

Порівняння традиційної радіочастотної абляції та методики High Power Short Duration у лікуванні передсердних тахіаритмій

А. В. Якушев  *A,B,C,E,F, О. З. Парацій  B,C,D,E

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» 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

Передсердні тахіаритмії стають у популяції все більш поширеними, а частота їхнього виявлення збільшується з віком. Часто ці аритмії призводять до інвалідизації пацієнтів і зменшення тривалості життя (опосередковано через інсульти). Медикаментозна терапія передсердних тахіаритмій зменшує симптоми, але повністю не розв'язує питання лікування цієї патології. Тому актуальнішим стає хірургічне лікування – катетерні абляції; однією з таких методик є абляція з використанням радіочастотної енергії. Ключові параметри радіочастотних катетерних абляцій – енергія, що доставляється до ендокарда, та час доставлення цієї енергії. За традиційною методикою, використовують енергію 30 Вт протягом 30 с в одній точці. Ця методика має недолік – за 30 с електрод може зміститися, й абляцію енергії доводиться повторювати. У зв'язку з проблемою високої імовірності зміщення електрода запропонували нову стратегію – скорочення часу абляції внаслідок збільшення енергії.

Мета роботи – визначити ефективність протоколу High Power Short Duration.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування фібриляції передсердь за допомогою радіочастотної катетерної абляції – ізоляції легеневих вен. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від параметрів використаної радіочастотної енергії. В групі 1 абляцію здійснили за допомогою зрошувального абляційного електрода з енергією 30 Вт і тривалістю абляції 30 с; у групі 2 – за допомогою зрошувального електрода з енергією 70 Вт і тривалістю абляції 5 с. Абляції здійснили під контролем рентгенографії та системи електроанатомічного картування. Критеріями ефективності вважали повну електричну ізоляцію чотирьох легеневих вен із підтвердженням блоку входу та виходу.

Результати. Порівнюючи групи за показниками кількості необхідних циклів абляції під час процедури, необхідної для досягнення клінічного ефекту, та терміну очікування рецидиву, виявили: в усіх позиціях електрода в групі 2 кількість абляцій і термін очікування рецидиву були меншими. Скорочення тривалості ізоляції легеневих вен, кількості рецидивів і перезапуску контрольного часу, а також зменшення витрат часу на необхідність повторної побудови електроанатомічної карти сприяли істотному скороченню тривалості власне процедури радіочастотної абляції.

Висновки. Використання нового протоколу є ефективнішим, дає змогу досягти критерії успішності швидше, ніж традиційна методика. Кількість ускладнень процедури порівняно з показником після застосування традиційної методики зрівняна. У разі застосування протоколу абляції з вищою енергією зафіксували меншу частоту виникнення фібриляції передсердь.

Ключові слова:

тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь, пароксизмальна тахікардія, реципрокна тахікардія.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 385-389

*E-mail:
yakushevandriy@
gmail.com

Comparison of traditional radiofrequency ablation and high-power short-duration ablation in the treatment of atrial tachyarrhythmias

A. V. Yakushev, O. Z. Paratsii

Atrial tachyarrhythmias are becoming more common in the population. The prevalence increases with age. Often, these arrhythmias lead to disability and reduced life expectancy (indirectly through strokes). Drug therapy of atrial tachyarrhythmias reduces symptoms but does not completely resolve issue of treatment. In this regard, surgical treatment (catheter ablation) is preferable. One of the methods of catheter ablation is ablation using radio frequency energy. The key parameters of radiofrequency catheter ablation are the energy delivered to the endocardium and the time of this energy delivery. According to the traditional method, it is customary to use energy of 30 Watts for 30 s at one point. This technique has a disadvantage – in 30 s the electrode can be displaced, and the application of energy has to be repeated. A new strategy was proposed – reducing the application time by increasing the energy to respond to the challenge of high probability of electrode displacement.

The aim of this work was to determine the effectiveness of the high-power short-duration protocol.

Materials and methods. To carry out this work, we analyzed the surgical treatment of atrial fibrillation with the help of radiofrequency catheter ablation – isolation of the pulmonary veins. In patient group 1, ablation was performed using an irrigated ablation electrode with an energy of 30 Watts and an application time of 30 s, in group 2 – using the irrigated electrode with the energy of 70 Watts and the application time of 5 s. Ablations were performed under the control of radiography and electroanatomical mapping system. Full electrical isolation of the four pulmonary veins with confirmation of the entrance and exit block were considered as the criteria of efficiency.

Results. When comparing the groups by the number of required application cycles during the procedure needed to achieve the clinical effect and time to the first recurrence in all positions of the electrode, group 2 showed a lower number of applications and shorter time to the first recurrence. Reducing the time to pulmonary vein isolation, the number of relapses and restarting the control time, as well as shortening the time spent on the need to rebuild the electroanatomical map have resulted in a significant decrease in the duration of the radiofrequency ablation procedure.

Key words:

atrial flutter, atrial fibrillation, paroxysmal tachycardia, reciprocating tachycardias.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (4), 385-389

Conclusions. The work has shown that the use of the new protocol is more effective and allows to achieve the criteria of success faster than the traditional technique; the number of the procedure complications was not higher compared to traditional methods. When using the ablation protocol with higher energy, a lower incidence of atrial fibrillation recurrence was recorded.

Передсердні тахіаритмії становлять чималу частку в структурі аритмій серця [3]. Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша суправентрикулярна тахіаритмія. За розрахунковими даними, в 2050 році в США очікують 6–12 млн пацієнтів із ФП, а в Європі до 2060 року очікують збільшення кількості хворих до 17,9 млн. ФП – основний фактор ризику виникнення ішемічного інсульту, становить суттєву економічну загрозу в зв'язку зі значною захворюваністю, інвалідизацією та смертністю [1]. За результатами окремих досліджень, проблема ФП становить епідемічний рівень загрози [2,4].

Лікування ФП передбачає дві рівноправні стратегії – контроль частоти серцевих скорочень і контроль ритму. Стратегію контролю частоти застосовують у гострих ситуаціях, але в істотній кількості пацієнтів у світі використовують стратегію контролю частоти протягом тривалого часу [5]. Стратегія контролю ритму – більш фізіологічна, її здійснюють за допомогою медикаментозного та хірургічного лікування. Можливості медикаментозного лікування обмежені, що зумовлено прогресуванням схильності до ФП і побічними ефектами тривалої антиаритмічної терапії. Тому все частіше для контролю ритму використовують хірургічні методики лікування ФП – катетерні абляції [6,7].

Один з перспективних методів – радіочастотна абляція (РЧА), під час якої для впливу на субстрат аритмії використовують радіочастотну енергію. Основні параметри, які можна змінювати під час радіочастотної абляції, – потужність, тривалість аплікації та температурний ліміт [8,9]. Менша потужність зумовлює необхідність тривалішої аплікації; інколи це не дає змоги досягти успіху через зміщення абляційного катетера при скороченнях серця, дихальних рухах, больових реакціях тощо.

Останнім часом у фаховій літературі з'являється все більше повідомлень про нову методику використання короткотривалого впливу високопотужної радіочастотної (РЧ) енергії – High Power Short Duration (HPSD) [9,10]. Збільшення потужності та зменшення часу аплікації вважають ефективним способом нанесення ураження за коротший час. Ризиком (недоліком) цього підходу є порівняно невелика глибина ураження міокарда й імовірність виникнення рецидиву в епікардіальних шарах міокарда. В науковій літературі пропонують кілька варіантів збільшення енергії та зменшення часу аплікації [9,10].

Відкритим залишаються питання щодо оптимальної комбінації параметрів РЧА, обмеженого досвіду тривалого спостереження та порівняння методики з традиційною РЧА, щоб стверджувати про безпечність, ефективність і практичну цінність у клінічній практиці [9,10].

Мета роботи

Визначити ефективність протоколу High Power Short Duration.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення мети порівнювали ефективність і безпечність протоколу HPSD із традиційною методикою радіочастотної абляції.

Проаналізували результати лікування 44 послідовних пацієнтів, яким здійснили 44 процедури радіочастотної точкової катетерної ізоляції легеневих вен (ІЛВ) з приводу пароксизмальної форми ФП за допомогою керованого катетера з охолодженням у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» Національної академії медичних наук України з квітня 2013 до березня 2020 року. ІЛВ виконали під контролем рентгеноскопії за допомогою ангиографа Innova 520 (General Electric, США). Електроанатомічне картування лівого передсердя (ЛП) здійснили за допомогою системи навігації NavX Ensite Precision (St. Jude Medical, США). Для РЧА використовували зрошувані абляційні катетери FlexAbility (St. Jude Medical, США).

Залежно від методики нанесення радіочастотних аплікацій пацієнтів поділили на 2 групи: у групі 1 (n = 21) енергія РЧА становила 40 Вт (передня стінка ЛП) і 30 Вт (задня стінка ЛП), тривалість аплікації – 30 с, швидкість подачі охолоджувальної рідини – 17 мл/хв; у групі 2 (n = 23) енергія РЧА – 70 Вт, тривалість аплікації – 7 с по передній стінці та 5 с по задній, швидкість подачі охолоджувальної рідини – 20 мл/хв. Через 30 хвилин після циклу ІЛВ здійснювали контроль спроможності РЧ ліній, за необхідності виконували додаткові аплікації.

Групи спостереження не мали статистично значущих розбіжностей за віком, статтю пацієнтів, формою та тривалістю захворювання. У всіх пацієнтів була типова анатомія легеневих вен (4 легеневі вени впадають окремо в ліве передсердя).

Статистичне опрацювання даних здійснили на персональному комп'ютері з операційною системою Microsoft Windows XP, використали табличний процесор Microsoft Excel. Текстові і графічне оформлення результатів дослідження здійснили за допомогою пакета програм Microsoft Office 2004.

Результати

У групі 1 послідовно здійснили катетерну абляцію лівої верхньої ЛВ, далі – лівої нижньої ЛВ, правої верхньої ЛВ, завершували ізоляцією нижньої правої ЛВ. Загальна характеристика ІЛВ у пацієнтів групи 1 наведена в таблиці 1.

У всіх пацієнтів групи 1 досягнуто електричну ізоляцію всіх чотирьох ЛВ. Загальна тривалість процедури ІЛВ (від хірургічного доступу до ЛП і до вилучення інтродюсерів, катетерів) становив 265 ± 55 хв, середня тривалість рентгеновського випромінювання – 40 ± 15 хв при добутку дози-площі (Dose-Area Product, DAP) 235 ± 42 Gy.cm². У середньому на одну процедуру створили 1,8 електроанатомічних карти, що зумовлено зміщенням референтного електрода в процесі РЧА.

Таблиця 1. Середні величини процедури катетерної ІЛВ у групі 1 (n = 21)

Показник, одиниці вимірювання	Ліва верхня легенева вена	Ліва нижня легенева вена	Права верхня легенева вена	Права нижня легенева вена
Тривалість процедури, хв	31 ± 10	52 ± 10	35 ± 11	45 ± 17
Кількість циклів аплікації, рази	2,2 ± 1,0	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,8	2,8 ± 1,2
Термін очікування рецидиву, хв	64 ± 15	58 ± 12	52 ± 17	50 ± 22

Таблиця 2. Характеристики процедури РЧА в групі 2 (n = 23)

Показник, одиниці вимірювання	Ліва верхня легенева вена	Ліва нижня легенева вена	Права верхня легенева вена	Права нижня легенева вена
Тривалість процедури, хв	5,8 ± 2,8	5,1 ± 1,9	6,2 ± 2,3	6,5 ± 2,7
Кількість циклів аплікації, рази	1,7 ± 0,7	1,9 ± 1,2	2,1 ± 0,8	1,9 ± 0,8
Термін очікування рецидиву, хв	38 ± 10	36 ± 15	41 ± 13	38 ± 14

Таблиця 3. Статистична значущість розбіжностей між групами 1 і 2 за t-критерієм Стьюдента (p)

Показник, одиниці вимірювання	Ліва верхня легенева вена	Ліва нижня легенева вена	Права верхня легенева вена	Права нижня легенева вена
Тривалість процедури, хв	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Кількість рецидивів проведення під час процедури, рази	0,0645	0,0586	0,1619	0,0135
Термін очікування рецидиву, хв	0,0001	0,0001	0,0318	0,0471

Середня тривалість побудови електроанатомічної карти становила 212 ± 55 с.

Після РЧА у двох пацієнтів зафіксували наявність перикардального випоту завтовшки до 0,7 см по задній стінці без ознак тампонади серця, що не потребував хірургічної корекції. В одного пацієнта на другу добу після процедури діагностували транзиторну ішемічну атаку, що минула після консервативної терапії.

У віддаленому періоді трьом пацієнтам здійснили повторну процедуру РЧА з приводу рецидиву ФП. Під час повторних процедур в одного пацієнта виявили рецидив проведення в лівій верхній ЛВ, у другого – в лівій верхній і правій верхній ЛВ, у третього – обох лівих ЛВ.

У групі 2 послідовність РЧА така сама, як і в пацієнтів групи 1. Загальна характеристика РЧА у пацієнтів групи 2 наведена в таблиці 2.

Електрична ізоляція легеневи вен досягнута в усіх пацієнтів групи 2. Загальна тривалість абляції легеневи вен становила 110 хв, середня тривалість рентгенівського випромінювання – 25 ± 11 хв, DAP – 132 ± 38 Gy.cm². Середня кількість електроанатомічних карт, що створені на одну процедуру, становила 1,3.

Перикардальний випот зареєстрували в одного пацієнта, без ознак тампонади. За віддалений період спостереження діагностували 2 рецидиви ФП: в одного пацієнта рецидив пов'язаний із відновленням проведення з правої верхньої ЛВ, в іншого – з лівої верхньої та правої верхньої ЛВ.

Обговорення

У результаті аналізу показників ІЛВ та її результатів виявили: тривалість процедури в спостереженнях (n = 44) становила навколо лівої верхньої ЛВ 17,8 ± 13,6 хв, лівої нижньої ЛВ – 17,9 ± 14,2 хв, правої верхньої ЛВ – 19,9 ± 15,3 хв, правої нижньої ЛВ – 24,9 ± 21,1 хв. Встановлена розбіжність за тривалістю ІЛВ, імовірно, пов'язана з різною складністю позиціонування електродів при різній анатомії гирл легеневи артерій (ЛА). Під час

порівняння тривалості ІЛВ у групах 1 (n = 21) і 2 (n = 23) виявили ту саму тенденцію щодо змін тривалості в різних анатомічних позиціях (табл. 1, 2). Встановили статистично значущу різницю між групами спостереження (табл. 3) у кожній позиції електрода навколо гирл ЛА.

