаб, – 20 % випадків. Отже, комбінація ІКТ дає додаткові клінічні переваги у хворих із попередньо лікованим MSI-H/dMMR мКР.

У 2017 році FDA надала прискорене схвалення ніволумабу (OPDIVO, компанія Bristol-Myers Squibb Company) для лікування пацієнтів віком 12 років і більше із dMMR/MSI-H мКР, який прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. У 2018 році схвалено комбінацію ніволумабу та іпіліумабу.

Досліджують протипухлинну активність інших інгібіторів PD-L1, дурвалумабу (NCT03435107) та авелумабу (NCT03150706) у хворих на MSI-H/dMMR мКР.

**Хімієтерапія та інгібітори імунних контрольних точок.** Обґрунтування доцільності комбінованого застосування хімієтерапії та ІКТ полягає в тому, що хімієтерапія може спричинити одночасне вивільнення пухлинних антигенів, зменшення популяції імуносупресорних клітин і збільшення вивільнення цитокинів [12]. Імуномодульовальні властивості притаманні загальноживаним під час лікування мКР цитотоксичним препаратам. 5-фторурацил викликає селективне виснаження пухлино-асоційованих MDSC і збільшення інфільтрації пухлини CD8+ Т-клітинами [13]. Оксаліплатин індукує імуногенну загибель (I3) пухлинних клітин, спричиняє активацію дендритних клітин і збільшує інфільтрацію пухлин CD8+ Т-клітинами [14, 15]. Підвищену експресію кальретикуліну на поверхні пухлинних клітин (ознаку I3) і підвищену експресію MHC-I спостерігали під впливом дії іринотекану [16]. У разі застосування стандартних під час лікування хворих на мКР хімієтерапевтичних режимів FOLFOX (фторурацил, лейковорин і оксаліплатин) та FOLFIRI (фторурацил, лейковорин та іринотекан)

спостерігали істотне зниження рівня Тгег у пацієнтів із високим вмістом цих імуносупресорних клітин перед хіміотерапією [17].

Отримали попередні результати кількох випробувань комбінації хіміотерапевтичних препаратів з ІКТ.

Shahda et al. [18] представили результати дослідження II фази, де оцінювали ефективність лікування, що поєднувало пембролізумаб із mFOLFOX6. У дослідження включили 30 пацієнтів незалежно від MMR-статусу. Повна відповідь зафіксована в 1 пацієнта, часткова – у 15 осіб, стабілізація хвороби – у 14.

У випробуванні MEDETRIME Іb/II фази пацієнти з RAS-мутуванням, попередньо нелікованим MSS МКР отримували дурвалумаб і тремеліумаб у комбінації з FOLFOX. Проміжний аналіз ефективності здійснили після досягнення медіани лікування 13,4 місяця. Медіана ВБП не досягнута, ВБП через 6 місяців – у 10/16 пацієнтів (62,5 %) при 5 ПВ, 5 ЧВ і 4 випадках стабілізації захворювання [19].

Дослідження KEYNOTE-651 фази Іb (NCT03374254) оцінювало результати застосування пембролізумабу в комбінації з mFOLFOX7 (когорти В) або FOLFIRI (когорти D) у пацієнтів із MSR/pMMR mCRC. Пацієнти когорти В не отримували попередньої системної хіміотерапії, а пацієнтам когорти D призначали одну попередню хіміотерапію на основі фторпіримідину та оксаліплатину. Лікування отримували 31 хворий у когорті В і 32 пацієнти в когорті D. Терапію припинили 19 (61 %) пацієнтів у когорті В і 20 (63 %) осіб із когорти D, передусім через прогресування захворювання. Підтверджену об'єктивну відповідь спостерігали в 18 пацієнтів (58 %; 1 ПВ, 17 ЧВ) і 5 хворих (16 %; 5 ЧВ) у когортах В і D відповідно; КЗ становив 94 % і 63 % відповідно. Середня тривалість відповіді – 10,3 місяця в когорті В і 17,4 місяця у когорті D. Отже, попередні докази ефективності отримали для обох когорт. Усі пацієнти мали  $\geq 1$  побічний ефект (ПЕ), пов'язаний із лікуванням; ПЕ  $\geq 3$  ступеня зареєстрували у 18 (58 %) пацієнтів когорти В і 17 (53 %) осіб когорти D. Найпоширеніші ПЕ – зменшення кількості нейтрофілів (23 %) у когорті В, нейтропенія та діарея (13 % кожна) у когорті D. Рекомендовані дози для дослідження II фази визначені як початковий рівень доз для обох когорт [20].

Триває дослідження I фази (NCT03626922), у якому оцінюють комбінацію пембролізумабу, оксаліплатину та пеметрекседу в пацієнтів із рефрактерним до хіміотерапії MSS МКР.

**Радіотерапія та інгібітори імунних контрольних точок.** З'являються докази, що підтверджують синергичну протипухлинну активність променевої терапії (ПТ) в поєднанні з ІКТ. Вивільнення імуностимулювальних сигналів і неоантигенів після радіотерапії призводить до глибоких змін у пухлинному мікрооточенні (ПМО) та сприяє протипухлинним імунним реакціям, що можуть бути додатково посилені системними імуностимулювальними агентами, як-от ІКТ [21–23].

Отримали результати застосування комбінації ПТ та ІКТ у хворих на МКР. У випробуванні II фази (NCT03104439) [24] 40 пацієнтів із рефрактерним MSS МКР отримували іпіліумаб, ніволумаб та ПТ (8 Гр у 3 фракціях на одне метастатичне ураження). Частота контролю захворювання (ЧЗ) становила 17,5 %, частота об'єктивної відповіді – 7,5 % за результатами ІТТ-аналізу

(intention-to-treat). Побічні ефекти виявили у 55 % хворих. У випробуванні II фази [25] хворі з рефрактерним до хіміотерапії pMMR МКР отримували дурвалумаб, тремеліумаб і ПТ. ЧОВ становила 8,3 %, медіана ВБП – 1,8 місяця, медіана ЗВ – 11,4 місяця. У 25 % пацієнтів визначили побічні ефекти лікування 3–4 ступенів. Зафіксували рідкісні випадки системної імунної відповіді та регресії в неопромінених ураженнях (абскопальна реакція).

Описали випадок повної патологічної відповіді в результаті застосування комбінації радіотерапії та пембролізумабу в хворого на dMMR/MSI-H МКР як терапії другої лінії. Ознак пухлини не було протягом 11 місяців спостереження без терапії [26].

Триває низка досліджень, в яких оцінюють результати комбінованого лікування ІКТ і радіотерапією хворих на МКР. У рандомізованому дослідженні II фази (NCT04001101) порівнюють результати радіотерапії та комбінації радіотерапії, пембролізумабу у хворих із MSI-H пухлинами, включаючи MSI-H КР. Аналізують ефективність комбінації радіотерапії та пембролізумабу (NCT02837263, NCT02437071), радіотерапії та ніволумабу (NCT04575922), радіотерапії в комбінації з ніволумабом і іпіліумабом (NCT04575922), ніволумабом і регорафенібом (NCT04030260) у хворих на MSS МКР.

Активність стереотаксичної променевої терапії в комбінації з пембролізумабом тестують у хворих на МКР із метастазами в печінку (NCT02837263), а також в комбінації з атезоліумабом у пацієнтів із метастатичними пухлинами, включаючи КР (NCT02992912).

**Анти-EGFR препарати.** Моноклональні антитіла проти рецептора епідермального фактора росту (EGFR) цетуксимаб або панітумумаб, що призначають окремо або в комбінації з хіміотерапією, показали свою ефективність під час лікування МКР із немутуванням геном RAS [27].

Виявили, що цитуксимаб впливає на вроджену імунну ефекторну функцію шляхом активації NK клітин. Fc-константний регіон цетуксимабу зв'язується з активувальним рецептором CD16/FcγRIII на NK-клітинах, що призводить до активації NK-клітин і наступної літичної активності щодо пухлинних клітин шляхом процесу, що називали антитілозалежною клітинною цитотоксичністю (АЗКЦ) [28,29]. Лізіс пухлинних клітин активними NK-клітинами спричиняє вивільнення пухлинних антигенів, які потім презентуються CD8+-Т-лімфоцитам дендритними клітинами, праймуючи CD8+-Т-клітини для наступної протипухлинної активності [28]. Повідомляють і про більшу інфільтрацію метастатичних сайтів печінки імунними клітинами (включаючи CD3+-, CD8+- та CD56+-клітини) у хворих на колоректальний рак, які отримували цетуксимаб і хіміотерапію, ніж у пацієнтів, котрі отримували лише хіміотерапію або не отримували лікування [30]. Імунна активність цетуксимабу дає вагоме обґрунтування для його комбінації з ІКТ або іншими імунотерапіями для синергичної мобілізації адаптивного та вродженого протипухлинного імунітету.

Інший EGFR-інгібуєчий агент – панітумумаб, що не впливає на клітини вродженого й адаптивного імунітету, залучені до реалізації протипухлинної імунної відповіді.

У випробуванні II фази AVETUX оцінювали результати застосування mFOLFOX6 і цетуксимабу з авелумабом як терапію першої лінії при МКР без мутацій генів RAS

і BRAF незалежно від мікросателітного статусу (5 % пухлин – dMMR). ЧОВ становила 79,5 %, включаючи 6 повних і 25 часткових відповідей. Частота контролю захворювання – 92,3 %, ВБП (первинна кінцева точка) через 12 місяців – 40 %. Після медіани спостереження 16,2 місяця медіана ВБП становила 11,1 місяця, а ЗВ – 84,6 %. Хворі переносили лікування добре, авелумаб не додав несподіваних побічних ефектів до профілю безпеки стандартного режиму цетуксимаб + FOLFOX. Складні ПЕ зафіксували у 23 (60,5 %) хворих [31].

Розпочали дослідження AVETRIC (NCT04513951) для оцінювання ефективності нової терапевтичної стратегії, що поєднує посилений режим хіміотерапії, цетуксимаб та авелумаб. У цьому дослідженні II фази, що триває, хворі на мКР із немутованим геном RAS отримують до 12 циклів модифікованого FOLFOXIRI, цетуксимаб та авелумаб як терапію першої лінії з наступним підтримувальним лікуванням 5-ФУ, цетуксимабом та авелумабом незалежно від мікросателітного статусу. Первинна кінцева точка – PFS. Комбінацію авелумабу та цетуксимабу з режимом FOLFIRI (фолієва кислота + фторурацил + іринотекан) із наступним підтримувальним лікуванням авелумабодом досліджують у пацієнтів із раніше нелікованим мКР без мутацій генів RAS і BRAF у дослідженні FIRE-6 (EudraCT 2018-002010-12) [32].

Ефективність анти-EGFR препаратів у комбінації з ІКТ тестують і на пізніших лініях терапії. Продовжують дослідження фази Ib/II (NCT02713373) цетуксимабу та пембролізумабу в попередньо пролікованих хворих на мКР із немутованим геном RAS. Результати оцінили у 42 хворих. Шестимісячна ВБП становила 30 %, ЧОВ – 5 %, медіана ВБП і ЗВ – 4,1 місяця і 14,9 місяця відповідно, частота контролю захворювання – 73 %. У 30 % пацієнтів рівень РЕА знизився на понад 50 %, у 49 % хворих спостерігали зменшення тягаря захворювання, встановлене завдяки зменшенню суми таргетних уражень. Зафіксували збільшення пухлиноінфільтруючих цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) CD3+CD8+. Інфільтрація ЦТЛ більш виражена в пацієнтів, у котрих рівень РЕА зменшився більш ніж на 50 %, а також тих, які мали зменшення пухлинного навантаження [33]. Порівнянню з історичним контролем (монотерапія анти-EGFR), показники ВБП зрівняні, а ЗВ довша.

Здійснили попередній аналіз результатів випробування AVETUXIRI (NCT03608046), оцінювали клінічну ефективність і безпеку авелумабу в комбінації з цетуксимабом та іринотеканом під час лікування рефрактерного MSS мКР без мутації гена BRAFV600E. У першу стадію дослідження включили 10 хворих на мКР без мутації гена RAS (когорта А) та 13 пацієнтів із мКР з мутацією гена RAS (когорта В). У когорті А зареєстрували 3 часткових відповіді, у когорті В – жодної відповіді. ЧКЗ становила 60,0 % (6/10) і 61,5 % (8/13) у когортах А та В відповідно. Медіана ВБП і ЗВ становила 4,2 місяця і 12,7 місяця в когорті А, 3,8 місяця та 14,0 місяця в когорті В відповідно. Шестимісячна ВБП становила 40,0 % і 38,5 % у когортах А та В відповідно, 12-місячна ЗВ – 53,3 % і 57,7 % відповідно за когортами. Медіана тривалості спостереження за пацієнтами становила 9,2 місяця. Для мКР без мутації гена RAS досягнута первинна кінцева точка ефективності, що робить доцільним здійснення II стадії дослідження в когорті А. У когорті

В не зафіксували ЧВ, але обнадійливі показники ЧКЗ, ВБП і ЗВ дають підстави відкрити нову когорту для мКР з мутацією гена RAS (когорта С) із ВБП як первинною кінцевою точкою [34].

У дослідженні CAVE mCRC (EudraCT 2017-004392-32) вивчали комбінацію цетуксимабу й авелумабу як «rechallenge» терапію у хворих на мКР без мутації гена RAS із ПВ або ЧВ на першу лінію хіміотерапії в комбінації з цетуксимабом, у яких розвивалася резистентність до лікування.

Медіана ЗВ становила 13,1 місяця, медіана ВБП – 3,6 місяця. Пацієнти добре переносили лікування, ПЕ 3 ступеня зареєстрували в 22 % хворих. Найпоширеніші ПЕ 3 ступеня – висип (13 %) і діарея (4 %). Кращі результати виявили в пацієнтів із проявами шкірної токсичності (ШТ). У 33 пацієнтів із 2–3 ступенями ШТ медіана ЗВ становила 17,8 місяця, медіана ВБП – 4,6 місяця. У цих хворих зареєстрували 1 ПВ (3 %), 2 ЧВ (6,1 %) і 24 (72,7 %) випадки стабілізації захворювання. У 44 пацієнтів із 0–1 ступенями ШТ медіана ЗВ дорівнювала 8,2 місяця, медіана ВБП – 3,4 місяця. У цих хворих зареєстрували 0 ПВ, 3 ЧВ (6,8 %) і 20 (45,5 %) випадків стабілізації захворювання [35].

**Антиангіогенна терапія.** VEGF відіграє важливу роль у ухиленні пухлини від імунної відповіді. Цитокін має негативний вплив на дозрівання та антигенпрезентуючу функцію дендритних клітин, пригнічує активність Т-клітин, збільшуючи експресію інгібіторних імунних контрольних точок [36–38]. VEGF спричиняє експансію та збільшення імуносупресорної активності Treg і MDSC, поляризацію пухлино-асоційованих макрофагів M1 у бік M2 фенотипу [36]. VEGF-опосередкована імуносупресія та його негативний вплив на протипухлинну імунотерапію робить доцільним поєднання PD1/PDL1 антитіл з анти-VEGF препаратами.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні BACCI II фази оцінювали результати терапії 133 попередньо лікованих хворих на КР, які отримували атезоліумаб у комбінації з капецитабіном і бевацизумабом або плацебо з капецитабіном і бевацизумабом [39]. ЧОВ становила 8,54 % у групі хворих, які отримували всі три препарати, 4,35 % – у групі, що отримувала капецитабін і бевацизумаб. Додавання атезоліумабу поліпшувало ВБП (3,3 місяця проти 4,4 місяця,  $p = 0,051$ ). У пацієнтів із MSS пухлинами переваги за ВБП вираженіші ( $HR = 0,67$ ). У дослідженні MODUL пацієнти з нерезектабельним попередньо нелікованим мКР без BRAF мутацій отримували індукційну хіміотерапію FOLFOX і бевацизумабом, потім – підтримувальну терапію фторпіримідином і бевацизумабом з/без атезоліумабу. Додавання атезоліумабу не поліпшувало результати лікування. За оновленим аналізом результатів, ВБП не змінювалась, а виживаність істотно не збільшилася ( $HR = 0,86$ ;  $p = 0,28$ ) [40].

Зважаючи на слабе поліпшення результатів або взагалі його відсутність у разі поєднання ІКТ з хіміотерапевтичним препаратом і бевацизумабом, Antoniotti et al. [41] припустили: необхідна активніша хіміотерапевтична комбінація для ефективної стимуляції імунної відповіді. Тому запланували проспективне випробування II фази AtezoTRIBE, в якому хворі на нерезектабельний попередньо нелікований мКР незалежно від мікросателітного

статусу будуть рандомізовані в співвідношенні 1:2, щоб отримувати до 8 циклів FOLFOXIRI/бевацизумабу окремо або в комбінації з атезоліумабом, наступним підтримувальним лікуванням бевацизумабом і 5-фторурацил/лейковорином з атезоліумабом або без нього відповідно до групи лікування до прогресування захворювання. Первинна кінцева точка в дослідженні – ВБП.

Нещодавно опубліковано результати дослідження REGONIVO 1b фази, в якому оцінювали безпеку й ефективність регорафенібу та ніволумабу під час лікування мКР і метастатичного раку шлунка [42]. У когорті з 25 хворих на мКР 24 особи (96 %) мали MSS/рMMR мКР. Хворі отримували регорафенібу у дозі 80–160 мг/добу та ніволумабу у дозі 3 мг/кг. Максимальна переносна й оптимальна дози регорафенібу – 120 мг і 80 мг відповідно. У хворих на мКР ЧОВ становила 36 %, медіана ВБП – 7,9 місяця, медіана 3В не досягнута на час спостереження. Ці результати створюють підґрунтя для здійснення масштабних досліджень ніволумабу в поєднанні з регорафенібом.

Оприлюднено результати дослідження II фази REGOMUNE, де оцінювали активність авелумабу та регорафенібу (в дозі 160 мг) у пацієнтів із рефрактерним рMMR мКР [43]. Об'єктивні відповіді не зафіксовані, найкраща відповідь на лікування – стабілізація захворювання у 23 (53,5 %) пацієнтів і прогресування захворювання у 17 (39,5 %) хворих. Медіани ВБП і 3В становили 3,6 місяця та 10,8 місяця відповідно.

**MAP-кіназний сигнальний шлях.** RAS/RAF/MEK/ERK шлях (також відомий як MAP-кіназний) відіграє вирішальну роль в ініціації та прогресуванні пухлин. Активуючі мутації цього шляху у хворих на мКР призводять до формування імносупресивного фенотипу. У хворих на КР із мутацією гена KIPAS виявили знижену інфільтрацію пухлин макрофагами M1 та активованими CD4<sup>+</sup>-Т-клітинами пам'яті, суттєво підвищену інфільтрацію Treg [44]. Мутації KRAS призводять до підвищення експресії гранулоцитарно-макрофагального колоній-стимулювального фактора (GM-CSF) в ПМО КР, посилюючи інфільтрацію MDSC пухлин [45]. На моделі колоректального раку показано пригнічення KRASG12D експресії регуляторного фактора інтерферону 2 (IRF2), що призводить до підвищення експресії CXCL3 і стимуляції міграції MDSC в ПМО [46]. Інгібування MAPK-шляху може запобігти дії імносупресивних факторів, сприяючи підвищенню активності ІКТ.