Порівнюючи групи за показником кількості необхідних циклів аплікації під час процедури, що необхідна для досягнення клінічного ефекту, та терміну очікування рецидиву в усіх позиціях електрода, встановили: у групі 2 кількість аплікацій і термін очікування рецидиву менші. Статистична значущість розбіжностей узагальнена в таблиці 3. Імовірно, це може бути пов'язано з використанням високої енергії РЧА.

Під час роботи виявили, що частота необхідного повторення циклів РЧА навколо гирл вен не однорідна та більш характерна для правої нижньої ЛВ. Можливо, це зумовлено особливостями контакту електрода з ендокардом її гирла.

Менша частота необхідності повторної побудови електроанатомічної карти внаслідок зміщення референтних електродів під час дихання чи рухів пацієнта (група 1 – 1,8 ± 0,5; група 2 – 1,3 ± 0,3; p = 0,003) може бути спричинена коротшою тривалістю аплікації в групі 2 (5–7 с) порівняно з групою 1 (30 с), а також менш тривалими больовими відчуттями пацієнта під час аплікації. Тенденція до зменшення кількості рецидивів зі скороченням часу аплікації показана і в інших дослідженнях при використанні енергії понад 50 Вт [11].

Частота ускладнень в обох групах значущо не відрізнялася. За критерієм Пірсона, за частотою розвитку випоту в перикарді $\chi^2 = 0,0604$, реєстрації транзиторних ішемічних атак – $\chi^2 = 0,2898$, виявленням ФП у віддаленому періоді – $\chi^2 = 0,5595$. Ці дані підтверджені результатами досліджень інших авторів, які застосовували високі параметри енергії [12].

Скорочення тривалості ІЛВ, кількості рецидивів і перезапуску контрольного часу, а також зменшення витрат часу на повторну побудову електроанатомічної карти призвели до істотного скорочення тривалості власне

процедури РЧА ($p = 0,001$ між групами 1 і 2), середнього часу рентгенівського випромінювання ($p = 0,012$) та променевого навантаження ($p = 0,001$). Зменшення тривалості операції сприяло швидшому відновленню після процедури та ранішій активізації пацієнтів.

Висновки

1. Використання протоколу HPSD дає змогу значно швидше досягти критерії успішності ізоляції легеневих вен, зменшити операційну тривалість у 2,4 раза, тривалість рентгенівського випромінювання – в 1,6 раза, променеве навантаження на пацієнта та персонал – в 1,8 раза порівняно з традиційною методикою РЧА.

2. HPSD – безпечна методика. Порівняно з традиційною РЧА застосування більшої радіочастотної енергії не спричиняє збільшення частоти ускладнень, асоційованих із процедурою.

3. Використання протоколу HPSD дає змогу досягти зниження частоти рецидиву фібриляції передсердь із 14,3 % при традиційній методиці до 8,7 %.

Перспективи подальших досліджень полягають в обстеженні та спостереженні за більшою кількістю пацієнтів, планується застосування протоколу HPSD у хворих із персистентною формою фібриляції та тріпотіння передсердь, буде здійснено порівняння результатів із даними щодо традиційних методик катетерних абляцій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2022

Відомості про авторів:

Якушев А. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України, м.Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7888-1838](https://orcid.org/0000-0001-7888-1838)

Парацій О. З., канд. мед. наук, лікар-хірург, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2455-7244](https://orcid.org/0000-0003-2455-7244)

Information about authors:

Yakushev A. V., MD, PhD, Researcher, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Paratsiy O. Z., MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Список літератури

- [1] Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International journal of stroke*. 2021. Vol. 16. Issue 2. P. 217-221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- [2] Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S. S. Chugh et al. *Circulation*. 2014. Vol. 129. Issue 8. P. 837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- [3] Zulkifly H., Lip G. Y. H., Lane D. A. Epidemiology of atrial fibrillation. *International Journal of Clinical Practice*. 2018. Vol. 72. Issue 3. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13070>

- [4] Rahman F., Kwan G. F., Benjamin E. J. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2014. Vol. 11. Issue 11. P. 639-654. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.118>
- [5] Gutierrez C., Blanchard D. G. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *American Family Physician*, 2016. Vol. 94. Issue 6. P. 442-452.
- [6] 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society / C. T. January et al. *Circulation*. 2014. Vol. 130. Issue 23. P. 2071-2104. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>
- [7] ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association / E. Arbelo et al. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*. 2012. Vol. 14. Issue 8. P. 1094-1103. <https://doi.org/10.1093/europace/eus153>
- [8] Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet*. 2017. Vol. 390. Issue 10105. P. 1873-1887. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31072-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31072-3)
- [9] Knotts R. J., Barbhuiya C. R. High-power, short-duration ablation for atrial fibrillation: Pros and cons. *Progress in cardiovascular diseases*. 2021. Vol. 66. P. 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.06.005>
- [10] Naniwadekar A., Dukkipati S. R. High-power short-duration ablation of atrial fibrillation: A contemporary review. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2021. Vol. 44. Issue 3. P. 528-540. <https://doi.org/10.1111/pace.14167>
- [11] Kotadia I. D., Williams S. E., O'Neill M. High-power, Short-duration Radiofrequency Ablation for the Treatment of AF. *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2020. Vol. 8. Issue 4. P. 265-272. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.09>
- [12] The superiority of high-power short-duration radiofrequency catheter ablation strategy for atrial fibrillation treatment: A systematic review and meta-analysis study / Y. Waranugraha et al. *Journal of arrhythmia*. 2021. Vol. 37. Issue 4. P. 975-989. <https://doi.org/10.1002/joa3.12590>

References

- [1] Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Cervellin, G. (2021). Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International journal of stroke*, 16(2), 217-221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- [2] Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y. H., McAnulty, J. H., Jr, Zheng, Z. J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. J. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129(8), 837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- [3] Zulkifly, H., Lip, G. Y. H., & Lane, D. A. (2018). Epidemiology of atrial fibrillation. *International Journal of Clinical Practice*, 72(3). <https://doi.org/10.1111/ijcp.13070>
- [4] Rahman, F., Kwan, G. F., & Benjamin, E. J. (2014). Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, 13(8), 501. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.118>
- [5] Gutierrez, C., & Blanchard, D. G. (2016). Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *American Family Physician*, 94(6), 442-452.
- [6] January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Jr, Conti, J. B., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Murray, K. T., Sacco, R. L., Stevenson, W. G., Tchou, P. J., Tracy, C. M., Yancy, C. W., & ACC/AHA Task Force Members (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 130(23), 2071-2104. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>
- [7] Arbelo, E., Brugada, J., Hindricks, G., Maggioni, A., Tavazzi, L., Vardas, P., Anselme, F., Inama, G., Jais, P., Kalarus, Z., Kautzner, J., Lewalter, T., Mairesse, G., Perez-Villacastin, J., Riaz, S., Taborsky, M., Theodorakis, G., Trines, S., & Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators (2012). ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*, 14(8), 1094-1103. <https://doi.org/10.1093/europace/eus153>
- [8] Kirchhof P. (2017). The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. *Lancet*, 390(10105), 1873-1887. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31072-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31072-3)
- [9] Knotts, R. J., & Barbhuiya, C. R. (2021). High-power, short-duration ablation for atrial fibrillation: Pros and cons. *Progress in cardiovascular diseases*, 66, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.06.005>
- [10] Naniwadekar, A., & Dukkipati, S. R. (2021). High-power short-duration ablation of atrial fibrillation: A contemporary review. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 44(3), 528-540. <https://doi.org/10.1111/pace.14167>

- [11] Kotadia, I. D., Williams, S. E., & O'Neill, M. (2020). High-power, Short-duration Radiofrequency Ablation for the Treatment of AF. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 8(4), 265-272. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.09>
- [12] Waranugraha, Y., Rizal, A., Firdaus, A. J., Sihotang, F. A., Akbar, A. R., Lestari, D. D., Firdaus, M., & Nurudinulloh, A. I. (2021). The superiority of high-power short-duration radiofrequency catheter ablation strategy for atrial fibrillation treatment: A systematic review and meta-analysis study. *Journal of arrhythmia*, 37(4), 975-989. <https://doi.org/10.1002/joa3.12590>

Ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом

М. Ю. Колесник ^{A,E,F}, Я. М. Михайловський ^{*B,C,D,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

фібриляція передсердь, варфарин, CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, генетичний поліморфізм, фармакогенетика, надмірна гіпокоагуляція, кровотечі.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 390-395

*E-mail:
yarikzgm@gmail.com

Мета роботи – оцінити ефективність і безпечність терапії варфарином (ВФ) у хворих із фібриляцією передсердь (ФП) під час визначення дози фармакогенетичним методом в умовах антикоагулянтного кабінету за результатами однорічного проспективного спостереження.

Матеріали та методи. Обстежили 110 хворих із ФП (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки). Методом стратифікованої рандомізації пацієнтів із ФП поділили на дві групи: основна – 50 хворих із ФП і визначенням дози ВФ фармакогенетичним методом; контрольна – 60 обстежених із ФП і традиційним призначенням дози ВФ. Через 1 рік спостереження вивчили віддалені кінцеві точки: епізоди надмірної гіпокоагуляції (MHB > 4) та кровотечі. Досліджували поліморфізми генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 шляхом полімеразної ланцюгової реакції; показники коагулограми з розрахунком MHB щомісяця; обчислювали бали за шкалами CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, SAME-TT₂R₂; значення TTR – за методом Rosendaal et al.

Результати. Розподіл частот генотипів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП основної та контрольної груп відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. У пацієнтів із ФП і фармакогенетичним методом визначення дози ВФ вірогідно зменшувалася частота та ризик розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції ($\chi^2 = 5,11$; $p < 0,05$; RR = 0,50 (CI 0,27; 0,94)) і кровотеч ($\chi^2 = 9,57$; $p < 0,05$; RR = 0,41 (CI 0,22; 0,77)); групи не відрізнялися за показником TTR.

Валідність фармакогенетичного визначення дози ВФ підтверджена зіставністю медіан і прямим кореляційним зв'язком між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ($r = +0,57$; $p < 0,05$). Не виявили взаємозв'язок TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень із клінічними, генетичними чинниками у разі фармакогенетичного встановлення дози ВФ.

Висновки. У хворих із ФП використання фармакогенетичного підходу до визначення дози ВФ в умовах антикоагулянтного кабінету сприяє зменшенню частоти, ризику розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції та кровотеч, а також нівелює вплив ендо- й екзогенних чинників при персоналізованому веденні пацієнтів.

Key words:

atrial fibrillation, warfarin, CYP2C9, CYP4F2, VKORC1, genetic polymorphism, pharmacogenetics, excessive hypocoagulation, bleeding.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (4), 390-395

Efficacy and safety of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation using genotype-guided dosing method

M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi

The aim. To evaluate the efficacy and safety of warfarin (WF) therapy in patients with atrial fibrillation (AF) using pharmacogenetic dosing method at an anticoagulant monitoring office according to the results of a one-year prospective follow-up.

Materials and methods. The study involved 110 patients with AF (mean age 68.72 ± 0.79; men – 57, women – 53). By the method of stratified randomization, the patients with AF were divided into two groups: the main group – 50 patients with AF and genotype-guided dosing method, the control group – 60 patients with AF and clinical dosing method. The outcomes were examined after the one-year follow-up: excessive hypocoagulation episodes (INR > 4) and bleeding. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 gene polymorphisms were determined using multiplex real time polymerase chain reaction; INR was controlled monthly; CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED, SAME-TT₂R₂ scale scores were evaluated; TTR was calculated using the Rosendaal method.

Results. The distribution of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotypes in the main and control groups were in accordance with the Hardy–Weinberg equilibrium. In patients with AF and genotype-guided dosing, the frequency and risk of excessive hypocoagulation episodes ($\chi^2 = 5.11$; $P < 0.05$; RR = 0.50 (CI 0.27; 0.94)) and bleeding ($\chi^2 = 9.57$; $P < 0.05$; RR = 0.41 (CI 0.22; 0.77)) were significantly lower. However, the groups did not differ in TTR.

The validity of genetic-guided dosing was confirmed by the comparability of the medians and the direct correlation between the calculated and therapeutic WF doses ($r = +0.57$; $P < 0.05$). There were no relationships between TTR, excessive hypocoagulation episodes, hemorrhagic complications and clinical and genetic factors in the main group.

Conclusions. In patients with AF, the use of genotype-guided dosing method in the anticoagulant monitoring office helped to reduce the frequency and risk of excessive hypocoagulation episodes and bleeding as well as eliminate the influence of endogenous and exogenous factors in the personalized management of patients.

Запобігання тромбоемболічним подіям є одним із пріоритетних завдань менеджменту хворих із фібриляцією передсердь. Варфарин (ВФ) – широкоживаний антикоагулянт, який застосовують із цією метою [1,2]. Визначення адекватної терапевтичної дози ВФ становить серйозну клінічну проблему, що пов'язана з вузьким терапевтичним діапазоном, варіабельністю його фармакокінетики, взаємодією з іншими лікарськими засобами [3,4].

Крім традиційного емпіричного підходу, одним із шляхів визначення оптимальної дози ВФ є оцінювання індивідуальної чутливості до препарату, враховуючи генетичні особливості. Найбільший внесок у зміни терапевтичної дози ВФ роблять мутації генів, що кодують цитохроми CYP2C9, як-от поліморфізми CYP2C9*2 та CYP2C9*3, CYP4F2, а також субодиночку 1 епоксидредуктази вітаміну К VKORC1 [5–7]. Доцільність використання саме цих генотипів під час фармакогенетичного визначення дози ВФ обґрунтована також доволі високою частотою поширення їхніх мінорних алелів в українській популяції [8].

Нині є чимало алгоритмів персоналізованого визначення дози ВФ [9]. Один із найточніших, а тому найчастіше використовуваних, – алгоритм В. F. Gage et al. [10]. Крім названих генетичних поліморфізмів, у ньому враховано також клінічні особливості: вік, стать, раса, зріст, вага, куріння, приймання лікарських засобів, як-от аміодарону та статинів [11]. Для зручності практичного використання цей алгоритм наведено на електронному ресурсі warfarindosing.org.

Досвід деяких країн свідчить про економічні переваги генетичного підходу до визначення дози ВФ [12–14]. Результати низки досліджень показали, що персоналізований підхід на основі фармакогенетичного тестування дає змогу суттєво підвищити безпечність лікування в ініціальний період і скоротити час визначення терапевтичної дози варфарину [15,16]. Однак здатність такого способу впливати на віддалені кінцеві точки терапії ВФ (час перебування міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у терапевтичному діапазоні (ТТР), епізоди підвищення МНВ > 4 (надмірної гіпокоагуляції) та геморагічні ускладнення протягом року лікування) залишається дискусійною [17–20].

Мета роботи

Оцінити ефективність і безпечність терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом в умовах антикоагулянтного кабінету за результатами однорічного проспективного спостереження.

Матеріали і методи дослідження

Відкрите, проспективне, моноцентрове клінічне дослідження в паралельних групах здійснили на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ). Дизайн дослідження погоджено з комісією з питань біоетики ЗДМУ.

Обстежили 110 хворих із фібриляцією передсердь (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки), які перебували під динамічним амбулаторним спосте-

реженням в антикоагулянтному кабінеті клініки та мали змогу отримати дистанційну консультацію.

Методом стратифікованої рандомізації хворих із фібриляцією передсердь (ФП) поділили на дві групи: основна – 50 пацієнтів із ФП і визначенням дози ВФ фармакогенетичним методом; контрольна – 60 осіб із ФП і традиційним призначенням дози ВФ. Через 1 рік спостереження у хворих із ФП вивчили віддалені кінцеві точки: епізоди надмірної гіпокоагуляції (МНВ > 4) та кровотечі.

Клінічний діагноз ФП встановили за рекомендаціями ESC (2020 р.) [1]. Критерії залучення: верифікована фібриляція передсердь, наявність документально оформленої добровільної згоди на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення: протезовані клапани серця, діагностовані вади серця, тяжкий ступінь порушення функції нирок і печінки, гострий коронарний синдром, гострі порушення мозкового кровообігу, психічні, онкологічні та гематологічні захворювання, інфекції.

У хворих основної групи початкову дозу варфарину розраховували, ґрунтуючись на результатах фармакогенетичного тестування за алгоритмом В. F. Gage et al. [11]. Використали електронний ресурс warfarindosing.org, надалі здійснили титрування дози. Хворим контрольної групи варфарин призначали згідно з чинним алгоритмом встановлення індивідуальної дози з досягненням цільових значень МНВ [21]. У всіх пацієнтів після призначення дози ВФ контроль МНВ здійснювали 1 раз на 4 тижні.

Обстеження хворих здійснили за загальноприйнятими стандартами. Показники коагулограми з розрахунком МНВ встановили на апараті Coag Chrome 3003, ризик тромбоемболічних подій оцінювали за шкалою CHA₂DS₂-VASc, ризик кровотеч – за шкалою HAS-BLED. Значення ТТР (час перебування МНВ у терапевтичному діапазоні, %) обчислювали за методом Rosendaal et al. [22]; бал за шкалою SAMe-TT₂R₂ розраховували за методикою [23].

Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП визначали у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в термоциклері CFX-96 (BioRad) з флуоресцентною схемою детекції стандартними наборами реагентів за відомою методикою [8].

Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою пакету програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо розподілу кількісних показників відповідно до нормального закону перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Залежно від типу розподілу дані наведено як $M \pm m$ (середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль); якісні показники – як абсолютні та відносні частоти. Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або непараметричного U-критерію Манна–Вітні для незалежних вибірок, враховуючи розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона (якщо вибірка мала – з поправкою Йетса). Для визначення асоціації між показниками та прогностичної значущості факторів використовували кореляційний аналіз Спірмена та розрахунок відносного ризику (RR) з визначенням 95 % довірчого інтервалу (CI). Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Таблиця 1. Порівняння частот генотипів CYP2C9, CYP4F2 та VKORC1 із розрахованою за рівноваго Харді–Вайнберга (HWE) у хворих основної групи

Генотипи n = 50	Випадки n = 50	HWE n = 50	χ^2	p	
CYP2C9*2	C/C	45 / 0,900	45 / 0,903	0,14	0,93
	C/T	5 / 0,100	5 / 0,095		
	T/T	0 / 0	0 / 0,003		
CYP2C9*3	A/A	46 / 0,920	46 / 0,922	0,09	0,96
	A/C	4 / 0,080	4 / 0,077		
	C/C	0 / 0	0 / 0,002		
CYP4F2	C/C	34 / 0,680	33 / 0,656	1,21	0,55
	C/T	13 / 0,260	15 / 0,308		
	T/T	3 / 0,060	2 / 0,036		
VKORC1	G/G	20 / 0,400	20 / 0,397	0,01	0,99
	G/A	23 / 0,460	23 / 0,466		
	A/A	7 / 0,140	7 / 0,137		

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих, залучених у дослідження (n = 110)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, фармакогенетичне визначення дози ВФ, n = 50	Контрольна група, емпіричне призначення дози ВФ, n = 60
Вік, роки	67,14 ± 1,08	68,20 ± 1,20
Чоловіки / жінки	25 / 25	32 / 28
Ішемічний інсульт / системні емболії в анамнезі	3 (6,00 %)	12 (20,00 %)
Артеріальна гіпертензія	45 (90,00 %)	56 (93,33 %)
ІХС (гострий коронарний синдром в анамнезі або стабільна стенокардія)	20 (40,00 %)	19 (31,67 %)
Хронічна серцева недостатність	33 (66,00 %)	40 (66,67 %)
Цукровий діабет / порушення глікемії натще	7 (14,00 %)	12 (20,00 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	3 (6,00 %)	1 (1,67 %)
Тютюнокуріння	2 (4,00 %)	5 (8,33 %)
Терапія аміодароном	8 (16,00 %)	11 (18,33 %)
Терапія статинами	42 (84,00 %)	51 (85,00 %)
Середній бал за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,98 ± 0,19	3,43 ± 0,18
Середній бал за шкалою HAS-BLED	1,90 ± 0,13	2,20 ± 0,13
Середній бал за шкалою SAMe-TT ₂ R ₂	1,6 ± 0,12	1,37 ± 0,10
Медіана TTR, %	72,00 (61,00; 86,30)	72,00 (60,00; 79,50)
Медіана розрахованої дози ВФ, мг	4,50 (3,60; 5,75)	–
Медіана терапевтичної дози ВФ, мг	5,00 (3,75; 6,06)	5,00 (3,75; 6,25)

Дані наведені як n (%), M ± m, Me (Q25; Q75).

Результати

Розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих основної групи відповідав рівновазі Харді–Вайнберга. Це свідчило про те, що помилок під час формування вибірок і генотипування не було (табл. 1). Розподіл генотипів у хворих із ФП групи контролю наведено в попередній роботі [24].

Клінічна характеристика хворих обох груп наведена в таблиці 2.

Хворі основної та контрольної груп вірогідно не відрізнялися за віком і статтю пацієнтів, частотою основних серцево-судинних захворювань і факторів ризику. У групі емпіричного призначення встановили дещо більшу частоту ішемічного інсульту в анамнезі. Не встановили достовірну різницю за шкалами CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, SAMe-TT₂R₂ між хворими основної та контрольної груп. Медіани TTR у хворих з емпіричним і фармакогенетичним визначенням дози вірогідно не

відрізнялися (p > 0,05). Частка хворих із задовільним контролем МНВ становила 56,67 % і 54,00 % у хворих основної та контрольної груп відповідно ($\chi^2 = 0,079$, p > 0,05).

У пацієнтів із ФП основної групи медіана розрахованої дози ВФ зіставна з терапевтичною дозою (p > 0,05). Встановили вірогідний прямий кореляційний зв'язок між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ (r = +0,57, p < 0,05).

Виявили, що надмірна гіпокоагуляція у хворих із фармакогенетичним методом визначення дози ВФ розвивалася вірогідно рідше, ніж у пацієнтів з емпіричним методом: 20 % проти 40 % пацієнтів із випадками МНВ > 4 відповідно ($\chi^2 = 5,11$; p < 0,05) з відносним ризиком RR = 0,50 (CI 0,27; 0,94).

Геморагічні ускладнення протягом року виникли у 10 (20,00 %) пацієнтів основної групи. Кровотечі в разі емпіричного призначення дози розвинулися у 29 (48,33 %) хворих; це вірогідно більше, ніж при фармакогенетичному підході ($\chi^2 = 9,57$, p < 0,05). RR дорівнював 0,41 (CI 0,22; 0,77), а отже спостерігали значуще зменшення ризику геморагій у разі застосування генетичного тестування (рис. 1).

Зменшення частоти геморагічних подій визначили, ґрунтуючись на меншій кількості зареєстрованих випадків гемофтальму, крововиливів у слизові оболонки, гематурії та шлунково-кишкових кровотеч, а частота підшкірних крововиливів залишилася незмінною (рис. 2).

Не встановили взаємозв'язок TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень із клінічними, генетичними чинниками у хворих із ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ при фармакогенетичному визначенні.

Обговорення

У попередніх дослідженнях показали вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції ВФ у хворих із ФП у разі емпіричного призначення дози. Виявили, що наявність мутантного аляеля А гена VKORC1 і приймання аміодарону підвищують ризик розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень [24]. За результатами цього дослідження, в пацієнтів із фармакогенетичним визначенням дози ВФ такий зв'язок не виявили. Це може свідчити про зменшення впливу ендо- й екзогенних чинників під час індивідуалізованого визначення дози.

Доступні джерела фахової літератури містять суперечливі відомості щодо переваг фармакогенетичного тестування при тривалій терапії ВФ. Так, метааналіз, що включав 2505 пацієнтів, показав: індивідуалізований підхід до визначення дози на підставі визначення генетичних поліморфізмів під час лікування тривалістю понад місяць дає змогу покращити %TTR і зменшити частоту великих кровотеч порівняно з емпіричним підходом. Проте не виявили вплив на малі кровотечі й епізоди надмірної гіпокоагуляції [17]. Інший метааналіз 11 досліджень із залученням 2678 пацієнтів показав: використання генетичного тестування дає змогу знизити частоту геморагічних ускладнень, але значущі відмінності за часом перебування МНВ у терапевтичній

діапазоні та частотою епізодів надмірної гіпокоагуляції не зареєстрували [18].

Метааналіз публікацій, що представлені у базі даних PubMed і бібліотеці Cochrane (загалом 2626 пацієнтів) показав, що фармакогенетичний підхід до визначення дози ВФ безпечніший порівняно з емпіричним. Так, спостерігали зменшення ризику виникнення геморагічних ускладнень та епізодів підвищення МНВ > 4 [19]. Дослідження щодо впровадження генетичного визначення дози ВФ у роботу трьох клінік Великої Британії виявили збільшення часу перебування МНВ у терапевтичному діапазоні на 7,49 % випадків порівняно з емпіричним методом [20].

Отже, фармакогенетичний підхід до визначення дози ВФ дає змогу підвищити безпечність тривалої терапії шляхом зменшення частоти кровотеч; такі самі результати отримали в дослідженні, що здійснили. У деяких роботах показано здатність впливати і на ефективність лікування, зокрема підвищення %TTR порівняно з емпіричним підходом; у нашому дослідженні такі факти не виявили. Цю відмінність можна пояснити меншим розміром вибірки, а також ретельнішим спостереженням за прихильністю до лікування в умовах антикоагулянтного кабінету.

Висновки

1. Валідність фармакогенетичного визначення дози ВФ у пацієнтів із ФП підтверджено зіставністю медіан і прямим кореляційним зв'язком між розрахованою та терапевтичною дозою ВФ ($r = +0,57$, $p < 0,05$).

2. У хворих із ФП і фармакогенетичним методом визначення дози ВФ вірогідно зменшується частота, ризик розвитку епізодів надмірної гіпокоагуляції ($\chi^2 = 5,11$, $p < 0,05$; $RR = 0,50$ (CI 0,27; 0,94)) та кровотеч ($\chi^2 = 9,57$, $p < 0,05$; $RR = 0,41$ (CI 0,22; 0,77)), але групи пацієнтів зіставні за показником TTR.

3. Не виявили взаємозв'язок TTR, епізодів надмірної гіпокоагуляції та геморагічних ускладнень із клінічними, генетичними чинниками у хворих із ФП на тлі антикоагулянтної терапії ВФ у разі фармакогенетичного визначення дози. Це свідчить про нівелювання впливу ендо- й екзогенних чинників у разі індивідуалізованого призначення дози.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні показників плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих із ФП при емпіричному та фармакогенетичному визначенні дози ВФ, а також встановленні їхнього взаємозв'язку з клінічними та генетичними чинниками.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Коморбідні стани, серцево-судинні та онкологічні захворювання в загальноклінічній практиці: розробка сучасних діагностичних та лікувальних заходів», № держреєстрації 0120U101587.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

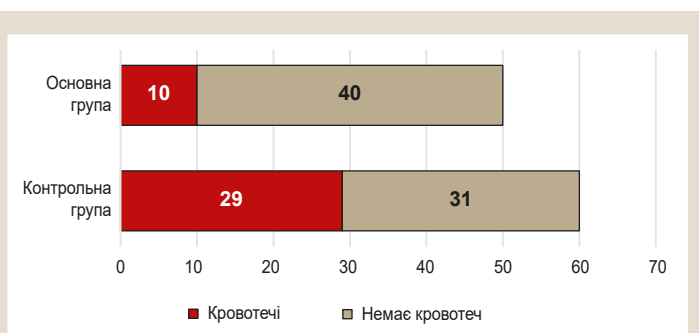


Рис. 1. Частота геморагічних ускладнень у хворих основної та контрольної груп.

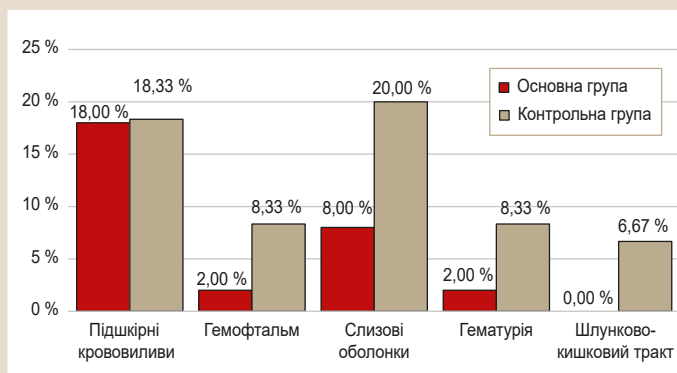


Рис. 2. Структура кровотеч у хворих із ФП основної та контрольної груп.