Основні цілі терапевтичного підходу, спрямованого на MAPK-шлях, – MEK (MAPK/ERK кіназа), KRAS і BRAF білки. Відкриття інгібіторів KRASG12C ізоформи AMG510 (соторасибу) та MRTX849 (адаграсибу) поставили під сумнів догму щодо невразливості KRAS мутацій. Нещодавнє дослідження показало, що соторасибу може посилити протипухлинну імунну відповідь при комбінації з PD-1 інгібітором. З одного боку, соторасибу сприяє регресії пухлини, блокуючи шляхи росту та проліферації, з іншого, він індукує зміну експресії імномодулювальних факторів у ракових клітинах, якот Т-клітинні хемоаттрактанти CXCL10 та CXCL11. Ці хемокіни притягують пухлиносупресивні імунні клітини, включаючи Т-клітини, макрофаги та дендритні клітини, що призводить до тривалих протипухлинних Т-клітинних відповідей [47]. Під час застосування комбінації

соторасибу з анти-PD-1 спостерігали відповідь у 9 із 10 мишей із карциномою товстої кишки CT26 з KRAS мутацією, що є однією з найбільш імуночутливих моделей пухлин миші, а також індукцію Т-клітин пам'яті [48]. У пацієнтів із солідними пухлинами KRASG12C, що прогресують, включаючи КР, триває випробування фази 1b CodeBreakTM 101, де тестують комбінацію соторасибу з анти-PD-1 (NCT04185883).

У приклінічних дослідженнях показана клінічна значущість комбінації інгібіторів MEK з ІКТ [49,50]. Це актуалізувало клінічні випробування комбінації цих препаратів. Отримали результати рандомізованого контрольованого випробування III фази IMblaze 370 (NCT02788279), де оцінювали результати лікування атезоліумабом і кобіметинібом (когорта А) або тільки атезоліумабом (когорта В) хворих на мКР як терапії третьої лінії. Група порівняння отримувала регорафенібу. MSS пухлини мали 93 % хворих когорти А та 92 % пацієнтів когорти В. У дослідженні не виявили поліпшення 3В у когортах А та В порівняно з групою, яка отримувала регорафенібу. Медіана 3В становила 8,87 місяця в когорті А, 7,1 місяця – в когорті В, 8,51 місяця – у групі порівняння. ПЕ 3–4 ступенів зафіксували у 61 % хворих когорти А, 31 % – когорти В, 58 % випадків – у групі, яка отримувала регорафенібу [51]. У дослідженні Іb/ІІ фази, що триває, тестують активність лікування інгібітором MEK бініметинібом у комбінації з ніволумабом або ніволумабом та іпілімумабом у попередньо пролікованих пацієнтів із MSS мКР та мутацією гена RAS (NCT03271047). У дослідженні фази Іb (NCT03374254) вивчають ефективність і безпеку комбінованого застосування пемброліумабу та бініметинібу порівняно з комбінацією пемброліумабу та хіміотерапії з/без бініметинібу в пацієнтів із метастатичним КР. Мультикогортне дослідження (NCT03374254), ціль якого – встановлення рекомендованої дози для дослідження II фази, включає п'ять когорт: когорта А – пемброліумаб і бініметинібу; когорта В – пемброліумаб і mFOLFOX7; когорта С – пемброліумаб і mFOLFOX7 з бініметинібом; когорта D – пемброліумаб і FOLFIRI, когорта Е – пемброліумаб, FOLFIRI та бініметинібу.

Здійснюють дослідження комбінованого лікування BRAF/MEK інгібіторами та ІКТ у хворих на мКР із мутаціями гена BRAF. У І/ІІ фази випробування (NCT04044430) досліджували комбінацію енкорафенібу та бініметинібу з ніволумабом, а в II фази (NCT03668431) – комбінацію дабрафенібу та траметинібу з PD-1 інгібітором спарталіумабом у хворих на рMMR КР із BRAFV600E мутацією. Попередні результати застосування цієї стратегії показали: пацієнти добре переносять цю комбінацію, мають сприятливу відповідь (ЧОВ = 33 %) [52].

На підставі результатів випробування BEACON комбінація енкорафенібу та цетуксимабу визначена як стандартний терапевтичний підхід до лікування хворих на мКР з BRAF мутацією, у котрих спостерігали прогресування захворювання після однієї або двох попередніх ліній хіміотерапії [53]. Припускають поліпшення результатів лікування мКР при комбінації цих таргетних препаратів з ІКТ. У І/ІІ фази випробування (NCT04017650) тестують комбінацію енкорафенібу та цетуксимабу з ніволумабом у попередньо пролікованих хворих на мКР із BRAFV600E мутацією.

**Біомаркери імунної відповіді.** Наявність dMMR/MSI-H у солідних пухлинах, включаючи КР, – очевидний предиктор відповіді на ІКТ-терапію [54]. Найбільш разючі результати для пацієнтів із dMMR КР – ранні результати дослідження Checkmate 142, де хворі, які отримували іпіліумаб і ніволумаб, мали ЧОВ 60 % і 12-місячну виживаність 83 % [55]. Незважаючи на ці переконливі результати, чимало пацієнтів у випробуванні не відповідали на ІКТ. Отже, одного лише dMMR-статусу недостатньо для точного визначення кола хворих, котрі відповідатимуть на терапію ІКТ.

Як прогностичний біомаркер відповіді на ІКТ широко досліджували експресію PD-L1 на пухлинних та імунних клітинах при різних типах раку. Для КР частота експресії PD-L1 на пухлинах становила майже 5 % у всіх популяціях і істотним збільшенням у dMMR-пухлинах порівняно з pMMR пухлинами (18 % проти 2 %,  $p < 0,001$ ) [56]. Однак експресія PD-L1 на пухлинних або імунних клітинах не корелювала з відповідями на ІКТ у клінічних випробуваннях за участю хворих на мКР [10,11,57].

Один із біомаркерів, що може передбачати реакцію на ІКТ, – мутаційне навантаження пухлини (МНП). Кілька досліджень показали високе МНП у пухлинному мікрооточенні dMMR/MSI-H КР [58]. Численні мутації в пухлинних клітинах нерідко призводять до генерації неоантигенів, презентація яких дендритними клітинами спричиняє розвиток адаптивної протипухлинної імунної відповіді. Показано, що МНП – відмінний предиктор відповіді на ІКТ у пацієнтів із MSI-H мКР. У хворих, які отримували монотерапію PD-1/L1 інгібіторами, передусім пембролізумабом, МНП мало сильний зв'язок з об'єктивною відповіддю ( $p < 0,001$ ) та ВБП за результатами одновимірного ( $p < 0,001$ ) й багатоваріантного ( $P < 0,01$ ) аналізу. Встановлення оптимальної предикторної точки відсічення передбачають між 37 та 41 мутаціями/Мб [59].

Позитивним прогностичним фактором для результатів лікування онкологічних хворих вважають імунну інфільтрацію пухлин. Ідентифікували популяції імунних клітин, що надають найбільше інформації про прогресування хвороби, розробили імунологічний тест Immunoscope для імунної класифікації пухлин і прогнозування відповіді на терапію. Immunoscope визначає щільність і розташування CD3+ і CD8+Т-клітин у пухлині. Ця система оцінювання базується на обчисленні популяцій лімфоцитів у центральних зонах пухлини та на інвазивних краях пухлин. Результати варіюють від Immunoscope 0, коли виявили низьку щільність Т-клітин в обох регіонах, до Immunoscope 4, коли встановили високу щільність. Прогностичну цінність Immunoscope проаналізували в масштабному дослідженні, що включало 2681 хворого на рак товстої кишки ранньої стадії (14 центрів у 13 країнах). З'ясували, що пацієнти з високим Immunoscope мали подібні показники рецидивування пухлини та виживаності незалежно від MSI-H/dMMR статусу. Вищі Immunoscope корелювали з кращими клінічними результатами у пацієнтів із КР I–III стадій [60,61]. Невелике когортне дослідження у хворих на MSI-H/dMMR рак товстої кишки показало: більша щільність CD3+ і CD8+Т-клітин у пухлинах пов'язана з вищою ЧОВ і тривалістю контролю захворювання після лікування пембролізумабом [62].

Консенсусна класифікація молекулярних підтипів (CMS) – потенційно новий біомаркер відповіді на імунну терапію, який також розроблений для КР. Ґрунтуючись на профілі генної експресії, визначили чотири підтипи. Перший тип, CMS1 – імунний, складається передусім з dMMR/MSI-H пухлин і характеризується високим МНП, високою імунною інфільтрацією та активацією, мутаціями гена BRAF. Другий тип, CMS2 – канонічний, характеризується активацією сигнальних шляхів WNT і MYC. Третій, CMS3 – метаболічний, характеризується метаболічною дерегуляцією ракових клітин і мутаціями гена KRAS. Четвертий тип, CMS4 – мезенхімальний, характеризується стромальною інфільтрацією, активацією TGF- $\beta$ -залежного сигнального шляху й ангиогенезу [63].

CMS1 і CMS4 – імунореактивні, так звані «гарячі» пухлини з високою інфільтрацією імунними клітинами, на відміну від CMS2 і CMS3, які є «холодними» пухлинами. Наголошують: обираючи біопсії та зразки резекції для класифікації CMS, треба бути обережним, оскільки ця система розроблена на основі зразків первинного неметастатичного CRC і не може бути повністю відтворена на метастатичних зразках або підтверджена в метастатичному середовищі [64].

Перспективні потенційні біомаркери імунної відповіді – показники периферичної крові, зокрема через простоту визначення. Багато років значення співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (N/L) визначають як несприятливий прогностичний маркер при різних типах раку. Недавно цей показник запропонували як предиктор результату імунотерапії. У ретроспективному когортному дослідженні, що включало 1714 пацієнтів із 16 різними типами раку (в тому числі хворих на КР), які отримували лікування з ІКТ, показано: вищий коефіцієнт N/L істотно асоціюється з погіршенням ЗВ і ВБП, а також нижчим рівнем відповіді на лікування та клінічною користю після терапії ІКТ для різних типів раку. При поєднанні N/L з МНП імовірність клінічної користі від ІКТ істотно вища в групі з низьким рівнем N/L/високою МНП порівняно з групою з високим рівнем N/L/низькою МНП [65].

## Висновки

1. Інгібітори імунних контрольних точок показали ефективність у хворих на колоректальний рак зі статусом MSI-H/dMMR, отримали схвалення FDA на застосування цих препаратів та їхніх комбінацій у першій і наступних лініях лікування.

2. Оскільки MSS/pMMR колоректальний рак нечутливий лише до блокади імунних контрольних точок, здійснюють випробування з використанням інгібіторів у поєднанні з таргетною терапією, хіміє- та радіотерапією для подолання імунної толерантності та поліпшення клінічної ефективності лікування цих хворих.

3. Важливим завданням залишається виявлення прогностичних біомаркерів відповіді на інгібітори імунних контрольних точок. Його розв'язання сприятиме переходу до індивідуалізованих стратегій лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком.

**Перспективи подальших досліджень.** Незважаючи на ефективність інгібіторів імунних контрольних точок у хворих на MSI-H/dMMR метастатичний колоректальний рак, у частини із них виявляють раннє прогресування

після терапії, а в пацієнтів із MSS-статусом ці препарати визначають як неефективні. Для вибору комбінованого лікування та розроблення нових мультитаргетних підходів, здатних подолати імунну толерантність у пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, вкрай необхідний пошук надійних біомаркерів відповіді на терапію та з'ясування точних механізмів резистентності до лікування цими препаратами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 19.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 28.01.2022

### Відомості про авторів:

Сорочан П. П., канд. мед. наук, зав. лабораторії радіаційної імунології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-7057-6724](https://orcid.org/0000-0001-7057-6724)

Громакова І. А., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-2921-4956](https://orcid.org/0000-0002-2921-4956)

Прохач Н. Е., канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-8497-1319](https://orcid.org/0000-0002-8497-1319)

Громакова І. С., молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0003-1463-6918](https://orcid.org/0000-0003-1463-6918)

### Information about authors:

Sorochan P. P., MD, PhD, Head of the Laboratory of Radiation Immunology, State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Hromakova I. A., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Radiation Immunology, State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Prokhach N. E., MD, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Radiation Immunology, State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Hromakova I. S., Junior Researcher of the Laboratory of Radiation Immunology, State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

### Список літератури

- [1] Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung et al. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71. Issue 3. P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Results and challenges of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer / S. Emambux, G. Tachon, A. Junca, D. Tougeron. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2018. Vol. 18. Issue 5. P. 561-573. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1445222>
- [3] Current status and perspectives of immune checkpoint inhibitors for colorectal cancer / H. Hirano et al. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 51. Issue 1. P. 10-19. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyaa200>
- [4] Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors / M. E. Salem et al. *International Journal of Cancer*. 2020. Vol. 147. Issue 10. P. 2948-2956. <https://doi.org/10.1002/ijc.33115>
- [5] Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update / H.-J. Lenz et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. Issue 15. Suppl. P. 4040. [https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.4040](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4040)
- [6] KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer / K.-K. Shiu et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39. Issue 3. Suppl. P. 6. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3\\_suppl.6](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.6)
- [7] Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade / D. T. Le et al. *Science*. 2017. Vol. 357. Issue 6349. P. 409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
- [8] Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164 / D. T. Le et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. Issue 1. P. 11-19. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>
- [9] Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study / A. Marabelle et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. Issue 1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
- [10] Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study / M. J. Overman et al. *The Lancet Oncology*. 2017. Vol. 18. Issue 9. P. 1182-1191. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9)
- [11] Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer / M. J. Overman et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36. Issue 8. P. 773-779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>
- [12] Emens L. A., Middleton G. The Interplay of Immunotherapy and Chemotherapy: Harnessing Potential Synergies. *Cancer Immunology Research*. 2015. Vol. 3. Issue 5. P. 436-443. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0064>
- [13] 5-Fluorouracil Selectively Kills Tumor-Associated Myeloid-Derived Suppressor Cells Resulting in Enhanced T Cell-Dependent Antitumor Immunity / J. Vincent et al. *Cancer Research*. 2010. Vol. 70. Issue 8. P. 3052-3061. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3690>
- [14] Oxaliplatin induces immunogenic cells death and enhances therapeutic efficacy of checkpoint inhibitor in a model of murine lung carcinoma / F. Sun et al. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2019. Vol. 39. Issue 3. P. 208-214. <https://doi.org/10.1080/10799893.2019.1655050>
- [15] Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin / A. Tesniere et al. *Oncogene*. 2010. Vol. 29. Issue 4. P. 482-491. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.356>
- [16] The key role of calreticulin in immunomodulation induced by chemotherapeutic agents / Y. Yamamura et al. *International Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 20. Issue 2. P. 386-394. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0719-x>
- [17] Impact of Chemotherapy for Colorectal Cancer on Regulatory T-Cells and Tumor Immunity / K. Maeda et al. *Anticancer Research*. 2011. Vol. 31. Issue 12. P. 4569-4574.
- [18] A phase II study of pembrolizumab in combination with mFOLFOX6 for patients with advanced colorectal cancer / S. Shahda et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35. Issue 15. Suppl. P. 3541. [https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.3541](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3541)
- [19] Durvalumab and tremelimumab in combination with FOLFOX in patients with RAS-mutated, microsatellite-stable, previously untreated metastatic colorectal cancer (MCR): Results of the first intermediate analysis of the phase Ib/II MEDETREME trial / F. Ghiringhelli et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. Issue 15. Suppl. P. 3006. [https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.3006](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3006)
- [20] 493P Pembrolizumab (pembro) plus mFOLFOX7 or FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from KEYNOTE-651 cohorts B and D / R. Kim et al. *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. Suppl. 4. P. S450. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.604>
- [21] Combining Radiation and Immunotherapy: A New Systemic Therapy for Solid Tumors? / C. Tang et al. *Cancer Immunology Research*. 2014. Vol. 2. Issue 9. P. 831-838. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0069>
- [22] Immune-modulating properties of ionizing radiation: rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors / A. Derer, B. Frey, R. Fietkau, U. S. Gaipl. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2015. Vol. 65. Issue 7. P. 779-786. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1771-8>
- [23] Radiotherapy and the immune system: More than just immune suppression / M. Rückert, A. S. Flohr, M. Hecht, U. S. Gaipl. *Stem Cells*. 2021. Vol. 39. Issue 9. P. 1155-1165. <https://doi.org/10.1002/stem.3391>
- [24] A phase II study of ipilimumab and nivolumab with radiation in microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal adenocarcinoma (mCRC) / A. R. Parikh et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37. Issue 15. Suppl. P. 3514. [https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.3514](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3514)