Надійшла до редакції / Received: 19.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2022

Відомості про авторів:

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

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

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

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

Information about authors:

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

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

Список літератури

- [1] 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42. Issue 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Jame S., Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 1. P. 10-17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>

- [3] Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation / I. Y. Gong et al. *PLoS one*. 2011. Vol. 6. Issue 11. e27808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027808>
- [4] Vazquez S. R. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2018. No. 1. P. 339-347. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.339>
- [5] Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in Influencing Coumarin Dose: A Single-Patient Data Meta-Analysis in More Than 15,000 Individuals / E. Danese et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019. Vol. 105. Issue 6. P. 1477-1491. <https://doi.org/10.1002/cpt.1323>
- [6] Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis / X. Sun et al. *Biomedical reports*. 2016. Vol. 4. Issue 4. P. 498-506. <https://doi.org/10.3892/br.2016.599>
- [7] Al-Eitan L. N., Almasri A. Y., Khasawneh R. H. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ*. 2019. Vol. 27. Issue 4. P. 484-490. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.01.011>
- [8] Kolesnyk M. Y., Mykhailovskyi Y. M. Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорожский медицинский журнал*. 2021. Т. 23, № 4. P. 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [9] Asimwe I. G., Zhang E. J., Osanlou R. Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2021. Vol. 87. Issue 4. P. 1717-1729. <https://doi.org/10.1111/bcp.14608>
- [10] Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update / J. A. Johnson et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017. Vol. 102. Issue 3. P. 397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- [11] Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin / B. F. Gage et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008. Vol. 84. Issue. 3. P. 326-331. <https://doi.org/10.1038/cpt.2008.10>
- [12] Eljilany I., Elewa H., Al-Badriyeh D. Cost-Benefit Analysis of Genotype-Guided Interruption Days in Warfarin Pre-Procedural Management. *Current problems in cardiology*. 2022. 101128. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101128>
- [13] A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: preemptive, reactive, or none? / Y. Zhu et al. *Genetics in medicine*. 2013. Vol. 23. Issue. 3. P. 461-470. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00995-w>
- [14] Optimising clinical effectiveness and quality along the atrial fibrillation anticoagulation pathway: an economic analysis / E. Moloney, D. Craig, N. Holdsworth, J. Smithson. *BMC health services research*. 2019. Vol. 19. Issue. 1. P. 1007. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4841-3>
- [15] Effect of Gene-Based Warfarin Dosing on Anticoagulation Control and Clinical Events in a Real-World Setting / J. Zhang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2020. Vol. 10. P. 1527. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01527>
- [16] A clinical study of genetic testing to guide the dosing of warfarin after heart valve replacement / F. Zhang et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2022. Vol. 22. Issue. 1. P. 183. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02620-x>
- [17] Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Genotype-Guided vs Standard Dosing of Warfarin / K. Dahal et al. *Chest*. 2015. Vol. 148. Issue 3. P. 701-710. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2947>
- [18] Pharmacogenetics-Based versus Conventional Dosing of Warfarin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / C. Shi et al. *PLoS one*. 2015. Vol. 10. Issue 12. e0144511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144511>
- [19] Genotype-guided warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Tse et al. *British journal of clinical pharmacology*. 2018. Vol. 84. Issue 9. P. 1868-1882. <https://doi.org/10.1111/bcp.13621>
- [20] Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study / A. L. Jorgensen et al. *BMC medicine*. 2019. Vol. 17. Issue 1. P. 76. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1308-7>
- [21] Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review / C. Heneghan et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2010. Vol. 10. P. 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
- [22] A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy / F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, F. J. van der Meer, E. Briët. *Thrombosis and haemostasis*. 1993. Vol. 69. Issue 3. P. 236-239.
- [23] Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score / S. Apostolakis, R. M. Sullivan, B. Olshansky, G. Lip. *Chest*. 2013. Vol. 144. Issue 5. P. 1555-1563. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>
- [24] Kolesnyk M. Y., Mykhailovskyi, Y. M. The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European science journal*. 2021. Vol. 1, N 1. P. 37-43. URL <https://archive.eesa-journal.com/index.php/eesa/article/view/194>

References

- [1] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Jame, S., & Barnes, G. (2020). Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*, 106(1), 10-17. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>
- [3] Gong, I. Y., Schwarz, U. I., Crown, N., Dresser, G. K., Lazo-Langner, A., Zou, G., Roden, D. M., Stein, C. M., Rodger, M., Wells, P. S., Kim, R. B., & Tirona, R. G. (2011). Clinical and genetic determinants of warfarin pharmacokinetics and pharmacodynamics during treatment initiation. *PLoS one*, 6(11), e27808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027808>
- [4] Vazquez, S. R. (2018). Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2018(1), 339-347. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.339>
- [5] Danese, E., Raimondi, S., Montagnana, M., Tagetti, A., Langae, T., Borgiani, P., Ciccacci, C., Carcas, A. J., Borobia, A. M., Tong, H. Y., Dávila-Fajardo, C., Rodrigues Botton, M., Bourgeois, S., Deloukas, P., Caldwell, M. D., Burmester, J. K., Berg, R. L., Cavallari, L. H., Drozda, K., Huang, M., ... Fava, C. (2019). Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in Influencing Coumarin Dose: A Single-Patient Data Meta-Analysis in More Than 15,000 Individuals. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 105(6), 1477-1491. <https://doi.org/10.1002/cpt.1323>
- [6] Sun, X., Yu, W. Y., Ma, W. L., Huang, L. H., & Yang, G. P. (2016). Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports*, 4(4), 498-506. <https://doi.org/10.3892/br.2016.599>
- [7] Al-Eitan, L. N., Almasri, A. Y., & Khasawneh, R. H. (2019). Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ*, 27(4), 484-490. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.01.011>
- [8] Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Zaporozhye Medical Journal*, 23(4), 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [9] Asimwe, I. G., Zhang, E. J., Osanlou, R., Jorgensen, A. L., & Pirmohamed, M. (2021). Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 87(4), 1717-1729. <https://doi.org/10.1111/bcp.14608>
- [10] Johnson, J. A., Caudle, K. E., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Stein, C. M., Scott, S. A., Lee, M. T., Gage, B. F., Kimmel, S. E., Perera, M. A., Anderson, J. L., Pirmohamed, M., Klein, T. E., Limdi, N. A., Cavallari, L. H., & Wadelius, M. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(3), 397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- [11] Gage, B. F., Eby, C., Johnson, J. A., Deych, E., Rieder, M. J., Ridker, P. M., Milligan, P. E., Grice, G., Lenzi, P., Rettie, A. E., Aquilante, C. L., Grosso, L., Marsh, S., Langae, T., Farnett, L. E., Voora, D., Veenstra, D. L., Glynn, R. J., Barrett, A., & McLeod, H. L. (2008). Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 84(3), 326-331. <https://doi.org/10.1038/cpt.2008.10>
- [12] Eljilany, I., Elewa, H., & Al-Badriyeh, D. (2022). Cost-Benefit Analysis of Genotype-Guided Interruption Days in Warfarin Pre-Procedural Management. *Current problems in cardiology*, 101128. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101128>
- [13] Zhu, Y., Moriarty, J. P., Swanson, K. M., Takahashi, P. Y., Bielinski, S. J., Weinsilboum, R., Wang, L., & Borah, B. J. (2021). A model-based cost-effectiveness analysis of pharmacogenomic panel testing in cardiovascular disease management: preemptive, reactive, or none?. *Genetics in medicine*, 23(3), 461-470. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00995-w>

- [14] Moloney, E., Craig, D., Holdsworth, N., & Smithson, J. (2019). Optimising clinical effectiveness and quality along the atrial fibrillation anticoagulation pathway: an economic analysis. *BMC health services research*, 19(1), 1007. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4841-3>
- [15] Zhang, J., Wu, T., Chen, W., Fu, J., Xia, X., & Chen, L. (2020). Effect of Gene-Based Warfarin Dosing on Anticoagulation Control and Clinical Events in a Real-World Setting. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1527. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01527>
- [16] Zhang, F., Zhang, C., Gu, C., Yu, Y., & Li, J. (2022). A clinical study of genetic testing to guide the dosing of warfarin after heart valve replacement. *BMC cardiovascular disorders*, 22(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02620-x>
- [17] Dahal, K., Sharma, S. P., Fung, E., Lee, J., Moore, J. H., Unterborn, J. N., & Williams, S. M. (2015). Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Genotype-Guided vs Standard Dosing of Warfarin. *Chest*, 148(3), 701-710. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2947>
- [18] Shi, C., Yan, W., Wang, G., Wang, F., Li, Q., & Lin, N. (2015). Pharmacogenetics-Based versus Conventional Dosing of Warfarin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS one*, 10(12), e0144511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144511>
- [19] Tse, G., Gong, M., Li, G., Wong, S. H., Wu, W., Wong, W. T., Roeber, L., Lee, A., Lip, G., Wong, M., Liu, T., & International Health Informatics Study (IHIS) Network (2018). Genotype-guided warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of clinical pharmacology*, 84(9), 1868-1882. <https://doi.org/10.1111/bcp.13621>
- [20] Jorgensen, A. L., Prince, C., Fitzgerald, G., Hanson, A., Downing, J., Reynolds, J., Zhang, J. E., Alfirevic, A., & Pirmohamed, M. (2019). Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study. *BMC medicine*, 17(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1308-7>
- [21] Heneghan, C., Tyndel, S., Bankhead, C., Wan, Y., Keeling, D., Perera, R., & Ward, A. (2010). Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review. *BMC cardiovascular disorders*, 10, 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
- [22] Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., van der Meer, F. J., & Briët, E. (1993). A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis*, 69(3), 236-239.
- [23] Apostolakis, S., Sullivan, R. M., Olshansky, B., & Lip, G. (2013). Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*, 144(5), 1555-1563. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0054>
- [24] Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskyi, Y. M. (2021). The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European science journal*, 1(1), 37-43. <https://archive.eesa-journal.com/index.php/eesa/article/view/194>

Можливості реалізації антифібротичних і протизапальних ефектів метаболічної терапії гострого алкогольного ураження печінки в умовах експерименту

Н. А. Рикало ^{A,E,F}, І. В. Романенко ^{*B,C,D}

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

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

Ключові слова:

алкогольні захворювання печінки, щури, експерименти над тваринами, IGF-1, TGF- β , глутаргін, корвітин, клітинний цикл.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 396-401

*E-mail:

romanenkoirina2106@gmail.com

Key words:

alcoholic liver diseases, rats, metabolic therapy, animal experimentation, IGF-1, TGF- β 1, glutargin, corvitin, cell cycle.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 396-401

Мета роботи – дослідити антифібротичні та протизапальні ефекти метаболічної терапії, а також механізми регенерації тканини печінки при гострому алкогольному ураженні печінки (ГАУП) у щурів в умовах експерименту.

Матеріали та методи. В експеримент залучили 66 білих нелінійних щурів-самців масою 120–130 г, яких поділили на 5 груп: 1 (контроль) – інтактні тварини, яких утримували за стандартних умов віварію (n = 10); 2 – тварини з ГАУП (n = 20); 3 – тварини з ГАУП, яким внутрішньоочеревинно (в/о) вводили корвітин (n = 12); 4 – тварини з ГАУП, яким в/о вводили глутаргін (n = 12); 5 – тварини з ГАУП (n = 12), яким в/о вводили корвітин і глутаргін. Здійснили аналіз прозапальних цитокінів і фаз клітинного циклу.

Результати. Рівень IGF-1 вірогідно вищий у 2 групі порівняно з контролем – на 24,1 %. У тварин 3 групи рівень IGF-1 знижувався на 20,2 % щодо 2 групи. Рівень IGF-1 достовірно знижувався у 5 групі тварин порівняно з 2 групою – на 9,7 %. Виявили збільшення рівня TGF- β у тварин 2 групи щодо показника контролю на 31,6 %. Рівень TGF- β знижувався в 3 групі порівняно показником 2 групи на 22,8 %. У 5 групі тварин показник на 12,0 % нижчий, ніж у 2 групі. Відсоток ядер клітин у пресинтетичній фазі в щурів 2 групи на 8,3 % вищий, ніж у контролі. У тварин 2 групи ядер клітин у фазі синтезу ДНК на 33,3 % більше, ніж в 1 групі. Показник фрагментації ДНК при ГАУП перевищує відповідний у контрольній групі на 27,5 %.

Висновки. ГАУП супроводжується зростанням в сироватці крові тварин IGF-1 і TGF- β . У разі введення корвітину щурам із ГАУП знижувався рівень IGF-1, під час застосування глутаргіну переважно зменшувався рівень TGF- β . Одночасне застосування препаратів не мало суттєвої ефективності. При ГАУП активуються процеси компенсаторної регенерації, виявлена загибель клітин внаслідок апоптозу, що підтверджується збільшенням показників фрагментації ядерної ДНК.

Possibilities for implementing of anti-fibrotic and anti-inflammatory effects of metabolic therapy in acute alcoholic disorders under experimental conditions

N. A. Rykalo, I. V. Romanenko

The aim of the work was to study antifibrotic and anti-inflammatory effects of metabolic therapy and mechanisms of regeneration in acute alcoholic liver damage (AALD) in rats under experimental conditions.

Materials and methods. The experiment involved 66 white non-linear male rats with a mass of 120–130 g, which were divided into 5 groups: 1 – intact animals (n = 10); 2 – animals with AALD (n = 20); 3 – animals (n = 12) with AALD and intraperitoneally injected with Corvitin, 4 – animals (n = 12) with AALD and injected with Glutargin, 5 – animals with AALD (n = 12) and injected with Corvitin and Glutargin. The pro-inflammatory cytokines and cell cycle phases were analyzed.

Results. The level of IGF-1 was significantly 24.1 % higher in group 2 compared to the control. In animals of group 3, the level of IGF-1 was 20.2 % decreased compared with group 2. The level of IGF-1 was significantly 9.7 % decreased in group 5 animals compared with group 2. There was a 31.6% increase in the level of TGF- β in animals of group 2 in comparison with the control ones. The level of TGF- β was 22.8 % decreased in group 3 compared with group 2. In group 5 animals, the value was 12.0 % lower than in group 2. The percentage of cell nuclei in the presynthetic phase in group 2 rats was 8.3 % higher than in controls. In animals of group 2, the number of cell nuclei in the phase of DNA synthesis were 33.3 % larger than in group 1. The rate of DNA fragmentation in AALD exceeded the corresponding value in control group by 27.5 %.

Conclusions. AALD was accompanied by an increase in the serum IGF-1 and TGF- β in animals. The administration of corvitin decreased the level of IGF-1 in rats with AALD, and the use of glutargin mainly decreased the level of TGF- β . Combined use of the drugs did not show significant effectiveness. Compensatory regeneration mechanisms were activated in AALD processes and apoptotic cell death was evidenced by the increased indicators of nuclear DNA fragmentation.

Одна з актуальних хвороб сучасності – алкогольна хвороба печінки. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, загальне споживання алкоголю в розрахунок на душу населення стрімко зросло протягом останнього десятиріччя [1]. Алкоголь-індукована смертність у світі посідає третє місце у структурі причин смерті від хвороб органів травлення та становить

майже 3,3 млн летальних випадків [2]. У Настановах Американської колегії гастроентерологів зазначено, що алкогольна хвороба печінки охоплює спектр гепатобілярних захворювань від простого стеатогепатозу до цирозу печінки [3].

Здорова печінка може повністю відновити первинну масу, але деякі автори вважають, що в ракурсі медичної

термінології таке явище радше слід називати компенсаторною реакцією, яка виявляється як гіпертрофія (збільшення розмірів клітин) із наступною гіперплазією (збільшенням кількості гепатоцитів) [4]. Регенерація печінки в умовах її алкогольного ураження реалізується за механізмом поліплоїдизації ядер гепатоцитів, оскільки останні характеризуються потенційними властивостями стовбурових і прогеніторних клітин, що формують печінковий репаративний комплекс [5,6].

Тісний зв'язок алкогольної інтоксикації та маніфестації алкогольного гепатиту – патогенетично обґрунтований і добре вивчений факт [7]. Гепатотоксичність етанолу зумовлена утворенням його шкідливого метаболіту ацетальдегіду, продукту якого є потужними активаторами каскаду прозапальних цитокінів і синтезу активних форм кисню [8]. У відповідь на такі системні обмінні зрушення відбувається активація молекулярних і клітинних механізмів, що спрямовані на відновлення метаболічного гомеостазу, включаючи регенеративні та репаративні механізми. У разі надмірної активації прозапальних цитокінів, зокрема TGF- β та IGF-1, формується комплекс DISK (death-inducing signaling complex) [9] із наступним запуском каспазного механізму деградації клітинної ДНК-полімерази С, призводячи до фрагментації ДНК і загибелі клітини [10]. Ацетальдегід безпосередньо індукує систему каспаз гранзим-В-перфоринозалежним шляхом. Така активація послідовного каскаду протеолітичних реакцій призводить до розщеплення білків ядерного матриксу, дестабілізації структури хроматину, фрагментації ДНК і втрати реплікативної здатності гепатоцита. Вивчення кореляційних зв'язків цитокінового статусу скомпрометованого організму та репаративної реакції у відповідь на застосування ад'ювантних схем метаболічної терапії дасть змогу покращити прогноз і перебіг печінкової патології.

Зважаючи на мультикаузальність гепатологічної патології, підхід до її фармакотерапії має бути патогенетично обґрунтованим. Арсенал медикаментозних засобів із визнаною метаболічною дією щороку поповнюється. До визнаних у реальній терапевтичній практиці препаратів зі здатністю модулювати метаболічні процеси належать корвітин і глутаргін [11]. Однак аналіз відомостей фахової літератури свідчить, що ці препарати не вивчали в аспекті їхнього антифібротичного потенціалу в умовах алкоголь-індукованої патології печінки.

Глутаргін (L-аргінін L-глутамат) – метаболічно активний препарат, що забезпечує прицільну корекцію процесів перекисного окиснення ліпідів в організмі [12]. Корвітин реалізує сильні антиоксидантні ефекти та модулює системний запальний процес, блокуючи активність 5-ліпоксигенази.

Мета роботи

Дослідити антифібротичні та протизапальні ефекти метаболічної терапії, а також механізми регенерації тканини печінки при ГАУП у щурів в умовах експерименту.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження на тваринах здійснили, дотримуючись закону України «Про захист тварин від

жорстокого поводження» (ст. 230, 2006 р.), відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують з дослідними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах, схвалених на Першому національному конгресі з біоетики (20.09.2004 р., м. Київ, Україна).

Експериментальне дослідження здійснили на базі кафедри патологічної фізіології, у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. В експеримент залучили 66 білих нелінійних статевозрілих щурів-самців масою 120–130 г (середня маса – 125 г). Тварин поділили на п'ять груп: 1 (контроль) – інтактні щури, яких утримували за стандартних умов віварію (n = 10); 2 – тварини з ГАУП (n = 20), експериментальне моделювання виконали за методикою Н. А. Рикало шляхом інтрагастрального введення 40 % етанолу в дозі 20 мл/кг протягом 7 днів за допомогою металевого зонда з оливою; 3 група – тварини з ГАУП (n = 12), яким внутрішньоочеревинно вводили водорозчинну форму препарату кверцетину – корвітин (ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ) із розрахунку 100 мг/кг; 4 – тварини з ГАУП (n = 12), яким внутрішньоочеревинно вводили L-аргініну L-глутамат (20 % розчин глутаргіну, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків) із розрахунку 40 мг/кг; 5 група – тварини з ГАУП (n = 12), яким внутрішньоочеревинно вводили корвітин із розрахунку 100 мг/кг та L-аргініну L-глутамат із розрахунку 40 мг/кг.

Після виведення тварин з експерименту під тиопенталовим наркозом (з розрахунку 25 мг/кг) брали кров для дослідження.

Рівень TGF- β та IGF-1 визначали імуноферментним методом, використовуючи комерційні набори реактивів для TGF- β «Rat TGF beta 1 Platinum ELISA» (eBioscience, Австрія) та «m/r IGF-1-ELISA (IGFBP-blocked)» (Mediagnost, ФРН) для IGF-1 згідно з інструкцією. Дослідження здійснили на базі кафедри біологічної та загальної хімії і науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Для визначення фаз клітинного циклу, фрагментації та плоідності ядерної ДНК в клітинах печінки щурів 1 і 2 груп використовували метод проточної ДНК-цитометрії. Суспензії ядер із клітин печінки щурів одержали за допомогою наборів для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA Step 1 (Partec, ФРН) за інструкцією. Ці набори дають змогу виконувати екстракцію ядер і маркувати ядерну ДНК діамінофеніліндолом (DAPI). Для виготовлення ядерних суспензій використовували також одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, ФРН).

Проточний аналіз виконали на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі «Partec PAS» (Partec, ФРН). Для збудження флуоресценції DAPI застосовували УФ-випромінювання.

Аналіз клітинного циклу здійснили засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, ФРН) у повній цифровій відповідності згідно з математичною моделлю, де визначали:

1. G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2 с);

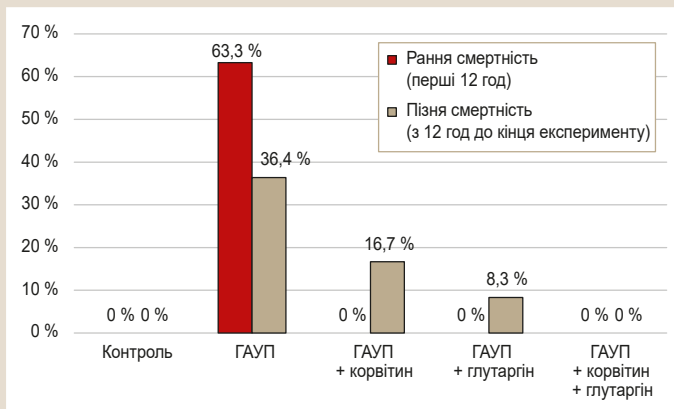
Таблиця 1. Динаміка рівнів IGF-1 і TGF- β у плазмі крові щурів в умовах ГАУП на фоні різних варіантів метаболічної терапії (M \pm m)

Групи тварин	Показник, одиниці вимірювання	
	IGF-1, нг/мл	TGF- β , нг/мл
1 група (контроль), n = 10	263,84 \pm 9,81	50,19 \pm 2,52
2 група (ГАУП), n = 20	327,43 \pm 9,99**	66,06 \pm 6,98*
3 група (ГАУП + корвітин), n = 12	261,29 \pm 24,06 [#]	59,96 \pm 4,59
4 група (ГАУП + глутаргін), n = 12	314,90 \pm 12,10*	50,94 \pm 3,25 [#]
5 група (ГАУП + глутаргін + корвітин), n = 12	295,51 \pm 8,74**	58,11 \pm 3,82

: вірогідність відмінностей порівняно з контролем (– p < 0,05, ** – p < 0,01); #: достовірність відмінностей порівняно з нелікованим ГАУП (# – p < 0,05).

Таблиця 2. Фази клітинного циклу та фрагментації ядерної ДНК клітин печінки у щурів в умовах ГАУП

Показники клітинного циклу, одиниці вимірювання	Група тварин		p
	Інтактні (n = 10)	ГАУП (n = 20)	
G0G1, %	68,32 \pm 5,08	74,45 \pm 6,84	0,465
S, %	0,89 \pm 0,20	1,34 \pm 0,19	0,009
G2M, %	30,79 \pm 4,99	27,21 \pm 6,79	0,465
SUB-G0G1, %	4,14 \pm 0,68	5,71 \pm 0,76	0,028

**Рис. 1.** Показники смертності тварин від ГАУП.

2. S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК >2 с та <4 с);

3. G2 + M – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4 с).

Фрагментацію ДНК (як одну з ознак апоптозу) визначали шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах – RN2 перед піком G0G1, що вказує на ядра клітин із вмістом ДНК <2 с.

Проточну ДНК-цитометрію виконали в науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Комісія з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова не виявила порушень біоетичних принципів під час здійснення досліджень.

Для формування бази даних використали редактор електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Результати опрацювали методом варіаційної статистики, що стало підґрунтям для узагальнення даних. Для графічної ілюстрації варіацій, що дослідили, використали гістограми. Опрацювання даних під час статистичного аналізу здійснили за допомогою Microsoft Excel і пакети Statistica 6.0

(StatSoft Inc., США). Для множинних порівнянь даних із нормальним розподілом виконали параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосували метод Ньюмена–Кейлса, дані наведено як середнє значення (M) і похибка середнього (m). В інших випадках використовували ранговий аналіз варіацій за Крускалом–Волісом і порівняння вибірок за допомогою критерію Мана–Вітні. Результати вважали статистично значущими при p < 0,05.

Результати

За результатами дослідження, в сироватці крові тварин зі змодельованим ГАУП (2 група) виявили вірогідне підвищення рівня IGF-1 порівняно з групою контролю на 24,1 % (від 263,84 \pm 9,81 до 327,43 \pm 9,99, p < 0,01). Це вірогідна ознака компенсаторної регенерації тканин печінки, що зумовлена стимулювальною дією IGF-1 на синтез фактора росту гепатоцитів.

Здійснення тваринам метаболічної корекції ГАУП спричинило вірогідне зниження рівня IGF-1 порівняно з 2 групою щурів (табл. 1). Так, лікувально-профілактичне введення корвітину достовірно знизило рівень IGF-1 на 20,2 % щодо показника нелікованих тварин 2 групи (від 327,43 \pm 9,99 до 261,29 \pm 24,06, p < 0,05) та наблизило їх до тварин 1 групи за рівнем IGF-1. Застосування глутаргину для корекції ГАУП не зумовило істотного зниження рівня IGF-1 порівняно з 2 групою, але цей показник на 16,2 % вищий, ніж у групі контролю (від 263,84 \pm 9,81 до 314,90 \pm 12,10, p < 0,05). Ефективною виявилась комбінована терапія ГАУП. Так, вірогідним є зменшення рівня прозапального IGF-1 у 5 групі щодо показника щурів із ГАУП – на 9,7 % (від 327,43 \pm 9,99 до 295,51, p < 0,05), і це лише на 10,7 % більше, ніж у тварин із групи контролю (від 263,84 \pm 9,81 до 295,51 \pm 8,74, p < 0,05).

Важливим є визначення в сироватці крові дослідних тварин рівня TGF- β , поліпептиду з групи цитокінів, що контролює клітинний ріст, проліферацію та диференціювання клітин. Виявили вірогідне підвищення рівня TGF- β у тварин з експериментально змодельованим ГАУП порівняно з групою контролю – на 31,6 % (з 50,19 \pm 2,52 до 66,06 \pm 6,98, p < 0,05).

Це важливий маркер апоптозу, що викликаний цитотоксичною дією етанолу. У тварин, які отримували метаболічну корекцію, вірогідне зменшення рівня профіброгенного TGF- β порівняно зі щурами 2 групи виявили тільки в 3 групі, що отримувала лікування глутаргіном, – на 22,8 % (з 66,06 \pm 6,98 до 50,94 \pm 3,25, p < 0,05). Це свідчить про його кращий ефект як антифібротичної терапії. Комбіноване застосування препаратів у 5 групі знизило рівень TGF- β на 12 % порівняно з нелікованими тваринами 2 групи.

Провідна ознака регенерації тканин – фази клітинного циклу, які дослідили за допомогою проточної цитофлуориметрії. За результатами ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин печінки (табл. 2), у щурів 2 групи з експериментально змодельованим ГАУП спостерігали збільшення відсотка ядер клітин, що знаходяться в інтервалі G₀-G₁ (пресинтетична фаза), на 8,3 % порівняно з показником групи контролю. Це може бути проявом компенсаторної готовності клітин до репарації за умов токсичної дії етанолу.

Встановили вірогідне збільшення на 33,3 % ядер клітин, що перебувають у S-фазі (фаза синтезу ДНК) у 2 групі порівняно з контролем (з $0,89 \pm 0,20$ до $1,34 \pm 0,19$, $p < 0,01$). Це свідчить про посилення синтетичних процесів в ушкоджених гепатоцитах. Натомість відсоток ядер, що перебувають у постсинтетичній і мітотичній фазах (інтервал G2M), на 11,6 % менший у групі з алкогольним ураженням, ніж у 1 групі ($30,79 \pm 4,99$ та $27,21 \pm 6,79$ відповідно, $p > 0,05$). Це може бути зумовлено гострим перебігом експерименту та недостатнім часом для завершення S-фази. Оцінюючи показники фрагментації ДНК, виявили вірогідне підвищення цього показника у тварин зі змодельованим ГАУП (2 група) порівняно з контрольною – на 27,5 % (від $4,14 \pm 0,68$ до $5,71 \pm 0,76$, $p < 0,05$).