- [25] Phase II Single-arm Study of Durvalumab and Tremelimumab with Concurrent Radiotherapy in Patients with Mismatch Repair-proficient Metastatic Colorectal Cancer / N. H. Segal et al. *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 27. Issue 8. P. 2200-2208. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2474>
- [26] Yang J., Bi F., Gou H. Complete Pathologic Response After Concurrent Treatment with Pembrolizumab and Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *OncoTargets and Therapy*. 2021. Vol. 14. P. 2555-2561. <https://doi.org/10.2147/OTT.S298333>
- [27] ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer / E. Van Cutsem et al. *Annals of Oncology*. 2016. Vol. 27. Issue 8. P. 1386-1422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
- [28] Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation / R. L. Ferris et al. *Cancer Treatment Reviews*. 2018. Vol. 63. P. 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.008>
- [29] Combination of NK Cells and Cetuximab to Enhance Anti-Tumor Responses in RAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer / J. P. Veluchamy et al. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. Issue 6. P. e0157830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157830>
- [30] Cetuximab strongly enhances immune cell infiltration into liver metastatic sites in colorectal cancer / Y. Inoue et al. *Cancer Science*. 2017. Vol. 108. Issue 3. P. 455-460. <https://doi.org/10.1111/cas.13162>
- [31] Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCR): The phase II AVETUX-CRC trial (AIO KRK 0216) / A. Stein et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35. Issue 15. Suppl. P. TPS3620. [https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.tps3620](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.tps3620)
- [32] Stintzing S., Heinemann V. FIRE-6 Studie. *Forum*. 2019. Vol. 34. Issue 4. P. 371-373. <https://doi.org/10.1007/s12312-019-0657-7>
- [33] P-156 A phase IIb study of cetuximab and pembrolizumab in metastatic colorectal cancer / C. Fountzilias et al. *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. Suppl. 3. P. S140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.238>
- [34] Interim analysis of the AVETUXIRI Trial: Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment of refractory microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC)-A proof of concept, open-label, nonrandomized phase IIa study / M. Van Den Eynde et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39. Issue 3. Suppl. P. 80. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3\\_suppl.80](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.80)
- [35] Final results from the CAVE (cetuximab rechallenge plus avelumab) mCRC phase II trial: Skin toxicity as a predictor of clinical activity / G. Martini et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39. Issue 15. Suppl. P. 3578. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.3578](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.3578)
- [36] Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges / D. Fukumura et al. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018. Vol. 15. Issue 5. P. 325-340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>
- [37] Hack S. P., Zhu A. X., Wang Y. Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 598877. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.598877>
- [38] VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8<sup>+</sup> T cells in tumors / T. Voron et al. *Journal of Experimental Medicine*. 2015. Vol. 212. Issue 2. P. 139-148. <https://doi.org/10.1084/jem.20140559>
- [39] 533PD – BACC: A phase II randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of capecitabine (C) bevacizumab (B) plus atezolizumab (A) or placebo (P) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): An ACCRU network study / N. B. Mettu et al. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. Suppl. 5. P. v203. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz246.011>
- [40] LBA19 – Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atezolizumab vs FP/BEV in BRAFWt metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from Cohort 2 of MODUL – a multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy / A. Grothey et al. *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29. Suppl. 8. P. viii714-viii715. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.020>
- [41] AtezotRIBE: a randomised phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab alone or in combination with atezolizumab as initial therapy for patients with unresectable metastatic colorectal cancer / C. Antoniotti et al. *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20. Issue 1. P. 683. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07169-6>
- [42] SO-007 – Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer: an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603) / H. Hara et al. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. Suppl. 4. P. iv124. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz157.006>
- [43] Regorafenib-Avelumab Combination in Patients with Microsatellite Stable Colorectal Cancer (REGOMUNE): A Single-arm, Open-label, Phase II Trial / S. Cousin et al. *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 27. Issue 8. P. 2139-2147. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3416>
- [44] Immune landscape and prognostic immune-related genes in KRAS-mutant colorectal cancer patients / J. Liu et al. *Journal of Translational Medicine*. 2021. Vol. 19. Issue 1. P. 27. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02638-9>
- [45] Differential Expression of IL-17, 22 and 23 in the Progression of Colorectal Cancer in Patients with K-ras Mutation: Ras Signal Inhibition and Crosstalk with GM-CSF and IFN- $\gamma$  / S. Petanidis et al. *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8. Issue 9. P. e73616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073616>
- [46] KRAS-IRF2 Axis Drives Immune Suppression and Immune Therapy Resistance in Colorectal Cancer / W. Liao et al. *Cancer Cell*. 2019. Vol. 35. Issue 4. P. 559-572.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.008>
- [47] The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity / J. Canon et al. *Nature*. 2019. Vol. 575. Issue 7781. P. 217-223. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>
- [48] Galluzzi L. Targeting Mutant KRAS for Immunogenic Cell Death Induction. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2020. Vol. 41. Issue 1. P. 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.11.004>
- [49] MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade / P. Ebert et al. *Immunity*. 2016. Vol. 44. Issue 3. P. 609-621. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.024>
- [50] The MEK inhibitor selumetinib complements CTLA-4 blockade by reprogramming the tumor immune microenvironment / E. Poon et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 63. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0268-8>
- [51] Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial / C. Eng et al. *The Lancet Oncology*. 2019. Vol. 20. Issue 6. P. 849-861. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30027-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30027-0)
- [52] SO-26 Clinical efficacy of combined BRAF, MEK, and PD-1 inhibition in BRAFV600E colorectal cancer patients / R. Corcoran et al. *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. Suppl. 3. P. S226-S227. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.041>
- [53] Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study / J. Tabernero et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol. 39. Issue 4. P. 273-284. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>
- [54] Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential / K. Ganesh et al. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019. Vol. 16. Issue 6. P. 361-375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>
- [55] LBA18\_PR – Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) / H.-J. J. Lenz et al. *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29. Suppl. 8. P. viii714. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>
- [56] Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma / L. H. Lee et al. *Modern Pathology*. 2016. Vol. 29. Issue 11. P. 1433-1442. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.139>
- [57] Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603) / S. Fukuoka et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. Issue 18. P. 2053-2061. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03296>
- [58] Biomarkers of Response and Resistance to Immunotherapy in Microsatellite Stable Colorectal Cancer: Toward a New Personalized Medicine / N. Huyghe et al. *Cancers*. 2022. Vol. 14. Issue 9. P. 2241. <https://doi.org/10.3390/cancers14092241>
- [59] Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer / A. B. Schrock et al. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. Issue 7. P. 1096-1103. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz134>
- [60] Huyghe N., Baldin P., Van den Eynde M. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: what is the future beyond deficient mismatch – repair tumours? *Gastroenterology Report*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 11-24. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz061>
- [61] Analytical validation of the Immunoscore and its associated prognostic value in patients with colon cancer / F. Marliot et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020. Vol. 8. Issue 1. P. e000272. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000272>
- [62] Intratumoral CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-Cell Densities in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer Receiving Programmed Cell Death-1 Blockade / S. Chakrabarti et al. *JCO Precision Oncology*. 2019. Vol. 3. P. 1-7. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00055>
- [63] The consensus molecular subtypes of colorectal cancer / J. Guinney et al. *Nature Medicine*. 2015. Vol. 21. Issue 11. P. 1350-1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>

- [64] Context matters-consensus molecular subtypes of colorectal cancer as biomarkers for clinical trials / E. Fontana et al. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. Issue 4. P. 520-527. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz052>
- [65] Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors / C. Valero et al. *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. Issue 1. P. 729. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20935-9>
- ### References
- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Emambux, S., Tachon, G., Junca, A., & Tougeron, D. (2018). Results and challenges of immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(5), 561-573. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1445222>
- [3] Hirano, H., Takashima, A., Hamaguchi, T., Shida, D., Kanemitsu, Y., & Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). (2021). Current status and perspectives of immune checkpoint inhibitors for colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 51(1), 10-19. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa200>
- [4] Salem, M. E., Bodor, J. N., Puccini, A., Xiu, J., Goldberg, R. M., Grothey, A., Korn, W. M., Shields, A. F., Worriolow, W. M., Kim, E. S., Lenz, H. J., Marshall, J. L., & Hall, M. J. (2020). Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors. *International Journal of Cancer*, 147(10), 2948-2956. <https://doi.org/10.1002/ijc.33115>
- [5] Lenz, H. -J., Lonardi, S., Zagonel, V., Van Cutsem, E., Limon, M. L., Wong, M., Hendlisz, A., Aglietta, M., Garcia-Alfonso, P., Neyns, B., Gelsomino, F., Cardin, D. B., Dragovich, T., Shah, U., Yang, J., Ledezine, J.-M., & Overman, M. J. (2020). Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15\_suppl), 4040. [https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.4040](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4040)
- [6] Shiu, K. -K., Andre, T., Kim, T. W., Jensen, B. V., Jensen, L. H., Punt, C. J. A., Smith, D. M., Garcia-Carbonero, R., Benavides, M., Gibbs, P., De La Fouchardiere, C., Rivera, F., Elez, E., Bendell, J. C., Le, D. T., Yoshino, T., Yang, P., Farooqui, M. Z. H., Marinello, P., & Diaz, L. A. (2021). KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 39(3\_suppl), 6. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3\\_suppl.6](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.6)
- [7] Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., Lu, S., Kemberling, H., Wilt, C., Luber, B. S., Wong, F., Azad, N. S., Rucki, A. A., Laheru, D., Donehower, R., Zaheer, A., Fisher, G. A., Crocenzi, T. S., Lee, J. J., Greden, T. F., ... Diaz, L. A., Jr. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349), 409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
- [8] Le, D. T., Kim, T. W., Van Cutsem, E., Geva, R., Jäger, D., Hara, H., Burge, M., O'Neil, B., Kavan, P., Yoshino, T., Guimbaud, R., Taniguchi, H., Elez, E., Al-Batran, S. E., Boland, P. M., Crocenzi, T., Atreya, C. E., Cui, Y., Dai, T., Marinello, P., ... André, T. (2020). Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 11-19. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>
- [9] Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J. P., Geva, R., Gottfried, M., Penel, N., Hansen, A. R., Piha-Paul, S. A., Doi, T., Gao, B., Chung, H. C., Lopez-Martin, J., Bang, Y. J., Frommer, R. S., Shah, M., Ghorri, R., Joe, A. K., ... Diaz, L. A., Jr. (2020). Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 1-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
- [10] Overman, M. J., McDermott, R., Leach, J. L., Lonardi, S., Lenz, H. J., Morse, M. A., Desai, J., Hill, A., Axelson, M., Moss, R. A., Goldberg, M. V., Cao, Z. A., Ledezine, J. M., Maglinte, G. A., Kopetz, S., & André, T. (2017). Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18(9), 1182-1191. [https://doi.org/10.1016/S1473-045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1473-045(17)30422-9)
- [11] Overman, M. J., Lonardi, S., Wong, K., Lenz, H. J., Gelsomino, F., Aglietta, M., Morse, M. A., Van Cutsem, E., McDermott, R., Hill, A., Sawyer, M. B., Hendlisz, A., Neyns, B., Svrcek, M., Moss, R. A., Ledezine, J. M., Cao, Z. A., Kamble, S., Kopetz, S., & André, T. (2018). Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 36(8), 773-779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>
- [12] Emens, L. A., & Middleton, G. (2015). The Interplay of Immunotherapy and Chemotherapy: Harnessing Potential Synergies. *Cancer Immunology Research*, 3(5), 436-443. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0064>
- [13] Vincent, J., Mignot, G., Chalmin, F., Ladoire, S., Bruchard, M., Chevri- aux, A., Martin, F., Apetoh, L., Rébé, C., & Ghiringhelli, F. (2010). 5-Fluorouracil Selectively Kills Tumor-Associated Myeloid-Derived Suppressor Cells Resulting in Enhanced T Cell-Dependent Antitumor Immunity. *Cancer Research*, 70(8), 3052-3061. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3690>
- [14] Sun, F., Cui, L., Li, T., Chen, S., Song, J., & Li, D. (2019). Oxaliplatin induces immunogenic cells death and enhances therapeutic efficacy of checkpoint inhibitor in a model of murine lung carcinoma. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 39(3), 208-214. <https://doi.org/10.1080/10799893.2019.1655050>
- [15] Tesniere, A., Schlemmer, F., Boige, V., Kepp, O., Martins, I., Ghiringhelli, F., Aymeric, L., Michaud, M., Apetoh, L., Barault, L., Mendiboune, J., Pignon, J. P., Jooste, V., van Endert, P., Ducreux, M., Zitvogel, L., Piard, F., & Kroemer, G. (2010). Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene*, 29(4), 482-491. <https://doi.org/10.1038/ncr.2009.356>
- [16] Yamamura, Y., Tsuchikawa, T., Miyauchi, K., Takeuchi, S., Wada, M., Kuwatani, T., Kyogoku, N., Kuroda, A., Maki, T., Shichinohe, T., & Hirano, S. (2015). The key role of calreticulin in immunomodulation induced by chemotherapeutic agents. *International Journal of Clinical Oncology*, 20(2), 386-394. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0719-x>
- [17] Maeda, K., Hazama, S., Tokuno, K., Kan, S., Maeda, Y., Watanabe, Y., Kamei, R., Shindo, Y., Maeda, N., Yoshimura, K., Yoshino, S., & Oka, M. (2011). Impact of Chemotherapy for Colorectal Cancer on Regulatory T-Cells and Tumor Immunity. *Anticancer Research*, 31(12), 4569-4574.
- [18] Shahda, S., Noonan, A. M., Bekaii-Saab, T. S., O'Neil, B. H., Sehdev, A., Shaib, W. L., Helft, P. R., Loehrer, P. J., Tong, Y., Liu, Z., & El-Rayes, B. F. (2017). A phase II study of pembrolizumab in combination with mFOLFOX6 for patients with advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15\_suppl), 3541. [https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.3541](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3541)
- [19] Ghiringhelli, F., Chibaudel, B., Taieb, J., Bennouna, J., Martin-Babau, J., Fonck, M., Borg, C., Cohen, R., Thibaudin, M., Limagne, E., & Fumet, J. -D. (2020). Durvalumab and tremelimumab in combination with FOLFOX in patients with RAS-mutated, microsatellite-stable, previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the first intermediate analysis of the phase Ib/II MEDETREME trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15\_suppl), 3006. [https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.3006](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3006)
- [20] Kim, R., Chaves, J., Kavan, P., Fakih, M., Kortmanský, J. S., Spencer, K., Wong, L., Tehfe, M., Li, J. J., Eyring, A. D., Mayo, C., & Chiorean, E. G. (2020). 493P Pembrolizumab (pembro) plus mFOLFOX7 or FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from KEYNOTE-651 cohorts B and D. *Annals of Oncology*, 31(Suppl. 4), S450. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.604>
- [21] Tang, C., Wang, X., Soh, H., Seyedin, S., Cortez, M. A., Krishnan, S., Massarelli, E., Hong, D., Naing, A., Diab, A., Gomez, D., Ye, H., Heymach, J., Komaki, R., Allison, J. P., Sharma, P., & Welsh, J. W. (2014). Combining Radiation and Immunotherapy: A New Systemic Therapy for Solid Tumors? *Cancer Immunology Research*, 2(9), 831-838. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0069>
- [22] Derer, A., Frey, B., Fietkau, R., & Gajpl, U. S. (2016). Immune-modulating properties of ionizing radiation: rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 65(7), 779-786. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1771-8>
- [23] Rückert, M., Flohr, A. S., Hecht, M., & Gajpl, U. S. (2021). Radiotherapy and the immune system: More than just immune suppression. *Stem Cells*, 39(9), 1155-1165. <https://doi.org/10.1002/stem.3391>
- [24] Parikh, A. R., Clark, J. W., Wo, J. Y.-L., Yeap, B. Y., Allen, J. N., Blaszkowsky, L. S., Ryan, D. P., Giantonio, B. J., Weekes, C. D., Zhu, A. X., Van Seventer, E. E., Matlack, L., Foreman, B., Ly, L., Drapek, L. C., Ting, D. T., Corcoran, R. B., & Hong, T. S. (2019). A phase II study of ipilimumab and nivolumab with radiation in microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal adenocarcinoma (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*, 37(15\_suppl), 3514. [https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.3514](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3514)
- [25] Segal, N. H., Cercek, A., Ku, G., Wu, A. J., Rimmer, A., Khalil, D. N., Reidy-Lagunes, D., Cuaron, J., Yang, T. J., Weiser, M. R., Romesser, P. B., Stadler, Z. K., Varghese, A. M., Ganesh, K., Yaeger, R., Connell, L. C., Faleck, D., Abou-Alfa, G. K., Mcauliffe, K. C., Vaishnava, P., ... Saltz, L. B. (2021). Phase II Single-arm Study of Durvalumab