Дослідження антифібротичних і протизапальних ефектів метаболічної терапії ГАУП у щурів в умовах експерименту показали ефективність фармакологічної корекції щодо запобігання загибелі дослідних тварин (рис. 1). Летальність щурів, що як метаболічну терапію отримували глутаргін (3 група), становила 8,3 %, а в 3 групі на фоні введення корвітину (4 група) смертність була на рівні 16,7 %. Показники ранньої летальності від ГАУП в перші 12 годин на тлі фармакокорекції в 3, 4 і 5 групах дослідження – на рівні нульових значень. У 2 групі тварин рівень ранньої смертності (перші 12 годин) становив 63,6 %, до кінця експерименту – 36,4 % від загальної кількості тварин, що загинули.

Обговорення

Формування фіброзу печінки й розвитку його кінцевої стадії (цирозу) – ключовий етіологічний патерн летальних наслідків у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки [13]. Патогенетичний механізм фіброзу спричинений індукцією ацетальдегідом механізмів проліферації, диференціації та міграції клітин із реструктуризацією строми й ангиогенезом [14].

Один із цитокінів, що модулює функціональну та мітотичну діяльність клітин, – IGF-1 [15,16]. Наші результати відрізняються від опублікованих раніше. Так, за відомостями фахової літератури, рівень IGF-1 знижується в результаті хронічного патологічного процесу в печінці. Ці дані збігаються з результатами досліджень Zhongbo Liu et al., які виявили зниження концентрації IGF-1 у пацієнтів із печінковою остеодинтрофією [17]. Дослідники спостерігали підвищення рівня IGF-1 у пацієнтів із гострим вірусним гепатитом, що, ймовірно, зумовлене зростанням кількості рецепторів до IGF-1 у тканині печінки. Подібні результати виявили і при експериментальному хронічному токсичному гепатиті, що викликаний вживанням етанолу та CCl_4 та виявлявся як підвищення рівнів IGF-1, TGF-1 у плазмі крові тварин [18]. Одночасне введення дослідним щурам корвітину та глутаргину як метаболічної корекції ГАУП спричинило незначне зменшення концентрації IGF-1 і TGF-1 у плазмі тварин з експериментальних груп. Однак така фармакотерапевтична схема не зумовила вірогідну різницю порівняно з показниками щурів, яким препарати вводили окремо.

TGF- β – основний профіброгенний цитокін і перспективна мішень у лікуванні фіброзу. TGF- β запускає

апоптоз за допомогою DAP6 білка й підвищується за умов токсичного ураження печінки [19]. Наші результати зівставні з даними метааналізу, що здійснений B. Dewidar et al. Автори підсумували останні результати досліджень ролі TGF- β як профіброгенного агента, знижуючи який можна регулювати процеси ремоделювання тканин [20].

Результати нашого дослідження вмісту ДНК у клітинах печінки інтактних тварин відповідають даним інших авторів [21]. Результати проточного аналізу тканин печінки щурів з індуктованим ГАУП показали відсоткове збільшення ядер гепатоцитів, що перебувають у фазах S і G0G1 клітинного циклу. Таку зміну мітотичного процесу можна пояснити репаративними процесами в результаті дії токсичних метаболітів етанолу [22]. Такі самі результати отримали Hend Abd-Allah et al., котрі досліджували рівень оксидативного стресу та фрагментацію ДНК [23]. Підвищений відсоток клітин, що перебувають у фазі SUB-G0G1 вказує на підвищення у тварин із ГАУП фрагментації ДНК, а це є ключовим маркером апоптозу як запрограмованого типу загибелі клітини [24].

Питанням регенерації тканини печінки в умовах патології займаються й українські науковці. Так, у дослідженнях О. А. Наконечної виявлена активна загибель гепатоцитів щурів в умовах впливу поверхнево активних речовин шляхом збільшення кількості апоптичних/некротичних гепатоцитів [25].

Висновки

1. Підвищення концентрації цитокінів IGF-1 і TGF- β спостерігали в усіх щурів з експериментально змодельованим алкогольним ураженням печінки.
2. Токсична дія етанолу спричиняє загибель клітин шляхом апоптозу, що підтверджується збільшенням у них показників фрагментації ядерної ДНК.
3. Результати дослідження свідчать, що введення корвітину щурам із ГАУП здебільшого знижувало концентрацію в плазмі IGF-1, а в групі тварин, які для корекції отримували глутаргін, спостерігали зниження рівня профіброгенного цитокіну TGF- β .
4. Одночасне введення корвітину та глутаргину дослідним тваринам із ГАУП не показало переваги щодо зниження названих показників порівняно з окремим введенням препаратів.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення ролі прозапальних і профіброгенних цитокінів, а також можливості їх метаболічної корекції.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Вплив гуморальних факторів на механізми розвитку патологічних процесів у печінці, спричинених дією екзо- та ендогенних чинників, та при їх корекції», № держреєстрації 0116U007973.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 03.06.2022

Відомості про авторів:

Рикало Н. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патофізіології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7725-869X](https://orcid.org/0000-0001-7725-869X)

Романенко І. В., асистент каф. патофізіології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3747-8983](https://orcid.org/0000-0003-3747-8983)

Information about authors:

Rykalo N. A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia Ukraine.

Romanenko I. V., Assistant of the Department of Pathophysiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rate of alcohol consumption in the daily life of adolescents and emerging adults / R. W. Carpenter, H. Treloar Padovano, N. N. Emery, R., Jr Miranda. *Psychopharmacology*. 2019. Vol. 236. Issue 11. P. 3111-3124. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05262-8>
- [2] Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in US adults / B. Xi et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70. Issue 8. P. 913-922. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.054>
- [3] Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases / D. W. Crabb et al. *Hepatology*. 2020. Vol. 71. Issue 1. P. 306-333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>
- [4] Сучасні погляди на функціональну морфологію та репаративні властивості печінки / Г. М. Мустафіна, І. І. Старченко, В. М. Кока, С. І. Лукачина. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 2. С. 43-48. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-43-48>
- [5] Li W., Li L., Hui L. Cell Plasticity in Liver Regeneration. *Trends in cell biology*. 2020. Vol. 30. Issue 4. P. 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.007>
- [6] Gilgenkrantz H., Collin de l'Hortet A. Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *The American journal of pathology*. 2018. Vol. 188. Issue 6. P. 1316-1327. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.03.008>
- [7] Campollo O. Alcohol and the Liver: The Return of the Prodigal Son. *Annals of hepatology*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 6-10. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7854>
- [8] Hosseini N., Shor J., Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol and alcoholism*. 2019. Vol. 54. Issue 4. P. 408-416. <https://doi.org/10.1093/alcalc/azg036>
- [9] IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease / H. Y. Ma et al. *Journal of hepatology*. 2020. Vol. 72. Issue 5. P. 946-959. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.016>
- [10] Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis / A. K. Singal, A. Louvet, V. H. Shah, P. S. Kamath. *Journal of hepatology*. 2018. Vol. 69. Issue 2. P. 534-543. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.001>
- [11] Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice / H. Yang et al. *Phytotherapy research: PTR*. 2019. Vol. 33. Issue 12. P. 3140-3152. <https://doi.org/10.1002/ptr.6486>
- [12] Effects of quercetin and arginine on the nephrotoxicity and lipid peroxidation induced by gold nanoparticles in vivo / M. Abdelhalim, H. A. Qaid, Y. Al-Mohy, M. S. Al-Ayed. *International journal of nanomedicine*. 2018. Vol. 13. P. 7765-7770. <https://doi.org/10.2147/IJN.S183281>
- [13] Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort / T. G. Simon et al. *Gut*. 2021. Vol. 70. Issue 7. P. 1375-1382. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>
- [14] Aldehyde Dehydrogenase, Liver Disease and Cancer / W. Wang, C. Wang, H. Xu, Y. Gao. *International journal of biological sciences*. 2020. Vol. 16. Issue 6. P. 921-934. <https://doi.org/10.7150/ijbs.42300>
- [15] Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice / J. Xu et al. *Theranostics*. 2020. Vol. 10. Issue 26. P. 12204-12222. <https://doi.org/10.7150/thno.47683>
- [16] Adamek A., Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19. Issue 5. P. 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
- [17] Reduced Serum IGF-1 Associated With Hepatic Osteodystrophy Is a Main Determinant of Low Cortical but Not Trabecular Bone Mass / Z. Liu et al. *Journal of bone and mineral research*. 2018. Vol. 33. Issue 1. P. 123-136. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3290>

- [18] Concentration of IGF-1 and TGF- β in the blood plasma of rats with chronic toxic hepatitis and its correction with lisinopril / N. A. Rykalo, S. A. Semenchuk, A. O. Ivanytsya, O. Y. Mikhalivna. *Азербайджанский медицинский журнал*. 2020. No. 5. P. 89-95.
- [19] Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *The Journal of experimental medicine*. 2020. Vol. 217. Issue 3. P. e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [20] TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019 / B. Dewidar, C. Meyer, S. Dooley, A. N. Meindl-Beinker. *Cells*. 2019. Vol. 8. Issue 11. P. 1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>
- [21] Півторак В. І., Булько М. П., Костюк Г. Я. Особливості клітинного циклу клітин печінки після резекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 4. С. 287-290. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-287-290>
- [22] Alcohol exposure alters cell cycle and apoptotic events during early neurulation / B. Anthony et al. *Alcohol and alcoholism*. 2008. Vol. 43. Issue 3. P. 261-273. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm166>
- [23] Biological and Pharmacological Characterization of Ascorbic Acid and Nicotinamide Chitosan Nanoparticles against Insulin-Resistance-Induced Cognitive Defects: A Comparative Study / H. Abd-Allah et al. *ACS omega*. 2021. Vol. 6. Issue 5. P. 3587-3601. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c05096>
- [24] Complement C3 activation regulates the production of tRNA-derived fragments Gly-tRFs and promotes alcohol-induced liver injury and steatosis / F. Zhong et al. *Cell research*. 2019. Vol. 29. Issue 7. P. 548-561. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0175-2>
- [25] Nakonechna O. A., Babijchuk L. A., Bezrodna A. I. Disturbance of the transmembrane phosphatidylserine asymmetry in hepatocytes as an apoptosis marker under the action of xenobiotics on rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2018. Vol. 90, N 6. P. 82-88. <https://doi.org/10.15407/ubj90.06.082>

References

- [1] Carpenter, R. W., Treloar Padovano, H., Emery, N. N., & Miranda, R., Jr (2019). Rate of alcohol consumption in the daily life of adolescents and emerging adults. *Psychopharmacology*, 236(11), 3111-3124. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05262-8>
- [2] Xi, B., Veeranki, S. P., Zhao, M., Ma, C., Yan, Y., & Mi, J. (2017). Relationship of Alcohol Consumption to All-Cause, Cardiovascular, and Cancer-Related Mortality in U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(8), 913-922. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.054>
- [3] Crabb, D. W., Im, G. Y., Szabo, G., Mellinger, J. L., & Lucey, M. R. (2020). Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 71(1), 306-333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>
- [4] Mustafina, H. M., Starchenko, I. I., Koka, V. M., & Lukachina, Ye. I. (2020). Modern views on the functional morphology and reparative properties of the liver. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. Vypusk 2 (156) (in Ukrainian) <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-43-48>
- [5] Li, W., Li, L., & Hui, L. (2020). Cell Plasticity in Liver Regeneration. *Trends in cell biology*, 30(4), 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.007>
- [6] Gilgenkrantz, H., & Collin de l'Hortet, A. (2018). Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *The American journal of pathology*, 188(6), 1316-1327. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.03.008>
- [7] Campollo, O. (2019). Alcohol and the Liver: The Return of the Prodigal Son. *Annals of hepatology*, 18(1), 6-10. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7854>
- [8] Hosseini, N., Shor, J., & Szabo, G. (2019). Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol and alcoholism*, 54(4), 408-416. <https://doi.org/10.1093/alcalc/azg036>
- [9] Ma, H. Y., Yamamoto, G., Xu, J., Liu, X., Karin, D., Kim, J. Y., Alexandrov, L. B., Koyama, Y., Nishio, T., Benner, C., Heinz, S., Rosenthal, S. B., Liang, S., Sun, M., Karin, G., Zhao, P., Brodt, P., McKillop, I. H., Quehenberger, O., Dennis, E., ... Kisseleva, T. (2020). IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 72(5), 946-959. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.016>
- [10] Singal, A. K., Louvet, A., Shah, V. H., & Kamath, P. S. (2018). Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis. *Journal of hepatology*, 69(2), 534-543. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.001>
- [11] Yang, H., Yang, T., Heng, C., Zhou, Y., Jiang, Z., Qian, X., Du, L., Mao, S., Yin, X., & Lu, Q. (2019). Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice. *Phytotherapy research: PTR*, 33(12), 3140-3152. <https://doi.org/10.1002/ptr.6486>
- [12] Abdelhalim, M., Qaid, H. A., Al-Mohy, Y., & Al-Ayed, M. S. (2018). Effects of quercetin and arginine on the nephrotoxicity and lipid peroxidation induced by gold nanoparticles in vivo. *International journal of nanomedicine*, 13, 7765-7770. <https://doi.org/10.2147/IJN.S183281>