- and Tremelimumab with Concurrent Radiotherapy in Patients with Mismatch Repair-proficient Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*, 27(8), 2200-2208. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2474>
- [26] Yang, J., Bi, F., & Gou, H. (2021). Complete Pathologic Response After Concurrent Treatment with Pembrolizumab and Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *OncoTargets and Therapy*, 14, 2555-2561. <https://doi.org/10.2147/OTT.S298333>
- [27] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., Aranda Aguilar, E., Bardelli, A., Benson, A., Bodoky, G., Ciardiello, F., D'Hoore, A., Diaz-Rubio, E., Douillard, J. Y., Ducreux, M., Falcone, A., Grothey, A., Gruenberger, T., Haustermans, K., Heinemann, V., ... Arnold, D. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 27(8), 1386-1422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
- [28] Ferris, R. L., Lenz, H. J., Trotta, A. M., García-Foncillas, J., Schulten, J., Audhuy, F., Merlano, M., & Milano, G. (2018). Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation. *Cancer Treatment Reviews*, 63, 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.008>
- [29] Veluchamy, J. P., Spanholtz, J., Tordoir, M., Thijssen, V. L., Heide-man, D. A., Verheul, H. M., de Grijijl, T. D., & van der Vliet, H. J. (2016). Combination of NK Cells and Cetuximab to Enhance Anti-Tumor Responses in RAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *PLoS ONE*, 11(6), Article e0157830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157830>
- [30] Inoue, Y., Hazama, S., Suzuki, N., Tokumitsu, Y., Kanekiyo, S., Tomochika, S., Tsunedomi, R., Tokuhisa, Y., Iida, M., Sakamoto, K., Takeda, S., Ueno, T., Yoshino, S., & Nagano, H. (2017). Cetuximab strongly enhances immune cell infiltration into liver metastatic sites in colorectal cancer. *Cancer Science*, 108(3), 455-460. <https://doi.org/10.1111/cas.13162>
- [31] Stein, A., Binder, M., Bokemeyer, C., Al Batran, S. E., Hinke, A., & Hegewisch-Becker, S. (2017). Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOLX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): The phase II AVETUX-CRC trial (AIO KRK 0216). *Journal of Clinical Oncology*, 35(15\_suppl), TPS3620. [https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.tps3620](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.tps3620)
- [32] Stintzing, S., & Heinemann, V. (2019). FIRE-6 Studie. *Forum*, 34(4), 371-373. <https://doi.org/10.1007/s12312-019-0657-7>
- [33] Fountzilas, C., Mukherjee, S., Saltzman, J., Bajor, D., Muhitch, J., Abrams, S., Maguire, O., Minderman, H., Wang, K., Hutson, A., Hicks, K., Ventola, J., Kalinski, P., Iyer, R., & Boland, P. (2020). P-156 A phase Ib/II study of cetuximab and pembrolizumab in metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 31(Suppl. 3), S140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.238>
- [34] Van Den Eynde, M., Huyghe, N., De Cuyper, A., Sinapi, I., Ferrier, M., Gilet, M., Van Maanen, A., Castella, M. L., Galon, J., & Carrasco, J. (2021). Interim analysis of the AVETUXIRI Trial: Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment of refractory microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC)-A proof of concept, open-label, nonrandomized phase IIa study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(3\_suppl), 80. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3\\_suppl.80](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.80)
- [35] Martini, G., Napolitano, S., Famiglietti, V., De Braud, F. G., Terminiello, M., Borrelli, C., Vitiello, P. P., Avallone, A., Normanno, N., Maiello, E., Falcone, A., Santabarbara, G., Pinto, C., Santini, D., Di Liello, A., Renato, D., Esposito, L., Marrone, F., Troiani, T., & Ciardiello, D. (2021). Final results from the CAVE (cetuximab rechallenge plus avelumab) mCRC phase II trial: Skin toxicity as a predictor of clinical activity. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15\_suppl), 3578. [https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.3578](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.3578)
- [36] Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., Duda, D. G., & Jain, R. K. (2018). Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(5), 325-340. <https://doi.org/10.1038/nrcinonc.2018.29>
- [37] Hack, S. P., Zhu, A. X., & Wang, Y. (2020). Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 598877. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.598877>
- [38] Voron, T., Colussi, O., Marcheteau, E., Pernot, S., Nizard, M., Pointet, A. L., Latreche, S., Bergaya, S., Benhamouda, N., Tanchot, C., Stockmann, C., Combe, P., Berger, A., Zinzindohoue, F., Yagita, H., Tartour, E., Taieb, J., & Terme, M. (2015). VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8<sup>+</sup> T cells in tumors. *Journal of Experimental Medicine*, 212(2), 139-148. <https://doi.org/10.1084/jem.20140559>
- [39] Mettu, N. B., Twohy, E., Ou, F.-S., Halfdanarson, T. R., Lenz, H. J., Breakstone, R., Boland, P. M., Cryslser, O., Wu, C., Grothey, A., Nixon, A. B., Bolch, E., Niedzwiecki, D., Fruth, B., Schweitzer, B., Elsing, A., Hurwitz, H., Fakih, M. G., & Bekaii-Saab, T. (2019). 533PD – BACCI: A phase II randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of capecitabine (C) bevacizumab (B) plus atezolizumab (A) or placebo (P) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): An ACCRU network study. *Annals of Oncology*, 30(Suppl. 5), v203. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz246.011>
- [40] Grothey, A., Tabernero, J., Arnold, D., De Gramont, A., Ducreux, M. P., O'Dwyer, P. J., Van Cutsem, E., Bosanac, I., Srock, S., Mancao, C., Gilberg, F., Winter, J., & Schmolli, H.-J. (2018). LBA19 – Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atezolizumab vs FP/BEV in BRAFWt metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from Cohort 2 of MODUL – a multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy. *Annals of Oncology*, 29(Suppl. 8), viii714-viii715. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.020>
- [41] Antoniotti, C., Borelli, B., Rossini, D., Pietrantonio, F., Morano, F., Salvatore, L., Lonardi, S., Marmorino, F., Tambari, S., Corallo, S., Tortora, G., Bergamo, F., Brunella, D. S., Boccaccino, A., Grassi, E., Racca, P., Tamburini, E., Aprile, G., Moretto, R., Boni, L., ... Cremolini, C. (2020). AtezotriBE: a randomised phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab alone or in combination with atezolizumab as initial therapy for patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, 20(1), Article 683. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07169-6>
- [42] Hara, H., Fukuoka, S., Takahashi, N., Kojima, T., Kawazoe, A., Asayama, M., Yoshii, T., Kotani, D., Tamura, H., Mikamoto, Y., Sugama, A., Wakabayashi, M., Nomura, S., Sato, A., Togashi, Y., Nishikawa, H., & Shitara, K. (2019). SO-007 – Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer: an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603). *Annals of Oncology*, 30(Suppl. 4), iv124. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz157.006>
- [43] Cousin, S., Cantarel, C., Guegan, J. P., Gomez-Roca, C., Metges, J. P., Adenis, A., Pernot, S., Bellera, C., Kind, M., Auzanneau, C., Le Loarer, F., Soubeyran, I., Bessedé, A., & Italiano, A. (2021). Regorafenib-Avelumab Combination in Patients with Microsatellite Stable Colorectal Cancer (REGOMUNE): A Single-arm, Open-label, Phase II Trial. *Clinical Cancer Research*, 27(8), 2139-2147. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3416>
- [44] Liu, J., Huang, X., Liu, H., Wei, C., Ru, H., Qin, H., Lai, H., Meng, Y., Wu, G., Xie, W., Mo, X., Johnson, C. H., Zhang, Y., & Tang, W. (2021). Immune landscape and prognostic immune-related genes in KRAS-mutant colorectal cancer patients. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), Article 27. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02638-9>
- [45] Petanidis, S., Anestakis, D., Argyraki, M., Hadzopoulou-Cladaras, M., & Salifoglou, A. (2013). Differential Expression of IL-17, 22 and 23 in the Progression of Colorectal Cancer in Patients with K-ras Mutation: Ras Signal Inhibition and Crosstalk with GM-CSF and IFN- $\gamma$ . *PLOS ONE*, 8(9), Article e73616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073616>
- [46] Liao, W., Overman, M. J., Boutin, A. T., Shang, X., Zhao, D., Dey, P., Li, J., Wang, G., Lan, Z., Li, J., Tang, M., Jiang, S., Ma, X., Chen, P., Kathkuda, R., Korpaisarn, K., Chakravarti, D., Chang, A., Spring, D. J., Chang, Q., ... DePinto, R. A. (2019). KRAS-IRF2 Axis Drives Immune Suppression and Immune Therapy Resistance in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, 35(4), 559-572.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.008>
- [47] Canon, J., Rex, K., Saiki, A. Y., Mohr, C., Cooke, K., Bagal, D., Gaida, K., Holt, T., Knutson, C. G., Koppada, N., Lanman, B. A., Werner, J., Rapaport, A. S., San Miguel, T., Ortiz, R., Osgood, T., Sun, J. R., Zhu, X., McCarter, J. D., Volak, L. P., ... Lipford, R. R. (2019). The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*, 575(7781), 217-223. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>
- [48] Galluzzi, L. (2020). Targeting Mutant KRAS for Immunogenic Cell Death Induction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.11.004>
- [49] Ebert, P., Cheung, J., Yang, Y., McNamara, E., Hong, R., Moskalenko, M., Gould, S. E., Maecker, H., Irving, B. A., Kim, J. M., Belvin, M., & Mellman, I. (2016). MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade. *Immunity*, 44(3), 609-621. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.024>
- [50] Poon, E., Mullins, S., Watkins, A., Williams, G. S., Koopmann, J. O., Di Genova, G., Cumberbatch, M., Veldman-Jones, M., Grosskurth, S. E., Sah, V., Schuller, A., Reimer, C., Dovedi, S. J., Smith, P. D., Stewart, R., & Wilkinson, R. W. (2017). The MEK inhibitor selumetinib complements CTLA-4 blockade by reprogramming the tumor immune microenvironment. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 5(1), Article 63. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0268-8>
- [51] Eng, C., Kim, T. W., Bendell, J., Argilés, G., Tebbutt, N. C., Di Bartolomeo, M., Falcone, A., Fakih, M., Kozloff, M., Segal, N. H., Sobrero, A., Yan, Y., Chang, I., Uyei, A., Roberts, L., Ciardiello, F., Ahn, J., Asselah, J., Badarinarath, S., & Bajjal, S. (2019). Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, 20(6), 849-861. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30027-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30027-0)

- [52] Corcoran, R., Giannakis, M., Allen, J., Chen, J., Pelka, K., Chao, S., Meyerhardt, J., Enzinger, A., Enzinger, P., McCleary, N., Yugelun, M., Abrams, T., Kanter, K., Van Seventer, E., Bradford, W., Fetter, I., Siravegna, G., Tian, J., Clark, J., & Ryan, D. (2020). SO-26 Clinical efficacy of combined BRAF, MEK, and PD-1 inhibition in BRAFV600E colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*, 31(Suppl. 3), S226-S227. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.041>
- [53] Taberero, J., Grothey, A., Van Cutsem, E., Yaeger, R., Wasan, H., Yoshino, T., Desai, J., Ciardiello, F., Loupakis, F., Hong, Y. S., Steeghs, N., Guren, T. K., Arkenau, H. T., Garcia-Alfonso, P., Elez, E., Gollerkeri, A., Maharry, K., Christy-Bittel, J., & Kopetz, S. (2021). Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(4), 273-284. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>
- [54] Ganesh, K., Stadler, Z. K., Cercek, A., Mendelsohn, R. B., Shia, J., Segal, N. H., & Diaz, L. A., Jr. (2019). Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(6), 361-375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>
- [55] Lenz, H. -J. J., Van Cutsem, E., Limon, M. L., Wong, K. Y., Hendlisz, A., Aglietta, M., Garcia-Alfonso, P., Neyns, B., Luppi, G., Cardin, D., Dragovich, T., Shah, U., Atasoy, A., Postema, R., Boyd, Z., Ledezine, J. -M., Overman, M., & Lonardi, S. (2018). LBA18\_PR – Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology*, 29(Suppl. 8), viii714. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>
- [56] Lee, L. H., Cavalcanti, M. S., Segal, N. H., Hechtman, J. F., Weiser, M. R., Smith, J. J., Garcia-Aguilar, J., Sadot, E., Ntiamoah, P., Markowitz, A. J., Shike, M., Stadler, Z. K., Vakiani, E., Klimstra, D. S., & Shia, J. (2016). Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Modern Pathology*, 29(11), 1433-1442. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.139>
- [57] Fukuoka, S., Hara, H., Takahashi, N., Kojima, T., Kawazoe, A., Asayama, M., Yoshii, T., Kotani, D., Tamura, H., Mikamoto, Y., Hirano, N., Wakabayashi, M., Nomura, S., Sato, A., Kuwata, T., Togashi, Y., Nishikawa, H., & Shitara, K. (2020). Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology*, 38(18), 2053-2061. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03296>
- [58] Huyghe, N., Benidovskaya, E., Stevens, P., & Van den Eynde, M. (2022). Biomarkers of Response and Resistance to Immunotherapy in Microsatellite Stable Colorectal Cancer: Toward a New Personalized Medicine. *Cancers*, 14(9), Article 2241. <https://doi.org/10.3390/cancers14092241>
- [59] Schrock, A. B., Ouyang, C., Sandhu, J., Sokol, E., Jin, D., Ross, J. S., Miller, V. A., Lim, D., Amanam, I., Chao, J., Catenacci, D., Cho, M., Braiteh, F., Klempner, S. J., Ali, S. M., & Fakih, M. (2019). Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 30(7), 1096-1103. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz134>
- [60] Huyghe, N., Baldin, P., & Van den Eynde, M. (2019). Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: what is the future beyond deficient mismatch – repair tumours? *Gastroenterology Report*, 8(1), 11-24. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz061>
- [61] Marliot, F., Chen, X., Kirilovsky, A., Sbarrato, T., El Sissy, C., Batista, L., Van den Eynde, M., Haicheur-Adjouri, N., Anitei, M. G., Musina, A. M., Scripcariu, V., Lagorce-Pagès, C., Hermitte, F., Galon, J., Fieschi, J., & Pagès, F. (2020). Analytical validation of the Immunoscore and its associated prognostic value in patients with colon cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(1), Article e000272. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000272>
- [62] Chakrabarti, S., Huebner, L. J., Finnes, H. D., Muranyi, A., Clements, J., Singh, S., Hubbard, J. M., McWilliams, R. R., Shanmugam, K., & Sinicrope, F. A. (2019). Intratumoral CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-Cell Densities in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer Receiving Programmed Cell Death-1 Blockade. *JCO Precision Oncology*, 3, 1-7. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00055>
- [63] Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reyniès, A., Schlicker, A., Soneson, C., Marisa, L., Roepman, P., Nyamundanda, G., Angelino, P., Bot, B. M., Morris, J. S., Simon, I. M., Gerster, S., Fessler, E., De Sousa E Melo, F., Missiaglia, E., Ramay, H., Barras, D., Homiczko, K., ... Tejpar, S. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21(11), 1350-1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
- [64] Fontana, E., Eason, K., Cervantes, A., Salazar, R., & Sadanandam, A. (2019). Context matters-consensus molecular subtypes of colorectal cancer as biomarkers for clinical trials. *Annals of Oncology*, 30(4), 520-527. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz052>
- [65] Valero, C., Lee, M., Hoen, D., Weiss, K., Kelly, D. W., Adusumilli, P. S., Paik, P. K., Plitas, G., Ladanyi, M., Postow, M. A., Ariyan, C. E., Shoushtari, A. N., Balachandran, V. P., Hakimi, A. A., Crago, A. M., Long Roche, K. C., Smith, J. J., Ganly, I., Wong, R. J., Patel, S. G., ... Morris, L. (2021). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors. *Nature Communications*, 12(1), Article 729. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20935-9>

# Стеноз панкреатогастроанастомозу після панкреатодуоденальної резекції (клінічний випадок)

О. Б. Кутовий <sup>A,E,F</sup>, К. О. Денисова <sup>\*B,C,D</sup>

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

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

Формування панкреатодигестивного анастомозу після панкреатодуоденальної резекції (ПДР) – «ахіллесова п'ята» цієї операції. Ранні ускладнення після ПДР відомі та добре описані в науковій літературі, але робіт, що присвячені пізнім ускладненням після ПДР, істотно менше. Стенози панкреатодигестивних анастомозів досліджують рідко, й переважна більшість публікацій присвячена стенозам панкреатоєюноанастомозів. У доступній фаховій літературі трапляються лише поодинокі публікації, що описують окремі клінічні випадки стенозів панкреатогастроанастомозів, і тільки в англomовних джерелах.

**Мета роботи** – проаналізувати випадок розвитку стенозу панкреатогастроанастомозу після ПДР.

**Результати.** Наведено клінічний випадок розвитку стенозу панкреатогастроанастомозу в пацієнтки через 5,5 місяця після ПДР. Дослідження передбачало аналіз стаціонарної та амбулаторної карти, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень. Наведено особливості формування панкреатогастроанастомозу в клініці, скарги пацієнтки під час розвитку стенозу, результати додаткових методів обстеження, а також описано оперативне лікування, що здійснили, – формування неопанкреатогастроанастомозу.

**Висновки.** Стеноз панкреатогастроанастомозу – рідкісне та недостатньо вивчене пізнє ускладнення панкреатодуоденальної резекції. Клінічний перебіг стенозу панкреатогастроанастомозу, результати лабораторних та апаратних методів дослідження не дали підстав з упевненістю встановити діагноз гострого панкреатиту. Формування неопанкреатогастроанастомозу – операція вибору під час лікування названої патології.

## Ключові слова:

панкреато-  
дуоденальна  
резекція,  
неопанкреато-  
гастроанастомоз.

Запорізький  
медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 3(132).  
С. 365-369

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

## Stenosis of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy (a case report)

O. B. Kutovyi, K. O. Denysova

Formation of the pancreaticodigestive anastomosis after pancreaticoduodenectomy (PD) is the "Achilles' heel" of this operation. Early postoperative complications are well known and well described in the scientific literature, but there are few works on late postoperative complications. Stenosis of pancreaticodigestive anastomoses are rarely mentioned, and the vast majority of publications are focused on stenosis of pancreaticojejunostomy. Regarding stenosis of pancreaticogastrostomy, there are only a few publications of clinical cases in the English-language literature.

**The aim of the work** was to analyze the case of stenosis of pancreaticogastrostomy after PD.

**Results.** The article presents a clinical case of pancreaticogastrostomy stenosis in a patient 5.5 months after PD. The study included the analysis of inpatient and outpatient charts, data of clinical, laboratory and instrumental examinations. Features of the pancreaticogastrostomy formation in clinic are listed, complaints of the patient during the development of stenosis are revealed, results of additional methods of diagnostics and also operative treatment – neopancreaticogastrostomy that was carried out are described in detail.

**Conclusions.** Stenosis of pancreaticogastrostomy is a rare and little-studied late complication of pancreaticoduodenectomy. The clinical course of the pancreaticogastrostomy stenosis, the results of laboratory and instrumental methods did not allow to state with certainty the diagnosis of acute pancreatitis. The formation of neopancreaticogastrostomy is the operation of choice for the described pathology treatment.

## Key words:

pancreatico-  
duodenectomy,  
neopancreatico-  
gastrostomy.

Zaporozhye  
medical journal  
2022; 24 (3), 365-369

Формування панкреатодигестивного анастомозу після панкреатодуоденальної резекції (ПДР) – «ахіллесова п'ята» цієї операції [2]. Ранні ускладнення після ПДР відомі та добре описані в науковій літературі: панкреатичні фістули, кровотечі різних ступенів тяжкості, неспроможність гепатикоєюноанастомозу, гастростаз тощо [3, 10].

Триває дискусія щодо вибору способу панкреатодигестивного анастомозу. Так, порівнюють якості панкреатоєюно- та панкреатогастроанастомозів. В останньому метааналізі зіставляли результати формування цих анастомозів, але отримали подібні висновки щодо характеру та кількості ранніх післяопераційних ускладнень в обох групах [6].

Робіт, що присвячені пізнім ускладненням після ПДР, істотно менше. Це може бути зумовлено доволі низькою виживаністю хворих (медіана виживаності – 24 міс.) [9]. Описують кровотечі в пізньому післяопераційному періоді, розвиток цукрового діабету, панкреатити [4, 8, 11]. Стенози панкреатодигестивних анастомозів досліджують рідко, й переважна більшість публікацій присвячена стенозам панкреатоєюноанастомозів, що виникають в середньому через 34 місяці після операції, їхня частота, за даними окремих досліджень, становить 1,4–11,4 % [1, 4, 13]. У доступній фаховій літературі трапляються тільки поодинокі публікації, що описують окремі клінічні випадки стенозів

панкреатогастроанастомозів, і винятково в англійських джерелах [7, 12].

Враховуючи дефіцит відомостей і практичного досвіду щодо спостереження за хворими у віддаленому періоді після ПДР, недостатній досвід профілактики, діагностики та лікування стенозів панкреатогастроанастомозів, вважаємо, що наведений клінічний випадок поліпшить поінформованість лікарів, сприятиме вибору адекватної лікувальної тактики, запобіганню некоректних призначень і прогностичних висновків.

### Мета роботи

Проаналізувати випадок розвитку стенозу панкреатогастроанастомозу після ПДР.

### Матеріали і методи дослідження

Наведено клінічний випадок розвитку стенозу панкреатогастроанастомозу в пацієнтки через 5,5 місяця після ПДР.

Дослідження передбачало аналіз стаціонарної та амбулаторної карти, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень.

Спостереження за хворою, діагностику та лікування здійснили у клініці хірургії № 2 на базі Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І. І. Мечникова.

### Результати

Пацієнтка 1949 року народження вперше надійшла в хірургічне відділення 23.11.2020 р. з явищами механічної жовтяниці та підвищенням рівня загального білірубіну до 276 мкмоль/л внаслідок підвищення прямого білірубіну (238 мкмоль/л). Під УЗД-контролем хворій виконали черезшкірно-черезпечінкове зовнішнє дренажування жовчних шляхів (24.11.2020 р.). Пацієнтку дообстежили, виявили утворення голівки підшлункової залози 22 × 20 × 22 мм з вірсунгодилатацією до 6 мм.

Після зменшення рівня білірубіну й передопераційної підготовки пацієнтка прооперована 03.02.2021 р. Виконали пілорозберігальну ПДР за Віпплом. На відновлювальному етапі сформували панкреатогастроанастомоз через задню стінку шлунка за методикою, що описана в атласі Ying-bin Liu (рис. 1) [12].

Гастротомічний отвір – 2 см, довкола нього наклали кисетний шов; культя підшлункової залози занурена в порожнину шлунка на глибину майже 1 см. Підшлункова залоза зафіксована до шлунка окремими вузловими швами, останній етап – затягнуто кисетний шов (рис. 2).

Післяопераційний період минув без ускладнень. Пацієнтку виписали на 12 добу після втручання. Остаточний діагноз (після гістологічного дослідження): низькодиференційована протокова аденокарцинома підшлункової залози з вrostанням у м'язовий шар дванадцятипалої кишки та парапанкреатичну клітковину, край резекції – без пухлинного росту, в лімфатичних вузлах метастази не виявили.