- [13] Simon, T. G., Roelstraete, B., Khalili, H., Hagström, H., & Ludvigsson, J. F. (2021). Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*, 70(7), 1375-1382. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>
- [14] Wang, W., Wang, C., Xu, H., & Gao, Y. (2020). Aldehyde Dehydrogenase, Liver Disease and Cancer. *International journal of biological sciences*, 16(6), 921-934. <https://doi.org/10.7150/ijbs.42300>
- [15] Xu, J., Wang, X., Chen, J., Chen, S., Li, Z., Liu, H., Bai, Y., & Zhi, F. (2020). Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice. *Theranostics*, 10(26), 12204-12222. <https://doi.org/10.7150/thno.47683>
- [16] Adamek, A., & Kasprzak, A. (2018). Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(5), 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
- [17] Liu, Z., Han, T., Werner, H., Rosen, C. J., Schaffler, M. B., & Yakar, S. (2018). Reduced serum IGF-1 associated with hepatic osteodystrophy is a main determinant of low cortical but not trabecular bone mass. *Journal of bone and mineral research*, 33(1), 123-136. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3290>
- [18] Rykalo, N. A., Semenchuk, S. A., Ivanytsia, A. O., & Mikhailivna, O. Y. (2020). Concentration of IGF-1 and TGF- β in the blood plasma of rats with chronic toxic hepatitis and its correction with lisinopril. *Azerbaijanskiy meditsinskiy zhurnal*, (5), 89-95. <https://doi.org/10.34921/amj.2020.4.013>
- [19] Frangogiannis N. (2020). Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *The Journal of experimental medicine*, 217(3), e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [20] Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S., & Meindl-Beinker, A. N. (2019). TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*, 8(11), 1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>
- [21] Pivtorak, V. I., Bulko, M. P., & Kostyuk, G. Ya. (2018). Osoblyvosti klitynnoho tsyklu klityn pechynki pislia rezektsii [Features of the cell cycle of liver cells after partial hepatectomy]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (4), 287-290. [in Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-287-290>
- [22] Anthony, B., Zhou, F. C., Ogawa, T., Goodlett, C. R., & Ruiz, J. (2008). Alcohol exposure alters cell cycle and apoptotic events during early neurulation. *Alcohol and alcoholism*, 43(3), 261-273. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm166>
- [23] Abd-Allah, H., Nasr, M., Ahmed-Farid, O., El-Marasy, S. A., Ba-keer, R. M., & Ahmed, R. F. (2021). Biological and Pharmacological Characterization of Ascorbic Acid and Nicotinamide Chitosan Nanoparticles against Insulin-Resistance-Induced Cognitive Defects: A Comparative Study. *ACS omega*, 6(5), 3587-3601. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c05096>
- [24] Zhong, F., Hu, Z., Jiang, K., Lei, B., Wu, Z., Yuan, G., Luo, H., Dong, C., Tang, B., Zheng, C., Yang, S., Zeng, Y., Guo, Z., Yu, S., Su, H., Zhang, G., Qiu, X., Tomlinson, S., & He, S. (2019). Complement C3 activation regulates the production of tRNA-derived fragments Gly-tRFs and promotes alcohol-induced liver injury and steatosis. *Cell research*, 29(7), 548-561. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0175-2>
- [25] Nakonechna, O. A., Babichuk, L. A., & Bezrodna, A. I. (2018). Disturbance of the transmembrane phosphatidylserine asymmetry in hepatocytes as an apoptosis marker under the action of xenobiotics on rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 90(6), 82-88. <https://doi.org/10.15407/ubj90.06.082>

Результати ендоскопічного та хірургічного методів гемостазу в осіб похилого та старечого віку з гострими шлунково-кишковими кровотечами виразкової етіології

С. М. Завгородній¹, О. В. Капшитар², О. І. Котенко³,
О. О. Капшитар⁴, М. Б. Данилюк⁵

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:

виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, ендоскопічний гемостаз, діатермокоагуляція, хірургічний гемостаз.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 402-407

*E-mail:
alexkotenko199422@
gmail.com

Мета роботи – визначити частоту гострих шлунково-кишкових кровотеч виразкової етіології та проаналізувати результати ендоскопічного та хірургічного методів гемостазу в пацієнтів похилого та старечого віку.

Матеріали та методи. За період 2019–2020 рр. пролікували 463 пацієнтів із гострою шлунково-кишковою кровотечею (ГШКК) виразкової етіології, з-поміж них 323 (69,8 %) особи були старші за 60 років. Активність кровотечі визначали за J. A. N. Forrest (2006). Локальний гемостаз здійснили 68 (21,1 %) пацієнтам віком понад 60 років.

Результати. У групу А (n = 32; 47,1 %) включили хворих, яким виконали ендоскопічний гемостаз діатермокоагуляцією та досягли локального гемостазу. Показання – активність кровотечі F1a у 4 (12,5 %) пацієнтів, F1b – у 14 (43,8 %), F1a – в 1 (3,1 %), F1b – у 6 (18,8 %), F1c – у 7 (21,9 %). Стійкий гемостаз настав у 24 (75 %) хворих, їх виписали. Рецидив профузної ГШКК у термін від 2 до 6 діб діагностували у 8 (25 %) пацієнтів. Причини рецидиву кровотечі: гігантські виразки на задній стінці цибулини дванадцятипалої кишки, на малій кривизні та в кардіальному відділі шлунка, активна кровотеча на час гемостазу, догоспітальне приймання антикоагулянтів, декомпенсована супутня патологія. Екстрену лапаротомію з варіантами хірургічного гемостазу виконали 6 (75 %) хворим. Після операції померли 5 (83,3 %) пацієнтів (геморагічний шок – 2 особи, поліорганна недостатність – 2 випадки, тромбоемболія легеневої артерії – 1 хворий). Повторний ендоскопічний гемостаз здійснили 2 (25 %) пацієнтам із летальним наслідком. У групу В (n = 36; 52,9 %) включили пацієнтів зі стигматами F1a, яким не вдалося здійснити ендоскопічний гемостаз; їм виконали хірургічний гемостаз. Померли 16 (44,4 %) хворих (геморагічний шок – 8 випадків, поліорганна недостатність – 5, поліморбідний стан – 2, тромбоемболія легеневої артерії – 1 пацієнт).

Висновки. Серед пацієнтів із ГШКК виразкової етіології особи віком понад 60 років становили 69,8 %. Серед цих пацієнтів локальний гемостаз здійснили 21,1 %, хірургічний гемостаз переважував над ендоскопічним – 52,9 % і 47,1 % відповідно. Варіанти хірургічного гемостазу травматичні, надійніші, але спричинили високу летальність – 44,4 %. Ендоскопічний гемостаз малотравматичний, стійкий у 75 % хворих, але нестійкий через рецидив профузної кровотечі (у 25 % випадків) із наступним хірургічним гемостазом, що призвів до високої летальності (83,3 %).

Key words:

gastric ulcer, duodenal ulcer, endoscopic hemostasis, diathermo-coagulation, surgical hemostasis.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (4), 402-407

The results of endoscopic and surgical methods of hemostasis in persons of elderly and senile age with acute gastrointestinal bleeding caused by an ulcer

S. M. Zavorodnii, O. V. Kapshytar, O. I. Kotenko, O. O. Kapshytar, M. B. Danyliuk

The aim of the study. To define the number of acute gastrointestinal bleeding cases due to ulcer and to analyze the results of endoscopic and surgical methods of hemostasis in elderly and senile patients.

Materials and methods. In total, 463 patients with acute gastrointestinal bleeding (AGIB) due to ulcer were treated between 2019 and 2020. There were 323 persons over 60 years of age (69.8 %). A risk for bleeding was identify according to the Forrest Classification (2006). Local hemostasis was performed in 68 (21.1 %) patients over 60 years of age.

Results. Group A (n = 32; 47.1 %) was represented by patients who underwent endoscopic hemostasis by diathermocoagulation, and local hemostasis was achieved. The indication was the bleeding activity: F1a in 4 (12.5 %) patients, F1b – in 14 (43.8 %), F1a – in 1 (3.1 %), F1b – in 6 (18.8 %) and F1c – in 7 (21.9 %). Successful hemostasis was achieved in 24 (75 %) patients, and they were discharged. Recurrent massive AGIB was observed in 8 (25 %) patients for 2–6 days. We have identified the causes of recurrent bleeding: giant ulcers on the posterior wall of the duodenal bulb, lesser curvature and gastric cardia, active bleeding at the time of hemostasis, prehospital anticoagulants, decompensated concomitant pathology. Emergency laparotomy with variants of surgical hemostasis was performed in 6 (75 %) patients. After the operation, 5 (83.3 %) patients died (hemorrhagic shock – 2, multiple organ failure – 2, pulmonary embolism – 1). Repeated endoscopic hemostasis was performed for 2 (25 %) patients with a fatal outcome in both cases. Group B (n = 36; 52.9 %) was represented by patients with F1a stigma who failed to perform endoscopic hemostasis and underwent surgical hemostasis. 16 (44.4 %) patients died (hemorrhagic shock – 8, multiple organ failure – 5, polymorbid state – 2, pulmonary embolism – 1).

Conclusions. Among patients with AGIB due to ulcer, persons over 60 years old accounted for 69.8 %, among whom local hemostasis was performed in 21.1 % with the prevalence of surgical hemostasis over endoscopic one, 52.9 % and 47.1 %, respectively. Surgical hemostasis options were traumatic, more reliable, but resulted in a high mortality rate – 44.4 %. Endoscopic hemostasis was low-traumatic, successful in 75 % of patients, non-effective in the form of massive rebleeding episodes – in 25 %, followed by surgical hemostasis, that led to the high mortality rate – 83.3 %.

Статистичні дані про частоту гострих шлунково-кишкових кровотеч (ГШКК) виразкової етіології в різних країнах суперечливі [2,11,14]. Так, у США захворюваність на виразки, що ускладнені ГШКК, становить від 48 до 160 випадків на 100 000 населення на рік, а в країнах Європи на 100 000 населення припадає 48–150 пацієнтів із цією патологією [11,14]. Незважаючи на впровадження нових технологій у практику абдомінальної хірургії та ендоскопії, летальність від ГШКК виразкової етіології, за даними фахової літератури, залишається високою та становить 14–30 % [2,8,9,11,15].

В Україні за 2019 рік захворюваність на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки на 100 000 населення становила 138,53 випадку [4]. За останні 5 років питома вага ГШКК як ускладнення виразкової хвороби збільшилася на 14 % [3,4]. Загальна летальність за цією нозологією становить 5–15 % [7,11,15]. Особливою є група осіб віком понад 60 років, у котрих є тенденція до збільшення ГШКК виразкової етіології – 70–80 % [4], а сумарна летальність істотно вища – 37–40 % [3,4,15]. У післяопераційному періоді, при рецидивах кровотечі летальність ще вища – 55–80 % [8,9,13].

Згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим із ГШКК виразкової етіології, під час надходження в клініку в приймально-діагностичному відділенні або в операційній виконують фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) для встановлення правильного діагнозу, оцінювання прогнозу, вибору лікувальної тактики, здійснення гемостазу [1]. Ендоскопічний гемостаз є пріоритетним [8,9,11,15]. За даними сучасних досліджень, є низка і позитивних, і негативних рис ендоскопічного гемостазу [8–10,12].

Лігування та кліпування як методи ендоскопічного гемостазу не набули широкого застосування в клінічній практиці, оскільки хоч і є високотехнологічними, але разом із тим дорогими, а для їх застосування необхідна висока кваліфікація ендоскопіста [7,10]. Електрохірургічні й термічні методи у деяких хворих призводять до перфорації стінки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), однак нині їх доволі широко використовують [7,8,10]. Знижений ризик перфорації має аргоноплазмова коагуляція внаслідок неглибокого впливу на тканини, але, на жаль, часто не вдається досягти адекватного гемостазу через поверхневу дію цієї коагуляції [5,8,10]. Методи ендоскопічного гемостазу дають змогу вірогідно знизити рівень відкритих оперативних втручань на 72 % і наступну летальність [13]. Хірургічний гемостаз коректний, але в цьому разі збільшується тривалість перебування хворого в лікувальному закладі, підвищується кількість післяопераційних ускладнень, зростає летальність – від 58 % до 80 % [9,13].

Мета роботи

Визначити частоту гострих шлунково-кишкових кровотеч виразкової етіології та проаналізувати результати ендоскопічного та хірургічного методів гемостазу в пацієнтів похилого та старечого віку.

Матеріали і методи дослідження

У хірургічному відділенні з Центром шлунково-кишкових кровотеч КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої

медичної допомоги» Запорізької міської ради, що є базою кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медичного університету, у 2019–2020 рр. пролікували 463 хворих із ГШКК виразкової етіології (у структурі всіх 655 пацієнтів із ГШКК це становило 70,7 % випадків).

З-поміж цих 463 хворих із ГШКК виразкової етіології прооперували 101 (21,8 %) пацієнта. Серед обстежених 323 (69,8 %) особи були віком понад 60 років; переважали чоловіки – 168 (52,1 %), жінок – 155 (47,9 %). Градація за віком: похилого віку (60–74 роки) – 168 (52,0 %) пацієнтів, старечого (74–90 років) – 144 (44,6 %), довгожителі (91 рік і більше) – 11 (3,4 %) осіб. Усі пацієнти мали супутні захворювання, найчастіше діагностували гіпертонічну хворобу, цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легень, сечокам'яну хворобу, пієлонефрит, а також їхні ускладнення. Кількість супутніх захворювань в одного хворого збільшувалася в кожній наступній віковій групі.

Усі пацієнти доставлені в клініку каретами швидкої медичної допомоги. У стані гіповолемічного шоку перебували 95 (29,4 %) хворих. Тривалий виразковий анамнез із загостреннями патологічного процесу діагностовано у 124 (38,4 %) осіб; у 199 (61,6 %) пацієнтів вперше виявлено «німу виразку», з-поміж них клінічні ознаки хронічного гастриту встановили у 87 (43,7 %) випадках. На диспансерному спостереженні в сімейного лікаря перебували 43 (13,3 %) хворих на виразкову хворобу та хронічний гастрит. Раніше (у термін від 8 до 20 років) у зв'язку з наявністю виразкової хвороби шлунка та ДПК прооперовані 16 (5 %) пацієнтів.

З-поміж обстежених хворих 169 (52,3 %) – курці. Відомо, що куріння посилює перебіг виразкової хвороби, обтяжує патофізіологічні механізми утворення виразок, спричиняє їхній агресивний перебіг, а також завжди призводить до ускладнень ГШКК.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою Statistica for Windows 13 (StatSoft inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати

У приймально-діагностичному відділенні всім хворим здійснили клінічне обстеження.

Виразкову хворобу шлунка діагностували у 156 (48,3 %) пацієнтів, ДПК – у 154 (47,7 %), поєднаний перебіг патологій – у 13 (4,0 %). Хворі, які перебували в критичному стані, з активною кровотечею та нестабільною гемодинамікою ($n = 67$, 20,7 %), екстрено доставлені в операційну в супроводі анестезіолога, який продовжував реанімаційно-анестезіологічні заходи. Там застосували додаткові методи обстеження (лабораторно-біохімічні, ультразвукове дослідження, рентгеноскопія органів грудної та черевної порожнин, ФЕГДС), здійснили оцінювання результатів. Основний метод – ФЕГДС, завдяки якій верифікували діагноз виразкової хвороби, визначили локалізацію хронічної виразки та її характеристики, наявність або відсутність активної кровотечі, оцінили стан гемостазу, прогноз рецидиву кровотечі за класифікацією активності кровотечі J. A. H. Forest (2006) для своєчасної діагностики та визначення лікувальної тактики. Дослідження здійснили

Таблиця 1. Ефективність ендоскопічного гемостазу діатермокоагуляцією в пацієнтів із ГШКК виразкової етіології

Ендоскопічний гемостаз	Кількість хворих	
	абс.	%
Первинний ендоскопічний гемостаз	32	100,0
Стійкий	24	75
Нестійкий – рецидив кровотечі:	8	25
Екстрена операція	6 ⁵	75
Повторний ендоскопічний гемостаз	2 ²	25

Число в степені – кількість пацієнтів, які померли.