У післяопераційному періоді з пацієнткою підтримували телефонний зв'язок. Через 2 місяці після операції виникли скарги на болі в животі, нудоту. Хвора обстежили амбулаторно. Загальний аналіз крові без особливос-

тей. В біохімічному аналізі крові також усі показники в межах референсних значень, рівень альфа-амілази не підвищений. За даними УЗД органів черевної порожнини (ОЧП), є невелика кількість повітря в загальних дольових і внутрішньопечінкових жовчних протоках; підшлункова залоза візуалізується фрагментарно, парапанкреатично випоту немає. Під час гастроскопії виявили незначний об'єм жовчі у шлунку, візуалізовано панкреатогастроанастомоз (рис. 3). Вірсунгову протоку ідентифікувати не вдалося.

Для визначення наявності зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози виконали копрограму, визначили рівень еластази-1 калу. В копрограмі всі показники відповідали нормі, рівень еластази становив >200 мкг/г калу. Пацієнтці призначили консервативну терапію: спазмолітики та ферментні препарати. Загальний стан хворої – з позитивною динамікою.

Надалі протягом 3 місяців (до липня 2021 року) хвора не зверталась по допомогу. В цей час у неї виникли скарги на болі оперізувального характеру в епігастрії, що не купувались спазмолітиками, нудоту, втрату ваги. Індекс маси тіла зменшився з 23,3 кг/м<sup>2</sup> перед першою операцією до 19,9 кг/м<sup>2</sup>. Пацієнтку обстежили. За даними КТ ОЧП з контрастуванням, виявили вірсунгодилатацію до 8 мм, а також гіподенсивний вузол до 18 × 16 мм, що накопичує контраст у S5 печінки (метастаз?) (рис. 4). У ділянці печінкового вигину ободової кишки визначили нерівномірне потовщення її стінок.

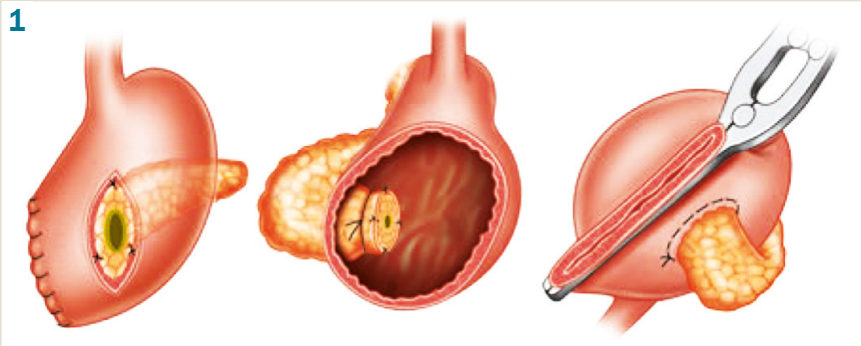
Для виключення prolongation morbi в ділянці панкреатогастроанастомозу виконали гастроскопію з біопсією. Під час дослідження виявили: по задній стінці шлунка – утворення овальної форми розміром 3 × 6–7 см, поверхня нерівна, контур чіткий; дистальніше – ділянка припіднятої на 0,2 см слизової неправильної форми, розміром 2 × 2 см, у центрі втягіння – рубець. Взяли біопсію, за результатами гістологічного дослідження, відомостей про prolongation morbi немає (рис. 5).

Для оцінювання стану печінкового вигину ободової кишки виконали відеокOLONOSKOPIЮ, що виявила тільки непрямі ознаки спайкового процесу.

У загальному та біохімічному аналізі крові показники відповідали референсним значенням. Рівень еластази-1 становив <15 мкг/г калу, що свідчить про тяжку зовнішньосекреторну недостатність.

Пацієнтці запропонували та 27.07.2021 р. здійснили хірургічне втручання в обсязі неопанкреатогастростомії. Під час операції виділили культю підшлункової залози. Шляхом пункції ідентифікували вірсунгову протоку, здійснили повздожню вірсунготомію до 2 см і гастротомію задньої стінки шлунка в відповідній ділянці. Вузовими швами сформували неопанкреатогастроанастомоз (рис. 6).

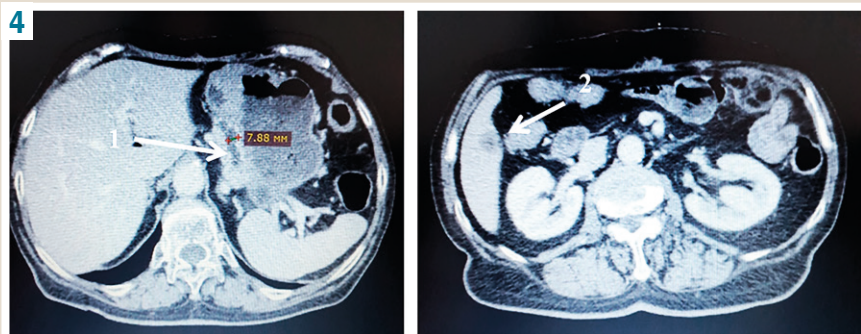
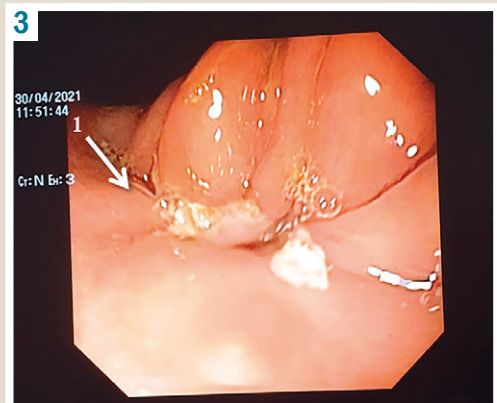
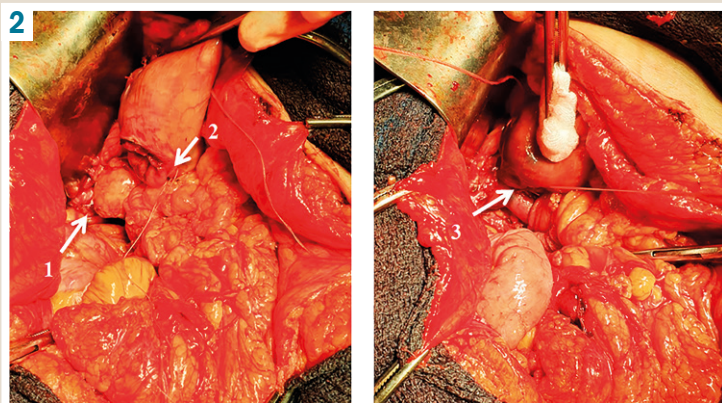
Операція тривала 1 годину 45 хвилин, крововтрата становила 150 мл. У післяопераційному періоді больовий синдром повністю регресував, перестала турбувати нудота, з'явився апетит. Ускладнень у ранньому післяопераційному періоді не було. Хвора залишила стаціонар на 7 добу післяопераційного періоду. Нині пацієнтка почувається добре, болі не турбують. Від запропонованої пункційної біопсії та наступного лікування утворення печінки відмовилася.



**Рис. 1.** Методика формування панкреатогастроанастомозу, що застосували в пацієнтки [12].

**Рис. 2.** Інтраопераційні фотографії, що ілюструють формування панкреатогастроанастомозу. **1:** кульця підшлункової залози; **2:** гастротомічний отвір на задній стінці шлунка; **3:** остаточний вигляд від анастомозу.

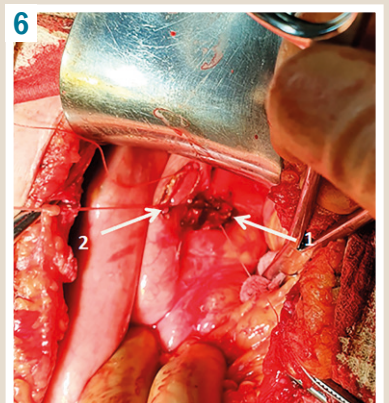
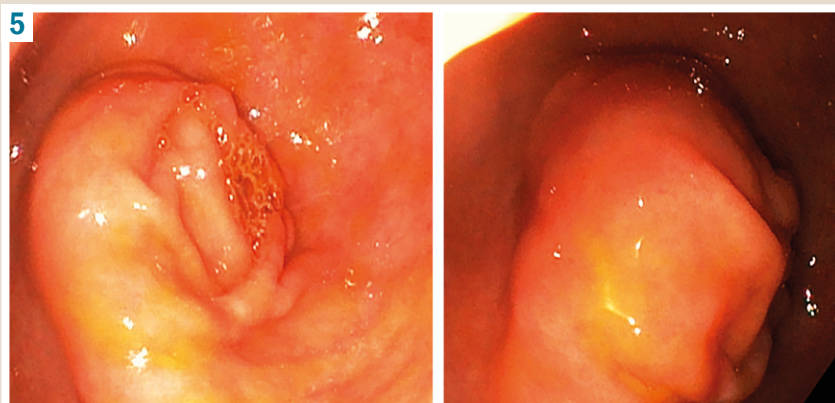
**Рис. 3.** Гастроскопія з візуалізацією панкреатогастроанастомозу.



**Рис. 4.** Комп'ютерна томографія пацієнтки через 5,5 місяця після операції. **1:** розширена вірсунгова протока; **2:** утворення печінки.

**Рис. 5.** Ділянка задньої стінки шлунка, яку визначили як місце панкреатогастроанастомозу через 5,5 місяця після операції.

**Рис. 6.** Формування неопанкреатогастроанастомозу. **1:** вірсунготомія; **2:** гастротомія.



## Обговорення

За час із 2008 до 2021 року в клініці хірургії № 2 на базі Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І. І. Мечникова здійснили 120 ПДР: 93 втручання з панкреатоєюноанастомозом, 27 операцій із панкреатогастро-

анастомозом. У 24 випадках панкреатогастроанастомоз сформували за схемою, що наведена на рис. 1. У трьох випадках його формували з розсіченням передньої стінки шлунка. Стенози панкреатоєюноанастомозу не виявили, описаний випадок стенозу панкреатогастроанастомозу – перший у клініці. Отже, частота цієї

патології становила 3,7 % серед панкреатогастроанастомозів, або 0,83 % від усіх панкреатодигестивних анастомозів.

У фаховій літературі описують рецидивний панкреатит як одну з характерних ознак стенозу панкреатогастроанастомозу [1,4,5,7]. Але нашу пацієнтку турбували тільки виражені болі оперізувального характеру та нудота, в біохімічному аналізі крові не було підвищення рівня альфа-амілази, а за даними КТ часточкова будова підшлункової залози була збережена. Це не дало змоги встановити діагноз гострого панкреатиту.

У клінічному випадку, що наведений Masaki Kuwatani et al. [5], для ліквідації стенозу виконували стентування анастомозу під час гастроскопії, але виникла дислокація стента та повна облітерація анастомозу. Це зумовило необхідність пункції вірсунгової протоки з її дилатацією та рестентуванням. Враховуючи такий досвід колег і задовільний стан пацієнтки, ухвалили рішення про виконання відкритої операції.

У двох випадках, що описані Mucci-Hennekinne et al. [7], використовували саме хірургічний метод лікування, але виконували резекцію анастомозу з формуванням нового співустя. Ми вважали це занадто травматичним та необґрунтованим для нашої пацієнтки, враховуючи відсутність пролонгації в ділянці анастомозу.

## Висновки

1. Стеноз панкреатогастроанастомозу – рідкісне та недостатньо вивчене пізнє ускладнення панкреатодуоденальної резекції.

2. Клінічний перебіг стенозу панкреатогастроанастомозу, результати лабораторних та апаратних методів дослідження не дали підстав з упевненістю встановити діагноз гострого панкреатиту.

3. Формування неопанкреатогастроанастомозу – операція вибору під час лікування названої патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2022

## Відомості про авторів:

Кутовий О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії № 2, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2744-4595](https://orcid.org/0000-0003-2744-4595)

Денисова К. О., лікар-хірург, аспірантка каф. хірургії № 2, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3634-2048](https://orcid.org/0000-0003-3634-2048)

## Information about authors:

Kutovyi O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Denysova K. O., MD, Postgraduate student of the Department of Surgery 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Bhagwandin S., Salti G. Post pancreaticoduodenectomy anastomotic stricture with recurrent pancreatitis treated with longitudinal pancreaticogastrostomy. *HPB*. 2016. Vol. 18. Suppl. 1. P. E590. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.573>
- [2] Di Martino M., de la Hoz Rodríguez Á., Martín-Pérez E. Blumgart pancreaticojejunostomy: does it reduce postoperative pancreatic fistula in comparison to other pancreatic anastomoses? *Annals of Translational Medicine*. 2020. Vol. 8. Issue 12. P. 736. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.185>
- [3] Reoperation following Pancreaticoduodenectomy / J. R. Reddy et al. *International Journal of Surgical Oncology*. 2012. Vol. 2012. P. 218248. <https://doi.org/10.1155/2012/218248>
- [4] Reconstrucción anastomótica y drenaje externo del conducto de Wirsung como tratamiento de la estenosis pancreato-yeyunal posduodenopancreatectomía cefálica / I. Justo Alonso, A. Marcacuzco Quinto, O. Caso Maestro, C. Jiménez-Romero. *Cirugía Española*. 2018. Vol. 96. Issue 10. P. 648-652. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.08.003>
- [5] Kuwatani M., Kato S., Sakamoto N. Direct recanalization of pancreaticogastrostomy obstruction with a forward-viewing echoendoscope. *Digestive Endoscopy*. 2019. Vol. 31. Issue 1. P. e18-e19. <https://doi.org/10.1111/den.13284>
- [6] Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria / Y. Lyu et al. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2018. Vol. 28. Issue 3. P. 139-146. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000530>
- [7] Management of a stenotic pancreatico-digestive tract anastomosis following pancreaticoduodenectomy / S. Mucci-Hennekinne et al. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2007. Vol. 14. Issue 5. P. 514-517. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1204-3>
- [8] Parra-Membrives P., Martínez-Baena D., Sánchez-Sánchez F. Late Biliary Complications after Pancreaticoduodenectomy. *The American Surgeon*. 2016. Vol. 82. Issue 5. P. 456-461.
- [9] Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma / A. Pugalenti et al. *Journal of Surgical Oncology*. 2016. Vol. 113. Issue 2. P. 188-193. <https://doi.org/10.1002/jso.24125>
- [10] Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy – a systematic review with meta-analysis / S. Schorn et al. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019. Vol. 404. Issue 2. P. 141-157. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01762-5>
- [11] Late acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: incidence, outcome, and risk factors / H. H. Yen et al. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019. Vol. 26. Issue 3. P. 109-116. <https://doi.org/10.1002/jhbp.606>
- [12] *Surgical Atlas of Pancreatic Cancer* / ed. Y. Liu. Springer, Singapore, 2020. 239 p. <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9864-4>
- [13] Late Pancreatic Anastomosis Stricture Following Pancreaticoduodenectomy: a Systematic Review / A. Zarzavadjian Le Bian et al. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018. Vol. 22. Issue 11. P. 2021-2028. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3859-x>

## References

- [1] Bhagwandin, S., & Salti, G. (2016). Post pancreaticoduodenectomy anastomotic stricture with recurrent pancreatitis treated with longitudinal pancreaticogastrostomy. *HPB*, 18(Suppl. 1), E590. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.573>
- [2] Di Martino, M., de la Hoz Rodríguez, Á., & Martín-Pérez, E. (2020). Blumgart pancreaticojejunostomy: does it reduce postoperative pancreatic fistula in comparison to other pancreatic anastomoses? *Annals of Translational Medicine*, 8(12), Article 736. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.185>
- [3] Reddy, J. R., Saxena, R., Singh, R. K., Pottakkat, B., Prakash, A., Behari, A., Gupta, A. K., & Kapoor, V. K. (2012). Reoperation following Pancreaticoduodenectomy. *International Journal of Surgical Oncology*, 2012, Article 218248. <https://doi.org/10.1155/2012/218248>
- [4] Justo Alonso, I., Marcacuzco Quinto, A., Caso Maestro, O., & Jiménez-Romero, C. (2018). Reconstrucción anastomótica y drenaje externo del conducto de Wirsung como tratamiento de la estenosis pancreato-yeyunal posduodenopancreatectomía cefálica. *Cirugía Española*, 96(10), 648-652. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.08.003>
- [5] Kuwatani, M., Kato, S., & Sakamoto, N. (2019). Direct recanalization of pancreaticogastrostomy obstruction with a forward-viewing echoendoscope. *Digestive Endoscopy*, 31(1), e18-e19. <https://doi.org/10.1111/den.13284>
- [6] Lyu, Y., Li, T., Cheng, Y., Wang, B., Chen, L., & Zhao, S. (2018). Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After



- Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 28(3), 139-146. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000530>
- [7] Mucci-Hennekinne, S., Brachet, D., Clouston, H., Pessaux, P., Hamy, A., & Arnaud, J. P. (2007). Management of a stenotic pancreatico-digestive tract anastomosis following pancreaticoduodenectomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 14(5), 514-517. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1204-3>
- [8] Parra-Membrives, P., Martínez-Baena, D., & Sánchez-Sánchez, F. (2016). Late Biliary Complications after Pancreaticoduodenectomy. *The American Surgeon*, 82(5), 456-461.
- [9] Pugalenthi, A., Protic, M., Gonen, M., Kingham, T. P., Angelica, M. I., Dematteo, R. P., Fong, Y., Jarnagin, W. R., & Allen, P. J. (2016). Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, 113(2), 188-193. <https://doi.org/10.1002/jso.24125>
- [10] Schorn, S., Demir, I. E., Vogel, T., Schirren, R., Reim, D., Wilhelm, D., Friess, H., & Ceyhan, G. O. (2019). Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy – a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 404(2), 141-157. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01762-5>
- [11] Yen, H. H., Ho, T. W., Wu, C. H., Kuo, T. C., Wu, J. M., Yang, C. Y., & Tien, Y. W. (2019). Late acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: incidence, outcome, and risk factors. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 26(3), 109-116. <https://doi.org/10.1002/jhbp.606>
- [12] Liu, Y. (Ed.). (2020). *Surgical Atlas of Pancreatic Cancer*. Springer, Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9864-4>
- [13] Zarzavadjian Le Bian, A., Cesaretti, M., Tabchouri, N., Wind, P., & Fuks, D. (2018). Late Pancreatic Anastomosis Stricture Following Pancreaticoduodenectomy: a Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 22(11), 2021-2028. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3859-x>

## Діагностика та лікування gas-bloat синдрому після антирефлюксної хірургії

О. С. Тивончук<sup>id A,C,D,E,F</sup>, І. С. Терешкевич<sup>id B,C</sup>, Р. І. Виноградов<sup>id B,C,D</sup>, Д. Ю. Житнік<sup>id \*B,D</sup>

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

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

### Ключові слова:

gas-bloat синдром, грижа стравохідного отвору діафрагми, фундоплікація за Nissen, фундоплікація за Toupet, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 370-374

### \*E-mail:

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

### Key words:

gas-bloat syndrome, hiatal hernia, Nissen fundoplication, Toupet fundoplication, gastroesophageal reflux disease.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (3), 370-374

**Мета роботи** – оцінити частоту виникнення ускладнень після лапароскопічної фундоплікації за Nissen у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми, визначити особливості діагностики та лікування gas-bloat синдрому.

**Матеріали та методи.** Здійснили оцінювання результатів метааналізу, згідно з яким після лапароскопічної фундоплікації за Nissen у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми неможливість відрижки виявили у 10 %, gas-bloat синдром – у 19 %, метеоризм – 59 % випадків.

Наведені результати лікування двох хворих із gas-bloat синдромом за період 2018–2020 рр. у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України. Реконструктивна фундоплікація за Toupet виконана одному хворому, ендоскопічна дилатація кардіоезофагеального переходу за допомогою балона Boston Scientific 3,0 – іншій пацієнці.

**Висновки.** Зменшення больового синдрому після встановлення назогастрального зонда та виділення повітря по ньому – спосіб діагностики gas-bloat синдрому. Аерогастрія, що посилюється, та розширення розмірів шлунка під час рентгенологічного дослідження, які виникають через 30–60 хв після додаткового приймання їжі, підвищують інформативність і можуть бути новим рентгенологічним симптомом.

Рефундоплікація за Toupet – ефективний хірургічний спосіб лікування gas-bloat синдрому у хворих після повної фундоплікації за Nissen.

## Diagnosis and treatment of gas-bloat syndrome after antireflux surgery

O. S. Tyvonchuk, I. S. Tereshkevych, R. I. Vynohradov, D. Yu. Zhytnik

**The aim of the study** was to assess the frequency of complications after laparoscopic Nissen fundoplication in patients with a hernia of the esophageal orifice of the diaphragm, to determine the features of diagnosis and treatment of gas-bloat syndrome.

**Materials and methods.** According to the results of the meta-analysis, 10 % of patients with esophageal hiatal hernia developed inability to belch, 19 % – gas-bloat syndrome, 59 % – flatulence after laparoscopic Nissen fundoplication.

The treatment results of two patients with gas-bloat syndrome at the SI “Shalimov’s National Institute of Surgery and Transplantation” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine for the period 2018–2020 are presented. Reconstructive fundoplication according to Toupet was performed in one patient, and one patient underwent endoscopic dilatation of the esophagogastric junction using a Boston Scientific 3.0 balloon.

**Conclusions.** Pain reduction after a nasogastric tube placement and air venting from it is a tool to diagnose gas-bloat syndrome. Increasing aerogastria and stomach enlargement in 30–60 minutes after an additional meal make X-ray examination more informative and can be considered as new radiological symptoms. Toupet refundoplication is an effective surgical treatment for gas-bloat syndrome in patients after complete Nissen fundoplication.

Грижа стравохідного отвору діафрагми та пов’язана з нею гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба доволі поширена в Західному Світі, в популяції її виявляють у 15–30 % випадків [1]. Лапароскопічна фундоплікація за Nissen відома як «золотий стандарт» хірургічного лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і має найкращий антирефлюксний ефект [2,3].

За даними National Inpatient Sample (NIS), у період 2000–2013 рр. у Сполучених Штатах Америки здійснили 75 554 антирефлюксних операцій особам віком понад 18 років. Згідно з результатами метааналізу, газ-асоційовані симптоми – найчастіше ускладнення після лапароскопічної фундоплікації за Nissen [4]. Так, неможливість відрижки виявили у 15 % пацієнтів [2], gas-bloat син-

дром – у 19 % [2,4], метеоризм – 59 % випадків [2,4,5]. Більшість із цих ускладнень виникають у перші два роки після операції. Кількість повторних реконструктивних операцій після антирефлюксних операцій залишається високою і може досягати 15 % [2,3].

Статистику гриж стравохідного отвору діафрагми в Україні не ведуть, дані підсумовують із загальною кількістю всіх гриж черевної стінки. Кількість антирефлюксних операцій, що виконують в Україні, у статистичному відділі Міністерства охорони здоров’я назвати не можуть. Статистичні показники ГЕРХ в Україні коливаються від 11,1 % до 30,0 % [5]. За іншими даними, реальна поширеність може бути істотно більшою, оскільки майже 25 % хворих не звертаються до лікарів [5].

Термін «gas-bloat синдром» використовують на позначення сукупності симптомів: здуття живота, неможливість відрижки, біль у животі після їди, ранне насичення та постпрандіальне перепоповнення шлунка.

Додаткові методи обстеження gas-bloat синдрому – фіброгастроскопія та оглядова рентгенографія органів черевної порожнини з виявленням ознак аерогастрії та ектазії шлунка.

Рекомендована медикаментозна терапія: зміна дієти з уникненням продуктів, що викликають газоутворення; сповільнення темпу харчування для уникнення аерофагії; відмова від куріння; приймання препаратів на основі симетикону; прокінетики, як правило, не ефективні [2].

Здуття шлунка, нудота й дисфагія спричинені багатьма факторами: механічний бар'єр у шлунково-стравохідному з'єднанні, так звана «туга» фундоплікація, що може бути розміщена не на рівні шлунково-стравохідного переходу, або/та пошкодження блукаючого нерва, що призводить до гастростазу.

У сучасну клінічну практику впроваджені такі способи лікування gas-bloat синдрому, як ендоскопічна пневмодилатація кардіоезофагеального переходу, що має високу ефективність при «тугій» фундоплікації; інший спосіб – редо-операція, що полягає в роз'єднанні фундоплікаційної манжети за Nissen із повторним її накладанням.

Один із варіантів хірургічного лікування gas-bloat синдрому після фундоплікації за Nissen – повторна операція з переведенням на фундоплікацію за Toupet, що сприяє 87–100 % поліпшенню перебігу gas-bloat і не призводить до частих рецидивів ГЕРХ. Враховуючи відсутність серйозних ускладнень після повторних операцій, їх слід вважати варіантом лікування в пацієнтів із вираженим gas-bloat синдромом [2].

## Мета роботи

Оцінити частоту виникнення ускладнень після лапароскопічної фундоплікації за Nissen у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми, визначити особливості діагностики та лікування gas-bloat синдрому.

## Матеріали і методи дослідження

За період 2010–2020 рр. у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України виконали 195 лапароскопічних фундоплікацій за Nissen з приводу грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), обстежили та встановили діагноз 5 хворим із gas-bloat синдромом, що були прооперовані в інших медичних закладах. Неможливість відрижки після фундоплікації за Nissen зафіксували у 2 % оперованих, випадки gas-bloat синдрому в період 2010–2020 рр. у пацієнтів, оперованих у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, не виявили.

Реконструктивна фундоплікація за Toupet виконана одному хворому, ендоскопічна дилатація кардіоезофагеального переходу за допомогою балона Boston Scientific 3,0 – іншій пацієнці. Наводимо опис цих клінічних випадків.

## Клінічне спостереження 1

Хворий І., 63 роки, за професією лікар-фізіотерапевт, госпіталізований у відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України в плановому порядку зі скаргами на періодичні болі в епігастрії та здуття живота після вживання переважно рідкої їжі, відчуття постійного дискомфорту за грудиною, схуднення на 15 кг, відсутність відрижок. ІМТ становив 16,5 кг/м<sup>2</sup>. Зі слів хворого, ці симптоми турбують його протягом 2 років, відколи була виконана операція лапароскопічної фундоплікації за Ніссеном з приводу грижі стравохідного отвору діафрагми III типу. До оперативного втручання симптомів аерофагії не пригадує. Захворювання мало тяжкий перебіг, на висоті інтенсивності больового синдрому зафіксували втрату свідомості (приблизно 5 разів), що не пов'язана з гіпоглікемією. Больовий напад протягом 2 років після операції купірував шляхом блювання, яке намагався викликати сам.

За даними фіброгастроскопії, стравохід вільно прохідний, зафіксовані лінійні ерозії в ділянці стравохідно-шлункового переходу, шлунок добре розправляється повітрям, деформований, натще містить велику кількість секреторної рідини та залишки їжі. Ознак рецидиву ГСОД немає. Результати загальноклінічних аналізів крові – без істотних змін.

Висновок після фіброколоноскопії: товста кишка оглянута до купола сліпої кишки, патології товстого кишківника не виявлено.

За даними 22-годинної рН-метрії стравоходу з триденним скасуванням інгібіторів протонної помпи, патологічні рефлюкси не виявили, індекс DeMeester становив 1,49 %.

Інтрагастральна топографічна експрес рН-метрія виявила виражену гіпоацидність шлунка (табл. 1).

Висновок після рентгенографії стравоходу та шлунка: кардіальний відділ шлунка завширшки до 1 см; шлунок гіпотонічний, високо розміщений із переднім каскадним перегином у верхній третині тіла, цибулина дванадцятипалої кишки правильної форми; через 1 годину половина барію – в шлунку, інша – в петлях тонкої кишки, через 2,5 години – ті самі дані (рис. 1).

Ми вперше виявили нові рентгенологічні симптоми, що наведені на рис. 1 і 2.

Висновок після рентгенографії стравоходу та шлунка: стравохід прохідний, періодично спазмує в наддіафрагмальному відділі, у процесі дослідження посилюється аерогастрія; кардіальний відділ шлунка завширшки до 1 см; шлунок гіпотонічний і високо розміщений із переднім каскадним перегином у верхній третині тіла; воротар зіяє; цибулина дванадцятипалої кишки правильної форми. Через 1 годину половина барію в шлунку, інша – в петлях тонкої кишки; через 2,5 години – ті самі дані; через 3,5 години та їди шлунок різко ектазований, барій – у петлях тонкої кишки.

Аерогастрію, що посилювалася, виявили як рентгенологічну знахідку через 4 години після початку дослідження. У хворого стався напад больового синдрому через 30 хвилин після вживання рідкої їжі. Під час рентгенологічного дослідження шлунок різко ектазований, хоча барій – у петлях тонкої кишки (рис. 2). Вочевидь, цей рентгенологічний спосіб, а саме приймання їжі та рентге-

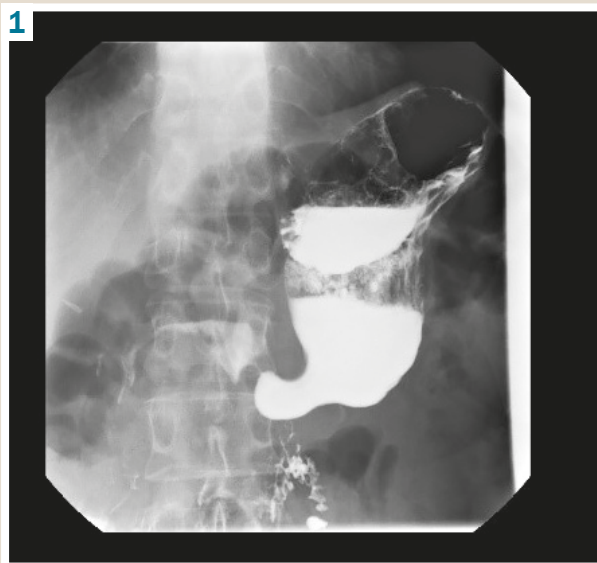


Рис. 1. Ектазія шлунка на тлі гастростазу та передній каскадний перегин дна шлунка в вертикальному положенні хворого.

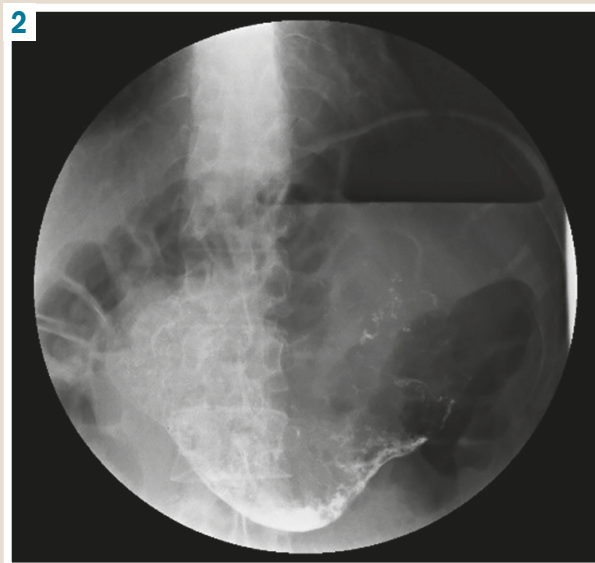


Рис. 2. Аерогастрія, що посилюється, зафіксована під час болювого нападу.

Таблиця 1. Інтрагастральна топографічна експрес рН-метрія

Ф1 рН	n	%
0 (7,00–8,50)	0	0,00
1 (3,60–6,99)	12	70,59
2 (2,30–3,59)	2	11,76
3 (1,60–2,29)	1	5,88
4 (1,30–1,59)	1	5,88
5 (0,86–1,29)	1	5,88

нографія на висоті болювого синдрому, можна вважати специфічним для діагностики gas-bloat синдрому.

Наступні епізоди болювого синдрому під час перебування хворого у стаціонарі купірували шляхом встановлення назогастрального зонда з виділенням великої кількості повітря, що поліпшувало стан пацієнта. Саме виділення повітря через встановлений назогастральний зонд на висоті болювого нападу можна вважати другим специфічним способом діагностики gas-bloat синдрому.

Передопераційний діагноз: стан після задньої крурорафії, фундоплекації за Nissen; gas-bloat синдром.

Планово хворому здійснили оперативне втручання – лапароскопічну реконструктивну парціальну фундоплекацію.

**Короткий витяг із протоколу операції.** Встановили 5 троакарів у черевну порожнину. Під час ревізії визначили збільшений та ектазований шлунок, ділянка фундоплекації не виявлена внаслідок грубих зрощень між фундоплекаційною манжетю та II, III сегментами печінки. Інтраопераційне проведення шлункового зонда не можливе внаслідок його потрапляння в ділянку манжети та деформації верхньої третини шлунка. Виконали вісцероліз із великими технічними труднощами, відділили ніжки діафрагми від фундоплекаційної манжети, мобілізували й візуалізували хітальний отвір, нижню третину стравоходу та фундоплекаційну манжету за Nissen; зняли фіксувальні шви манжети, верхній край

фундоплекаційної манжети проєктувався на ділянку стравохідно-шлункового переходу. Провели зонд № 36F у шлунок. Передню частину пів окружності стравоходу звільнили від фундоплекаційної манжети, сформували парціальну фундоплекацію.

Післяопераційний діагноз: стан після задньої крурорафії, фундоплекації за Nissen; gas-bloat синдром.

Післяопераційний період – без ускладнень. Через 2 години після операції хворого активізували, дозволили пити воду. Після багаторазових актів ковтання води хворий почав відзначати мінімальну появу відрижки. Пацієнта виписали зі стаціонара на 3 добу післяопераційного періоду.

За час 12-місячного спостереження хворий не мав скарг на появу болювих нападів і проявів gas-bloat синдрому.

Здійснили рентгенографію стравоходу та шлунка через 12 місяців після операції (рис. 3). Висновок: акт ковтання не порушений, стравохід без особливостей, із рівними чіткими контурами; вільно прохідний для BaSO<sub>4</sub>; кардія розміщена на рівні купола діафрагми, газовий міхур шлунка збережений; цибулина дванадцятипалої кишки спазмує у вихідному відділі, пропускає контраст дрібними порціями; початкові петлі порожньої кишки звичайні; евакуація BaSO<sub>4</sub> зі шлунка дещо сповільнена.

Після їди, через 2,5 години збільшення розмірів газового міхура шлунка не виявили. Газовий міхур шлунка мав звичайні розміри.

## Клінічне спостереження 2

Хвора П., 58 років, госпіталізована у відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України в плановому порядку зі скаргами на періодичні епізоди здуття живота, дискомфорт і помірні болі в

епігастральній ділянці. Зі слів хворої, ці скарги виникли у 2014 році після лапароскопічної фундоплекції за Nissen, крурорафії з приводу ГСОД і повторювалися кожні 2–3 тижні.

З анамнезу життя: у 2007 році хворий виконали екстирпацію матки з додатками; у 2008 році діагностовано защемлення післяопераційної грижі, здійснили аутогерніопластику; у 2010 році виконано герніопластику; у квітні 2014 року – планову лапароскопічну холецистектомію; у 2014 році – лапароскопічну фундоплекцію, крурорафію; у 2017 році здійснили герніопластику за Rives–Stoppa; у 2020 році – резекцію тонкої кишки з приводу спайкової кишкової непрохідності з ентеро-ентеро анастомозом «бік-у-бік». Післяопераційний період – без ускладнень.

ІМТ у хворої становив 40 кг/м<sup>2</sup>, діагностовано морбідне ожиріння, абдомінальний тип.

Результати загальноклінічних аналізів крові – без істотних змін. За даними фіброгастроскопії, стравохід вільно прохідний, «розетка» кардії – на рівні 39 см від різців, повністю зімкнута, вільно прохідна; шлунок добре розправляється повітрям, помірний гастростаз, натще містить підвищену кількість мутної рідини з їжею; воратар замкнений повністю, спазмований, вільно прохідний.

За результатами КТ діагностована грижа стравохідного отвору діафрагми 3,0 см, по краю якої визначили щільні п/о кліпси, без зміщення органів середостіння.

За даними рентгенографії стравоходу та шлунка, стравохід у наддіафрагмальному сегменті, кардіальний відділ завширшки 0,5 см; аерогастрія; шлунок помірно ектазований, складки слизової потовщені (рис. 3); воратар спазмований. Через 30 хвилин весь барій у шлунку, через 2 години 3/4 барію в шлунку, 1/3 – у проксимальних петлях тонкої кишки, нерівномірно їх заповнює; через 3,5 години виявили сліди барію в ектазованому шлунку, решта – в середніх відділах тонкої кишки, окремі містять рівні рідини. Простежена перистальтика.

Отже, встановили діагноз: gas-bloat синдром; післяопераційне звуження наддіафрагмального відділу стравоходу 1 ступеня; стан після лапароскопічної фундоплекції, крурорафії (2014 р.), екстирпації матки з придатками (2014 р.), герніопластики за Rives–Stoppa (2017 р.), резекції тонкої кишки (2020 р.); морбідне ожиріння (ІМТ = 40 кг/м<sup>2</sup>), абдомінальний тип; помірний гастростаз; післяопераційна спайкова хвороба черевної порожнини.

Ухвалили рішення про необхідність ендоскопічної дилатації кардіоезофагеального переходу за допомогою балона Boston Scientific 3,0. Здійснили ендоскопічне втручання.

**Протокол операції.** Під контролем відеоендоскопа по струні в ділянці кардії встановили балон Boston Scientific діаметром 3,0 см. Здійснили пневмокардіодилатацію (тиск – 5 Па, експозиція – 1 хв). Стан кардії відповідає втручання, гемостаз стабільний.

На наступний день пацієнтка відчувала поліпшення загального самопочуття, зниження аерофагії, відчуття переповнення шлунка.

На другу післяопераційну добу виконали фіброгастродуоденоскопію: стравохід вільно прохідний, слизова блідо-рожева; кардія зімкнута, вільно прохідна для ендоскопа; шлунок і дванадцятипала кишка без особливостей.

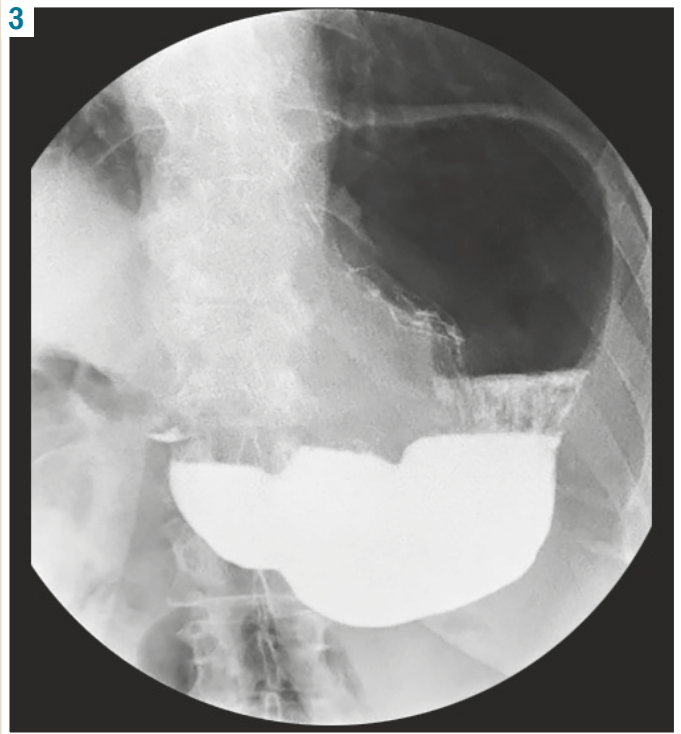


Рис. 3. Ектазія шлунка з явищами гастростазу та аерогастрії.

У задовільному стані пацієнтка виписана для наступного амбулаторного спостереження та лікування. Через 3 місяці під час планового обстеження скарг не має.

Контрольна фіброгастродуоденоскопія через 3 місяці: стравохід вільно прохідний, не розширений, у незначній кількості містить слину; кардія зімкнута, вільно прохідна для ендоскопа; шлунок і дванадцятипала кишка без особливостей.

## Обговорення

Gas-bloat синдром – симптомокомплекс, що виникає після повної фундоплекції за Nissen і включає неможливість відрижки після їди, постпрандіальне здуття та переповнення шлунка, раннє насичення, біль у животі після їди, схуднення.

Новими диференційно-діагностичними способами діагностики gas-bloat синдрому слід вважати встановлення назогастрального зонда під час болювого нападу та виділення по ньому повітря, а також рентгенконтрастне дослідження шлунка, коли виявляють його істотне розширення з явищами аерогастрії, особливо після їди.

Консервативне лікування gas-bloat синдрому передбачає призначення препаратів на основі симетикону, прокінетиків і корекцію режиму харчування. В разі неефективності показана реконструкція за Toupet.

## Висновки

1. Gas-bloat синдром виявляють у майже 19 % пацієнтів, яким здійснили фундоплекцію за Nissen.

2. Основний новий метод діагностики gas-bloat синдрому – рентгенологічне дослідження шлунка, коли фіксують збільшення аерогастрії після їди.

3. Встановлення назогастрального зонда на висоті больового нападу в пацієнтів із gas-bloat синдромом і виділення через нього повітря – другий важливий діагностичний спосіб.

4. Рефундоплікація за Toupet – ефективний хірургічний спосіб лікування gas-bloat синдрому у хворих після повної фундоплікації за Nissen.

5. У пацієнтів із високим ризиком хірургічного втручання додатковим методом лікування gas-bloat синдрому є пневмодилатація.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні проблеми визначення тактики хірургічного лікування в разі виникнення ускладнень після фундоплікації за Nissen у пацієнтів із ГСОД, а також оцінювання віддалених результатів.

#### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України: «Розробити мініінвазивні способи лікування ускладнених форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби», № держреєстрації 0114U007144.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.10.2021

Після доопрацювання / Revised: 10.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.01.2022

#### Відомості про авторів:

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

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

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

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

Виноградов Р. І., науковий співробітник відділу торакоабдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4204-4744](https://orcid.org/0000-0002-4204-4744)

Житник Д. Ю., лікар-інтерн, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5862-3575](https://orcid.org/0000-0001-5862-3575)

#### Information about authors:

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

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

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

Zhytnik D. Yu, MD, Surgical Resident of the Department of Toracoabdominal Surgery, SI "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

#### Список літератури

- [1] Pasiieshvili T., Kovalyva O. Clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease associated with autoimmune thyroiditis in young persons. *Inter Collegas*. 2019. Vol. 6. Issue 4. P. 210-215. <https://doi.org/10.35339/ic.6.4.210-215>
- [2] Post-fundoplication symptoms and complications: Diagnostic approach and treatment / S. Sobrino-Cossio et al. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017. Vol. 82. Issue 3. P. 234-247. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.08.005>
- [3] Persistent dysphagia is a rare problem after laparoscopic Nissen fundoplication / M. Nikolic et al. *Surgical Endoscopy*. 2019. Vol. 33. Issue 4. P. 1196-1205. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6396-5>
- [4] Yadlapati R., Hungness E. S., Pandolfino J. E. Complications of Antireflux Surgery. *American Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 113. Issue 8. P. 1137-1147. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0115-7>
- [5] Сучасні аспекти лікування грижі стравохідного отвору діафрагми та її основних ускладнень / О. Ю. Усенко та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23. № 2. С. 207-213. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.209629>

#### References

- [1] Pasiieshvili, T., & Kovalyva, O. (2019). Clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease associated with autoimmune thyroiditis in young persons. *Inter Collegas*, 6(4), 210-215. <https://doi.org/10.35339/ic.6.4.210-215>
- [2] Sobrino-Cossio, S., Soto-Pérez, J. C., Coss-Adame, E., Mateos-Pérez, G., Teramoto Matsubara, O., Tawil, J., Vallejo-Soto, M., Sáez-Ríos, A., Vargas-Romero, J. A., Zárate-Guzmán, A. M., Galvis-García, E. S., Morales-Arámula, M., Quiroz-Castro, O., Carrasco-Rojas, A., & Remes-Troche, J. M. (2017). Post-fundoplication symptoms and complications: Diagnostic approach and treatment. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(3), 234-247. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.08.005>
- [3] Nikolic, M., Schwameis, K., Semmler, G., Asari, R., Semmler, L., Steindl, A., Mosleh, B. O., & Schoppmann, S. F. (2019). Persistent dysphagia is a rare problem after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surgical Endoscopy*, 33(4), 1196-1205. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6396-5>
- [4] Yadlapati, R., Hungness, E. S., & Pandolfino, J. E. (2018). Complications of Antireflux Surgery. *American Journal of Gastroenterology*, 113(8), 1137-1147. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0115-7>
- [5] Usenko, O. Yu., Tyvonchuk, O. S., Dmytrenko, O. P., Tereshkevych, I. S., & Babii, I. V. (2021). Suchasni aspekty likuvannia hryzhi stravokhidnoho otvoru diafrahmy ta yii osnovnykh uskladnen [Modern aspects of treatment of hiatal hernia and its main complications]. *Zaporozhye medical journal*, 23(2), 207-213. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.209629> [in Ukrainian].

## Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у дітей як наслідок перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (клінічний випадок)

Ю. В. Городкова <sup>ID</sup> \*A,B,C,D, М. Ю. Курочкін <sup>ID</sup> C,E,F,  
А. Г. Давидова <sup>ID</sup> B,C,E, О. І. Подліанова <sup>ID</sup> B,C,E

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком ураження серцево-судинної системи з елевацією сегмента ST у дитини як наслідок перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19).

**Матеріали та методи.** Наводимо власне спостереження за клінічним перебігом постковідного ураження серцево-судинної системи з елевацією сегмента ST у дитини, яка перебувала на лікуванні в КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради.

**Результати.** У пацієнта діагностували тяжке постковідне ураження серцево-судинної системи; перенесена коронавірусна хвороба підтверджена дослідженнями: виявлені IgG COVID-19 при негативних IgM COVID-19; ПЦР COVID-19 – негативний. Визначили лабораторно-інструментальні зміни під час надходження дитини в лікарню. Маркери ураження міокарда: тропонін I – 136 нг/мл (референтні значення – менше ніж 0,32 нг/мл), лактатдегідрогеназа – 419,9 Од/л (референтні значення – 110–295 Од/л), креатинфосфокіназа-MB – 25,4 Од/л (референтні значення – 0–24 Од/л). На ЕКГ: QS-зубці V<sub>3</sub>–V<sub>6</sub>, I, елевація сегмента ST до 2,0–2,5 мм V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>, P-mitrale. Зафіксували підвищення маркерів системного запалення: C-реактивного білка – до 6,2 мг/л, D-димера – до 3221,12 нг/мл (референтні значення – менше ніж 500 нг/мл).

Клінічно перебіг характеризувався розвитком кардіогенного шоку. На тлі інтенсивної терапії спостерігали помірну позитивну клінічну, лабораторну динаміку. На підставі порівняльного аналізу даних власного клінічного випадку та результатів релевантних клінічних досліджень, світових рекомендацій і настанов сформували уявлення щодо особливостей постковідного міокардиту у дітей.

**Висновки.** Характерна особливість цього клінічного випадку – дуже тяжкий перебіг постковідних станів при мало- чи безсимптомному перебігу COVID-19. Тому лікарів треба інформувати про перенесену коронавірусну хворобу, а за пацієнтами необхідно здійснювати ретельне спостереження протягом пів року. Серед постковідних змін у дітей можливі казуїстичні випадки, як-от ЕКГ-ознаки ішемії міокарда. В основі лікування – комплексна терапія серцевої недостатності, а також антикоагулянтна й антиагрегантна терапія з призначенням глюкокортикостероїдів, що є патогенетично обґрунтованим, сприяє регресу основних клінічних і лабораторних симптомів.

### Ключові слова:

коронавірусна хвороба, міокардит, дитина, гострий коронарний синдром, порушення ритму.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 3(132).  
С. 375-380

\*E-mail:  
gorodkovaju@gmail.com

## Clinical manifestations of cardiovascular disease in children as a sequela of coronavirus disease (COVID-19) (a clinical case)

Yu. V. Horodkova, M. Yu. Kurochkin, A. H. Davydova, O. I. Podlianova

**The aim of the work:** to provide medical practitioners with a clinical case of cardiovascular affection with ST-segment elevation in a child as a result of coronavirus disease (COVID-19).

**Materials and methods.** Here is a clinical case of our own observation of the clinical course of post-COVID cardiovascular system involvement with ST-segment elevation in the child who was treated at the City Children's Hospital No. 5 of Zaporizhzhia City Council.

**Results.** The patient with severe post-COVID cardiovascular implication, COVID in anamnesis confirmed by COVID-19 IgG positivity with negative IgM and PCR test results. The following laboratory findings were also detected when the child was admitted to the hospital: Troponin I was 136 ng/ml (referent value – less than 0.32 ng/ml), Lactate Dehydrogenase – 4199 U/l (referent value – 110–295), Creatine Phosphokinase-MB – 25.4 U/l (referent value – 0–24), CRP was increased to 6.2 mg/l, D-dimer – to 3221.12 ng/mL (referent value – less than 500 ng/mL). ECG showed QS-waves in leads V<sub>3</sub>–V<sub>6</sub>, I, 2.0–2.5 mm ST-segment elevation in leads V<sub>4</sub>–V<sub>6</sub>, and P-mitrale.

The clinical course was characterized by cardiogenic shock development. During intensive care, there was moderate positive clinical and laboratory dynamics. Peculiarities of post-COVID myocarditis in children were characterized based on the comparative analysis of this clinical case and results of relevant clinical studies, world recommendations and guidelines.

**Conclusions.** Peculiarity of the case is severe post-COVID syndrome after almost asymptomatic COVID-19. Physicians should be aware after coronavirus disease while providing a close follow-up for six months. Myocardial ischemia is among casuistic post-COVID manifestations in children. The basic treatment is a complex therapy of heart failure, anticoagulant and antiplatelet therapy, as well as corticosteroids administration, which is pathogenetically justified and leads to regression of major clinical and laboratory symptoms.

### Key words:

COVID-19, myocarditis, child, acute coronary syndrome, arrhythmia.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (3), 375-380

Початкові звіти про COVID-19 описували когорту дітей без тяжких клінічних проявів, зазначали, що тільки 2–6 % дітей потребують інтенсивного лікування. Однак із середини квітня 2020 року повідомляли про кластери педіатричних випадків тяжкого системного гіперзапалення з розвитком шоку, пов'язаних із COVID-19. Цей стан отримав назву мультисистемний запальний синдром, пов'язаний із COVID-19 у дітей (MIS-C), і показав схожість із хворобою Кавасакі [1].

Про кардіологічні порушення в дітей відомо саме в аспекті MIS-C: повідомляють про панкардит, ризик тромботичного інфаркту міокарда [2], дисфункцію шлуночків, дилатацію коронарних артерій і аневризми, порушення провідності [3], аритмії [4,5], постінфекційний міокардит [5,6]. Із дослідження William Regan et al. відомі такі електрокардіографічні зміни в дітей із MIS-C: низький вольтаж під час надходження пацієнтів із наступною транзиторною інверсією зубця Т, особливо в прекардіальних відведеннях; низька поширеність змін сегмента ST і тахіаритмії (підйом сегмента ST, що відповідав перикардиту в однієї дитини та гострій коронарній ішемії в іншій) [7].

Відомо, що механізми запального ураження серця включають пряме ушкодження вірусом SARS-CoV-2, вплив цитокінів, порушення регуляції ренін-ангіотензинової системи. Запалення міокарда проявляється типовими симптомами міокардиту та перикардиту, може супроводжуватися серцевою недостатністю зі швидкою декомпенсацією, аритмією, гострим коронарним синдромом або навіть раптовою смертю. Лабораторні маркери в пацієнтів із COVID-19-асоційованим міокардитом включають високі рівні С-реактивного протеїну, кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу та D-димера. Трансторакальна ехокардіографія дає змогу оцінити дисфункцію лівого шлуночка й діагностувати випіт у перикард. МРТ серця, згідно з критеріями діагностики Lake Louise, – найбільш чутливий метод діагностики гострого міокардиту.

Експерти Європейської асоціації кардіологів (2020 р.) не дають однозначних рекомендацій щодо лікування міокардиту, асоційованого з COVID-19, через відсутність доказової бази. Менеджмент постковідного міокардиту обмежується адекватним лікуванням серцевої недостатності, аритмії, гострого коронарного синдрому, а також профілактикою тромботичних ускладнень [8].

Отже, опублікована обмежена кількість досліджень, присвячених оцінюванню впливу COVID-19 на серцево-судинну систему в дітей, і клінічний досвід лікування цих пацієнтів є актуальним і корисним.

## Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком ураження серцево-судинної системи з елевацією сегмента ST у дитини як наслідок перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19).

## Матеріали і методи дослідження

Наводимо клінічний випадок власного спостереження за клінічним перебігом постковідного ураження серцево-судинної системи з елевацією сегмента ST у

дитини, що перебувала на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради (КНП «МДЛ № 5» ЗМР).

Аналізували клінічні й інструментально-лабораторні результати досліджень: ехокардіографії (ЕхоКГ), електрокардіографії (ЕКГ), рівнів тропоніну I, лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ), D-димера, С-реактивного білка (СРБ), загальноклінічних аналізів, кислотно-лужного стану крові, ліпідограми, протеїнограми.

## Результати

Пацієнт 2008 р. н., з анамнезу життя: від других пологів (народився перший із двійні), період новонародженості без особливостей. Із перенесених захворювань: ГРВІ, перебував під диспансерним наглядом у алерголога з приводу бронхіальної астми.

З анамнезу хвороби: у квітні 2021 р. мав коронавірусну інфекцію (COVID-19), після чого з'явився періодичний біль у ділянці серця. Звернувся до педіатра (19.04.2021 р.). Здійснили обстеження: ЕКГ – АВ-блокада I ст., неповна блокада правої ніжки пучка Гіса; ЕхоКГ – фракція викиду (ФВ) 68 %, фізіологічна регургітація на клапанах, співвідношення камер серця в нормі, у лівому шлуночку додаткова хорда. Лікування не отримував, скарги регресували самостійно.

У пацієнта 05.08.2021 р. раптово виникли слабкість, блідість, серцебиття, зниження температури тіла до 35,6 °С, зниження АТ до 92/66 мм рт. ст., ЧСС – 140 уд./хв. За рекомендаціями педіатра, отримав корвалол 15 крапель двічі без істотного поліпшення стану. В лікарню звернувся 07.08.2021 р., терміново госпіталізований у відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу (ВАІТ та ХД) КНП «МДЛ № 5» ЗМР.

Об'єктивний стан під час надходження тяжкий, що зумовлено гемодинамічними порушеннями. Температура 37,5 °С, ЧСС 150–160/хв, АТ 100/75 мм рт. ст. За ШКГ 15 балів, вогнищевої симптоматики немає. Скарги на відчуття серцебиття, слабкість, зниження апетиту. Шкірні покриви блідо-рожеві, симптом «білої плями» – менше ніж 2 с. Ритм серця неправильний, тони приглушені, шумів немає. Візуалізується серцевий поштовх, виражена пульсація сонних артерій. Аускультативно дихання везикулярне, хрипів немає, здійснюється рівномірно. Тахіпное 28/хв. Живіт м'який, неболючий, печінка – біля краю реберної дуги.

На ЕКГ під час госпіталізації зареєстрували субендокардіальну ішемію з субепікардіальним пошкодженням, елевацією сегмента ST у  $V_3-V_5$  до 4 мм, QS-зубці в  $V_3-V_4$ , знижений вольтаж, синусова тахікардія до суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії (рис. 1).

Протягом першої години перебування у ВАІТ та ХД виник кардіогенний шок: артеріальна гіпотензія 75/50 мм рт. ст., вторинна неврологічна симптоматика з диспепсичними явищами (запаморочення, потемніння перед очима, нудота, біль у животі), задишка. Під час ЕхоКГ-дослідження виявили ознаки дилатації камер серця, систолічну дисфункцію лівого шлуночка з ФВ 44 %.

Під час надходження виявили такі лабораторні зміни: підвищення значень тропоніну I – 136 нг/мл (референтні значення – менше ніж 0,32 нг/мл), підвищення



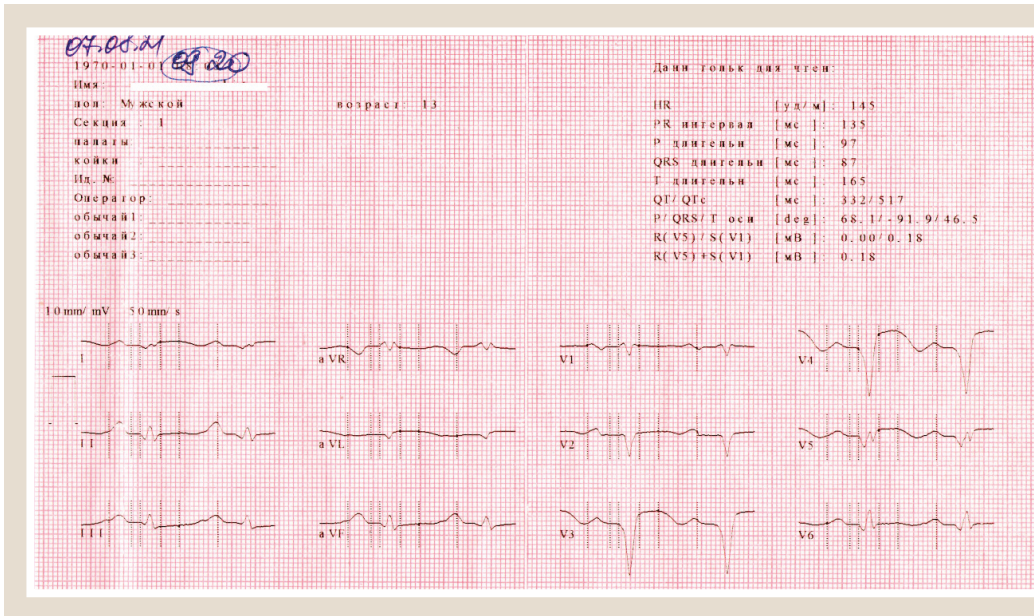


Рис. 1. ЕКГ під час надходження дитини у стаціонар.

рівня ЛДГ – 419,9 Од/л (референтні значення – 110–295 Од/л), збільшення КФК-МВ до 25,4 Од/л (референтні значення – 0–24 Од/л), рівня D-димера – 3221,12 нг/мл (референтні значення – менше ніж 500 нг/мл); незначне зниження рівнів  $\alpha_1$ -глобулінів (1,8 %, референтні значення – 2,5–5,0 %) та  $\gamma$ -глобулінів (11,2 %, нормативні значення – 12–22 %). Прокальцитонін, лактат, серомукоїди, АСП-О, фібриноген А та показники ліпідограма відповідали нормативним рівням; загальний аналіз сечі – без патології.

Під час дослідження на коронавірусну інфекцію експрес-тестом виявлені IgG COVID-19, IgM COVID-19 – негативний; ПЦР COVID-19 – негативний. Кислотно-лужний стан крові компенсований, але сатурація венозної крові ( $SvO_2$ ) знижена до 13,2 %. У загальному аналізі крові – лейкоцитоз унаслідок збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів. На рентгенограмі органів грудної клітки – кардіомегалія, кардит? Рентген-ознаки гострої правобічної бронхопневмонії з переходом у S3.

На підставі скарг, даних анамнезу, об'єктивного огляду та лабораторно-інструментальних досліджень встановили діагноз: гострий міокардит (асоційований із новою коронавірусною інфекцією COVID-19) з формуванням субепікардіальної ішемії, порушенням ритму та провідності (пароксизмальна тахікардія), зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка (44 %); кардіогенний шок; СН 1–2А; не можна виключити вроджену патологію коронарних артерій. Супутній діагноз – бронхіальна астма, легкий персистентний перебіг.

В інтенсивній терапії застосовували симптомомітики (мезатон в/венно крапельно при розвитку колапсу, надалі – добутамін 6–7 мкг/кг/хв), антиаритміки (кордарон, високоселективний  $\beta$ -блокатор бісопролол із заміною на івабрадин, дигоксин), антикоагулянти (гепарин 200 Од/кг/добу в/в безперервно через шприцевий насос під контролем АЧТЧ; надалі – еноксапарин натрію підшкірно 0,4 мл 2 р./добу), антиагреганти (клопідогрель 75 мг), діуретики (фуросемід, надалі – верошпірон), триметазидин 35 мг/добу, аспаркам, зволожений кисень за допомогою маски, антибактеріальні препа-

Таблиця 1. Динаміка тропоніну I, D-димера та С-реактивного білка в процесі лікування

День захворювання	Тропонін I, нг/мл (референтні значення – <0,32 нг/мл)	D-димер, нг/мл (референтні значення – <500 нг/мл)	СРБ, мг/л (референтні значення – <6,0 мг/л)
Під час надходження у ВАІТ та ХД	136,00	3221,12	6,2
3 доба у ВАІТ і ХД	–	904,26	–
7 доба у ВАІТ і ХД	–	3559,00	0,7
11 доба у ВАІТ і ХД	75,59	434,36	–

рати (цефтріаксон, ванкоміцин), глюкокортикостероїди (дексазон 6 мг/добу, надалі – метилпреднізолон 8 мг з поступовим скасуванням), омепразол. Консультований кардіохірургом у першу добу перебування у ВАІТ та ХД, рекомендовано динамічне спостереження, в разі посилення ознак ішемії – узгоджена з кардіохірургом коронарографія.

У процесі інтенсивної терапії стан стабілізувався: клінічно значущі порушення ритму не зафіксовані, задишки немає, підвищення  $SvO_2$  до 76,3 %, регрес лейкоцитозу, – але виявили транзиторну лімфоцитопенію до 13 %. На ЕхоКГ через 24 дні після госпіталізації – систолічна дисфункція лівого шлуночка з позитивною динамікою (ФВ 53 %), зберігається дилатація переважно лівих відділів серця. На ЕКГ через 11 днів після госпіталізації – в динаміці на фоні синусового ритму зареєстрована шлуночкова екстрасистолія (парасистола з ретроградною АВ-блокадою), формується негативний зубець Т у  $V_2$ – $V_6$  (початок підгострого періоду); ЧСС – до легкої тахікардії. Через 10 діб від часу надходження – нормалізація рівня D-димера, СРБ, зменшення значень тропоніну I (табл. 1).

Стан на 24 день після госпіталізації середньотяжкий, явища серцевої недостатності стабілізовані, систолічна дисфункція регресує, зафіксовані поодинокі шлуночкові екстрасистолі; пацієнт не залежить від інотропної підтримки; ЧСС 80–95 уд./хв, ЧД 16/хв, АТ 100–90/60 мм рт. ст., сатурація капілярної крові ( $SpO_2$ ) 97 %. Неврологічний статус без особливостей. Серцевий поштовх

пальпується латерально на 1,5 см від соскової лінії в 5 міжребер'ї, перкуторно ліва межа серця на 1,5 см ліворуч від соскової лінії, права – на 1 см справа від грудини, верхня – у 2 міжребер'ї. Аускультативно дихання везикулярне, хрипів немає, тони серця глухі, систолічний шум на верхівці. Печінка – +1 см від краю реберної дуги.

Дитина перебувала у ВАІТ та ХД 17 ліжко-днів (до 24.08.2021), надалі – в педіатричному відділенні на кардіологічних ліжках до 03.09.2021. Під час виписки пацієнта направили в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», зокрема для здійснення МРТ серця. Висновок МРТ серця з контрастуванням (вересень 2021 р.): зміни міокарда лівого шлуночка неішемічного генезу, найімовірніше, зумовлені гострим дифузним міокардитом (Lake Louise – 3 критерії); систолічна функція лівого шлуночка різко знижена (ФВ 30,5%), порожнина лівого шлуночка дилатована; істотні субендокардіальні зміни, характерні для постішемічного фіброзу, не виявлені.

У зв'язку з погіршенням стану пацієнт госпіталізований у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», де отримував лікування: добутамін, левосимендан, гепарин, апротинін, корвітин.

## Обговорення

Гострий коронарний синдром (ГКС) з елевациєю сегмента ST (інфаркт міокарда STEMI) – клінічний синдром, що зазвичай виникає внаслідок припинення кровотоку коронарної артерії внаслідок її оклюзії, призводить до некрозу міокарда та виявляється підвищенням у крові рівня маркерів міокардіального пошкодження та стійкою елевациєю сегмента ST на ЕКГ, потребує терапії в лікарні, де можливе здійснення інвазивної реваскуляризації.

У сучасній клінічній практиці можемо спостерігати стани та ЕКГ-феномени, що під час первинної діагностики помилково визначають як симптоми гострого коронарного синдрому. Розуміння некоронарогенної етіології, що імітує прояви ГКС, дасть змогу зменшити/унікнути стратегічних помилок у призначенні лікування та унеможливити життєво небезпечні ускладнення [9].

Понад 20 років тому виявили, що міокардит у дорослих і дітей може імітувати інфаркт міокарда з сильним симптоматичним болем у грудях, характерними даними на ЕКГ та підвищенням рівня креатинінази у сироватці крові при нормальних коронарних ангіограмах [10]. Так і в наведеному клінічному випадку спершу здійснювали диференційну діагностику між інфарктом міокарда (казуїстичне захворювання в дітей) і постінфекційним міокардитом, про який свідчили відсутність болювого синдрому та наявність антитіл (IgG) до COVID-19. Зауважимо, що перші симптоми ураження серцево-судинної системи в дитини виявлені ще у квітні 2021 р. (за 4 місяці до госпіталізації), але на той час, за результатами інструментальних досліджень (ЕКГ, ЕхоКГ), істотних змін не було, і протягом наступних 3 місяців дитина не перебувала під спостереженням у лікаря. Уже в серпні в пацієнта спостерігали маніфестацію з розвитком кардіогенного шоку. Відомо також, що пацієнт перехворів на коронавірусну хворобу легкого ступеня тяжкості у квітні 2021 р., під час експрес-аналізу на COVID-19

підтвердилась перенесена хвороба. Отже, слід зауважити, що в сучасних епідеміологічних умовах має бути настороженість лікарів, зокрема первинної ланки надання допомоги, щодо ретельного спостереження за пацієнтами після коронавірусної інфекції як мінімум протягом пів року, особливо якщо є скарги.

Міокардит у дітей пов'язаний із високою частотою застійної серцевої недостатності, госпіталізацією, перебуванням у відділенні інтенсивної терапії та використанням інотропних засобів підтримки порівняно з дітьми з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією [10]. Це підтверджено і в нашому клінічному випадку.

Нині магнітно-резонансну томографію серця вважають найкращим неінвазивним дослідженням для візуалізації запалення міокарда; доступні стандартизовані протоколи магнітно-резонансної томографії серця при міокардиті. Чутливість і специфічність T1-зважених зображень у пацієнтів із припущенням про хронічний міокардит становлять 62% і 86% відповідно при використанні імуногістологічних методів як золотого стандарту [10]. Отже, МРТ серця необхідно застосовувати як можна швидше для уточнення діагнозу.

Незважаючи на краще розуміння патогенезу міокардиту, стратегії лікування залишаються суперечливими, загальна тактика – симптоматично-підтримувальна. Стабілізація дітей із порушенням гемодинаміки та раннє залучення дитячих кардіологів мають вирішальне значення. Лікування застійної серцевої недостатності може включати діуретики, зниження постнавантаження, інотропну підтримку, антикоагуляцію, менеджмент аритмії та дихальну підтримку.

Сучасні дослідження спрямовані на оцінювання потенційного місця глюкокортикоїдів, внутрішньовенних імуноглобулінів, антитіл проти IL-6-рецептора, кохліцину в лікуванні від COVID-19-асоційованих пошкоджень [8]. В комплексній терапії серцевої недостатності в нашого пацієнта використовували антикоагулянти, антиагреганти, гормональну терапію, зважаючи на протизгортальні, імуномодулювальні та протизапальні дії препаратів цих класів. Це мало певний позитивний клініко-лабораторний ефект, але після транспортування хлопчика до м. Києва стан знову погіршився.

Потрібні додаткові дослідження для уточнення варіантів лікування в педіатрії для поліпшення результатів. Прогноз пацієнтів з ускладненим пошкодженням міокарда від коронавірусної інфекції несприятливий [11–15].

## Висновки

1. Характерна особливість описаного клінічного випадку – дуже тяжкий перебіг постковідних станів при малосимптомному/безсимптомному перебігу COVID-19. Тому лікарів треба інформувати про перенесену коронавірусну хворобу, а за пацієнтами необхідно здійснювати ретельне спостереження. Серед постковідних змін у дітей можливі казуїстичні випадки, як-от ЕКГ-ознаки ішемії міокарда.

2. В основі лікування – комплексна терапія серцевої недостатності, а також антикоагулянтна й антиагрегантна терапія з призначенням глюкокортикостероїдів, що є патогенетично обґрунтованим, сприяє регресу основних клінічних і лабораторних симптомів.

3. Клінічний опис постковідних станів у дітей обмежений невеликою кількістю випадків. Не в усіх дітей будуть однакові ознаки та симптоми, а деякі діти можуть мати симптоми, які не спостерігали в описаному випадку. До отримання результатів багатоцентрових міжнародних рандомізованих клінічних досліджень щодо лікування постковідних станів у дітей клінічний досвід терапії кардиту з елевацією сегмента ST у дитини як наслідку перенесеної коронавірусної хвороби буде корисним для лікарів-практиків.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні клінічних проявів постковідного ураження серцево-судинної системи в дітей, оцінюванні ефективності терапії та прогнозу одужання.

#### Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», № держреєстрації 0120U101143.

#### Подяка

Колектив авторів висловлює щирю подяку консультанту відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу д. мед. н., професору С. М. Недельській, а також співробітникам КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР: директору А. Г. Запороженку, медичному директору Р. Л. Шевченко, завідувачу відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу В. М. Капусті, завідувачці педіатричного відділення І. В. Литвиненко, лікарям відділенню за всебічну підтримку та матеріали, надані під час підготовки статті.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 03.02.2022

#### Відомості про авторів:

Городкова Ю. В., д-р філософії, асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5954-7682](https://orcid.org/0000-0001-5954-7682)

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

ORCID ID: [0000-0003-3536-9775](https://orcid.org/0000-0003-3536-9775)

Давидова А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6689-5121](https://orcid.org/0000-0002-6689-5121)

Подліанова О. І., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3699-1953](https://orcid.org/0000-0003-3699-1953)

#### Information about authors:

Horodkova Yu. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kurochkin M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Davydova A. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Podlianova O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach / F. Sperotto et al. *European Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 180. Issue 2. P. 307-322. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
- [2] Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19 / P. Theocharis et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2021. Vol. 22. Issue 8. P. 896-903. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa212>
- [3] Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / T. Alsaied et al. *Circulation*. 2021. Vol. 143. Issue 1. P. 78-88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836>
- [4] Частота виявлення порушень серцевого ритму в пацієнтах, які перенесли інфекцію COVID-19, за даними добового моніторування електрокардіограми / В. О. Збітнева та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23. № 6. С. 759-765. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.239243>
- [5] 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>
- [6] Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 / E. Blondiaux et al. *Radiology*. 2020. Vol. 297. Issue 3. P. E283-E288. <https://doi.org/10.1148/radiol.202022288>
- [7] Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019 / W. Regan et al. *The Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 234. P. 27-32.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.033>
- [8] Бугерук В. В., Волошина О. Б., Балашова І. В. Запальне ураження міокарду у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19). *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23. № 4. С. 555-566. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.211033>
- [9] Торонченко О. М., М'якінькова Л. О., Бакицький Д. Д. Помилки під час надання екстреної медичної допомоги пацієнтам з ЕКГ-ознаками гострого коронарного синдрому на тлі декомпенсації цукрового діабету з гіперкаліємією. *Патологія*. 2021. Т. 18. № 2. С. 243-250. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.225044>
- [10] The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature / R. Bejqiqi et al. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019. Vol. 7. Issue 1. P. 162-173. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.010>
- [11] 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>
- [12] 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>
- [13] Mehra M. R., Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC: Heart Failure*. 2020. Vol. 8. Issue 6. P. 512-514. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
- [14] Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2020. Vol. 109. Issue 5. P. 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- [15] COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng et al. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17. Issue 5. P. 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

#### References

- [1] Sperotto, F., Friedman, K. G., Son, M., VanderPluym, C. J., Newburger, J. W., & Dionne, A. (2021). Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *European Journal of Pediatrics*, 180(2), 307-322. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
- [2] Theocharis, P., Wong, J., Pushparajah, K., Mathur, S. K., Simpson, J. M., Pascall, E., Cleary, A., Stewart, K., Advharyu, K., Savis, A., Kabir, S. R., Uy, M. P., Heard, H., Peacock, K., & Miller, O. (2021). Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 22(8), 896-903. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa212>

- [3] Alsaied, T., Tremoulet, A. H., Burns, J. C., Saidi, A., Dionne, A., Lang, S. M., Newburger, J. W., de Ferranti, S., & Friedman, K. G. (2021). Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*, 143(1), 78-88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836>
- [4] Zbitnieva, V. O., Voloshyna, O. B., Balashova, I. V., Dukova, O. R., & Lysyi, I. S. (2021). Chastota vyjavlennia porushen sertsevoho rytmu v patsientiv, yaki perenesli infektsiiu COVID-19, za danymy dobovoho monitoruvannia elektrokardiogramy [Incidence of cardiac arrhythmias in patients with COVID-19 infection according to 24-hour electrocardiogram monitoring]. *Zaporozhye medical journal*, 23(6), 759-765. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.239243> [in Ukrainian].
- [5] 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>
- [6] Blondiaux, E., Parisot, P., Redheuil, A., Tzaroukian, L., Levy, Y., Sileo, C., Schnuriger, A., Lorrot, M., Guedj, R., & Ducou le Pointe, H. (2020). Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Radiology*, 297(3), E283-E288. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202288>
- [7] Regan, W., O'Byrne, L., Stewart, K., Miller, O., Pushparajah, K., Theocharis, P., Wong, J., & Rosenthal, E. (2021). Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Pediatrics*, 234, 27-32.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.033>
- [8] Buheruk, V. V., Voloshyna, O. B., & Balashova, I. V. (2021). Zapalne urazhennia miokardu 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].
- [9] Toronchenko, O. M., Miakinkova, L. O., & Baklytskyi, D. D. (2021). Pomylyky pid chas nadannia ekstremoi medychnoi dopomohy patsientam z EKH-oznakamy hostroho koronarnoho syndromu na tli dekompensatsii tsukrovoho diabetu z hiperkaliemiieiu [Medical errors in providing emergency care to patients with ECG symptoms of acute coronary syndrome on the background of decompensation of diabetes mellitus with hyperkalemia]. *Pathologia*, 18(2), 243-250. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.225044> [in Ukrainian].
- [10] Bejiqi, R., Retkoceri, R., Maloku, A., Mustafa, A., Bejiqi, H., & Bejiqi, R. (2019). The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(1), 162-173. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.010>
- [11] 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>
- [12] 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>
- [13] Mehra, M. R., & Ruschitzka, F. (2020). COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC: Heart Failure*, 8(6), 512-514. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
- [14] Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 109(5), 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- [15] Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>