Таблиця 2. Ефективність хірургічного гемостазу в пацієнтів із ГШКК виразкової етіології

Обсяг операції	Кількість хворих	
	абс.	%
Резекція 2/3 шлунка за Більротом II – Бальфуrom	22 ¹¹	61,1
Висічення виразки з пілоропластикою за Джаддом–Хорслі	12 ⁴	33,3
Гастректомія	1 ¹	2,8
Прошивання судини, що кровоточить, екстратериторизація виразки з сегментарною дуоденопластикою	1	2,8
Загалом	36 ¹⁶	100,0

Число в степені – кількість пацієнтів, які померли.

апаратом Olympus GIF-20 (Японія). Пацієнтів зі стабільною, контрольованою гемодинамікою (n = 256, 79,3 %) обстежили в приймально-діагностичному відділенні; основний метод діагностики та ухвалення тактичних рішень – також ФЕГДС.

Активність кровотечі за J. A. H. Forest (2006) в 323 обстежених віком понад 60 років: FI (кровотеча, що триває) – 31 (9,6 %) особа, FIa (струменева кровотеча) – 11 (3,4 %), FIb (підтікання крові) – 20 (6,2 %); FII (зупинена кровотеча) – 247 (76,5 %) пацієнтів, FIIa (тромбована судина) – 3 (0,9 %), FIIb (фіксований згусток крові у виразковій ніші) – 46 (14,2 %), FIIc (дрібні тромбовані судини дна та стінок виразки) – 198 (61,3 %); FIII (немає ознак кровотечі за наявності виразкового дефекту під фібрином) – 45 (13,9 %) випадків.

Для досягнення поставленої мети обрали 68 (21,1 %) хворих, яким здійснили локальний гемостаз. Залежно від використаних методів локального гемостазу (ендоскопічний гемостаз, хірургічний гемостаз лапаротомним оперативним доступом) цих пацієнтів поділили на 2 групи.

Група А (n = 32; 47,1 %) – пацієнти, яким виконали ендоскопічний гемостаз діатермокоагуляцією, оцінили його ефективність. Показання до застосування цієї технології – активність кровотечі FIa у 4 (12,5 %) пацієнтів, FIb у 14 (43,8 %), FIIa у 1 (3,1 %), FIIb у 6 (18,8 %), FIIc у 7 (21,9 %) осіб. Після діатермокоагуляції в усіх хворих настав локальний гемостаз. Результати стійкості локального гемостазу в ранньому післяопераційному періоді наведені в *таблиці 1*.

Стійкий гемостаз настав у 24 (75 %) хворих; це дало змогу поряд із багатокомпонентною інтенсивною консервативною терапією шляхом впливу на основні патогенетичні механізми уникнути рецидиву кровотечі. Ці пацієнти виписані для закінчення лікування під наглядом сімейного лікаря, рекомендована планова операція.

Рецидив профузної ГШКК виявили у 8 (25 %) пацієнтів у термін від 2 до 6 діб після ендоскопічного гемо-

стазу. Симптоми рецидиву – колаптоїдний стан, блювота кров'ю, мелена, лабораторні ознаки кровотечі (зниження показників еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, об'єму циркулюючої крові). Фактори рецидиву кровотечі – гігантська виразка розміром понад 2 см на задній стінці цибулини ДПК, на малій кривизні та в кардіальному відділі шлунка, активна кровотеча на час ендоскопічного гемостазу, догоспітальне приймання антикоагулянтів у зв'язку з тромбофлебітом, наявність декомпенсованої супутньої патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, COVID-19).

Екстрену лапаротомію виконали 6 (75 %) хворим: резекція 2/3 шлунка за Більротом II – Бальфуrom – 2 (33,3 %) пацієнтам, висічення виразки з пілоропластикою за Джаддом–Хорслі – 2 (33,3 %), гастректомію – 1 (16,7 %), прошивання судини з екстратериторизацією виразки та дуоденопластикою – 1 (16,7 %). Всі операції завершені встановленням назоеюнального зонда для харчування, дренажування черевної порожнини. Після операції померли 5 (83,3 %) пацієнтів, причини летальних наслідків – поліорганна недостатність (2 (40 %) випадки), геморагічний шок 3 ступеня (2 (40 %) хворих), тромбоемболія легеневої артерії (1 (20 %) особа). Оуджав 1 (16,7 %) пацієнт.

Повторний ендоскопічний гемостаз здійснили 2 (25 %) пацієнтам за такими показаннями: вік 91 рік і наявність тяжкої супутньої серцево-судинної патології (1 хворий), відмова від оперативного втручання (1 випадок); обидва пацієнти померли.

Отже, з усіх пацієнтів, яким виконали ендоскопічний гемостаз методом діатермокоагуляції, померли 7 (21,9 %).

Група В (n = 36; 52,9 %) – пацієнти, яким наприкінці діагностичного етапу для хірургічного гемостазу виконали екстрену операцію лапаротомним оперативним доступом. Показання – рецидивна профузна кровотеча, неможливість евакуації крові з шлунка через високий темп артеріальної кровотечі, візуалізації виразкового дефекту зі спробою ендоскопічного гемостазу, зниження показників гемодинаміки, що відповідало стигматі F1a. Характер та обсяг оперативних втручань визначали за п'ятьма головними критеріями:

- характер патологічного процесу, що спричиняє кровотечу (локалізація, розмір, інтенсивність кровотечі);
- стан хворого (компенсований, декомпенсований);
- тяжкість супутньої патології та ступінь її компенсації;
- кваліфікація хірургічної та анестезіологічної бригади;
- матеріальне забезпечення оперативного втручання.

Варіанти хірургічного гемостазу лапаротомним оперативним доступом наведені в *таблиці 2*. За даними, що наведені, більшості пацієнтам виконали радикальну операцію в обсязі резекції 2/3 шлунка за Більротом II – Бальфуrom. Показання до неї – великі та гігантські кальозні виразки, істотні локальні зміни в зоні хронічної виразки (пенетрація в голівку підшлункової залози, гепатодуоденальну зв'язку, печінку, жовчний міхур, рубцеві деформації, субкомпенсований стеноз, великий періульцерогенний інфільтрат). Незважаючи на пріоритет виконання менш травматичних органозберігальних операцій,

їм належить лише друге місце, оскільки технічно було неможливо їх здійснити за наявності названих локальних змін. У зв'язку з множинною локалізацією хронічних виразок шлунка в 1 хворого здійснили гастректомію. Завершальний етап операції – встановлення назоєюнального зонда для харчування, дренажу черевної порожнини. В післяопераційному періоді померли 16 (44,4 %) пацієнтів, причини смерті – геморагічний шок 3 ступеня (n = 8), поліорганна недостатність (n = 5), поліморбідний стан (n = 2), тромбоемболія легеневої артерії (n = 1). Залежно від обсягу хірургічного втручання після резекції шлунка за Більротом II – Бальфуrom померли 11 (68,7 %) пацієнтів, після висічення виразки з пілопластиком за Джаддом–Хорслі – 4 (25,0 %), резекції шлунка – 1 (6,3 %) особа.

Обговорення

Питома вага хворих із ГШКК виразкової етіології віком понад 60 років збільшується; це відповідає даним інших авторів [4, 10, 16]. Ефективність ендоскопічного гемостазу із застосуванням новітніх технологій (аргоноплазмової коагуляції, гідродіатермокоагуляції, лазерної фотокоагуляції) у провідних клініках досягає 96–100 % [5, 7, 8, 12]. Ефективність ін'єкційного гемостазу становила 52,0 %, аргоноплазмової коагуляції – 83,3 %, радіохвильового методу – 78,0 % [3, 5, 7, 8, 12]. У нашому дослідженні отримали нижчі показники ефективності ендоскопічного гемостазу – 75 %, що пов'язано з використанням діатермокоагуляції. У фаховій літературі описано ускладнення після діатермокоагуляції – перфорацію стінки шлунка та ДПК [7, 8, 10]. Нам вдалося запобігти виникненню цього ускладнення.

Ефективний ендоскопічний гемостаз дав змогу скоротити кількість небезпечних невідкладних операцій і поліпшити результати лікування. Про це свідчать результати досліджень інших авторів [3, 5, 7, 8, 12].

Частка рецидивів ГШКК після ендоскопічного гемостазу в терміни від 3 годин до 5 діб, за останніми даними, становить 5–35 % [7, 8, 10, 12]. За результатами цього дослідження, рецидив ГШКК у 25 % пацієнтів настав протягом 2–6 діб, його виявляли як профузну кровотечу з різким зниженням гемоконцентраційних показників.

Встановили чинники, що призвели до рецидивної профузної ГШКК; результати збігаються з даними інших авторів [6]. Неприятливий або ризикований прогноз рецидиву профузної ГШКК дає підстави до виконання малотравматичних органозберігальних операцій, що сприяють отриманню кращих результатів [7, 8, 13]. Дотримуючись цієї концепції, висічення виразки або екстратериторизація з пілопластиком або дуоденопластиком в разі її локалізації на передній або задній стінці дванадцятипалої кишки здійснили у 50 % хворих. Однак істотні локальні зміни (ширина й глибина кальозної виразки, локалізація, пенетрація, нерідко в кілька органів, тяжкий і об'ємний рубцевий процес, субкомпенсований стеноз, періульцеровгенний інфільтрат) спричинили необхідність здійснити 33,3 % пацієнтів агресивніше й більш травматичне хірургічне втручання для досягнення гемостазу – резекцію 2/3 шлунка за Більротом II – Бальфуrom чи навіть гастректомію в разі поєднання кількох виразок шлунка та дванадцятипалої

кишки. Післяопераційна летальність виявилася високою – 85 %. За даними фахової літератури, летальні випадки становлять 35–75 % [2, 9, 11, 13].

Порівнюючи загальну летальність при ендоскопічному гемостазі та загальну летальність в невідкладно оперованих пацієнтів на висоті ГШКК без застосування ендоскопічного гемостазу, виявили, що вона вдвічі нижча – 21,9 % проти 44,4 % відповідно.

Висновки

1. Серед пацієнтів із ГШКК виразкової етіології особи віком понад 60 років становили 69,8 %. Серед цих пацієнтів локальний гемостаз здійснили 21,1 %, хірургічний гемостаз превалював над ендоскопічним – 52,9 % і 47,1 % відповідно.

2. Варіанти хірургічного гемостазу травматичні, надійніші, але спричинили високу летальність – 44,4 %.

3. Ендоскопічний гемостаз малотравматичний, стійкий у 75 % хворих, але нестійкий через рецидив профузної кровотечі (у 25 % випадків) із наступним хірургічним гемостазом, що призвів до високої летальності (83,3 %).

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні нових, ефективніших методів ендоскопічного гемостазу, ефективнішого прогнозування рецидиву профузної кровотечі для зміни хірургічної тактики у хворих похилого та старечого віку з гострою шлунково-кишковою кровотечею виразкової етіології FI і FII груп з особливо високим ризиком рецидиву кровотечі після ендоскопічного гемостазу на активну хірургічну тактику після короткочасної всебічної підготовки – здійснення хірургічного гемостазу. Це дасть змогу поліпшити результати лікування.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Поліпшення лікування в осіб похилого і старечого віку», № держреєстрації 0117U006955.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 21.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2022

Відомості про авторів:

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3082-3406](https://orcid.org/0000-0003-3082-3406)

Капшитар О. В., д-р мед. наук, професор каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6995-8135](https://orcid.org/0000-0001-6995-8135)

Котенко О. І., очний аспірант каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0253-5610](https://orcid.org/0000-0002-0253-5610)

Капшитар О. О., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4159-3925](https://orcid.org/0000-0003-4159-3925)

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-4515-7522](https://orcid.org/0000-0003-4515-7522)

Information about authors:

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kapshtar O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kotenko O. I., MD, Postgraduate Student of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kapshtar O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Тутченко М. І., Слонетський Б. І., Рошин Г. Г. Діагностика та лікування неварикозних кровотеч з верхніх відділів травного каналу. *Хірургія України*. 2016. № 4. С. 117-120.
- [2] Бойко В. В., Криворотко І. В., Грома В. Г. Результаты и проблемные вопросы лечения острых язвенных желудочно-кишечных кровотечений за последние 15 лет. *Харківська хірургічна школа*. 2016. Т. 77, № 2. С. 141-145.
- [3] Бубняк М. Р. Ендоскопічна діагностика, лікування і профілактика гострих гастродуоденальних кровотеч : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03. Львів : Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 2019. 179 с.
- [4] Державний заклад «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». URL : <http://medstat.gov.ua/>
- [5] Досвід малоінвазивних – ендоскопічних методів зупинки кровотечі у верхніх відділах травної системи / Н. Була, Ю. Шаваров, Я. Савицький, М. Савицька. *Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки*. 2019. Т. 55, № 1. С. 98-110. <https://doi.org/10.25040/ntsh2019.01.15>
- [6] Дутка І. І., Гринчук Ф. Б. Аналіз факторів ризику розвитку рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т. 1, № 1, ч. 1. С. 31-34.
- [7] Експериментально клінічне обґрунтування лікування шлунково-кишкових кровотеч з використанням ендоскопічної високочастотної зварювальної біполярної електрокоагуляції / П. Д. Фомін та ін. *Хірургія України*. 2019. № 1. С. 44-49.
- [8] Ендоскопічний гемостаз при виразковій гастродуоденальній кровотечі з використанням високочастотної біологічного зварювального електролігування / Я. П. Фелештинський та ін. *Клінічна хірургія*. 2020. Т. 87, № 9-10. С. 14-17. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.9-10.14>
- [9] Ефективність ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із високим ризиком рецидиву гастродуоденальних кровотеч виразкового генезу / В. В. Петрушенко та ін. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2017. Т. 16, № 4. С. 82-85. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.4.2017.102>
- [10] Березницький, Я. С., Суліма, В. П., Ярошенко, К. О. Вибір методу ендоскопічного гемостазу при гострих шлунково-кишкових кровотечах. *Шпитальна хірургія*. 2016. № 2. С. 108-111.
- [11] Король Я. А. Гострі виразкові гастродуоденальні кровотечі: особливості лікувальної стратегії на сучасному етапі. *Art of medicine*. 2018. № 4. С. 106-108.
- [12] Алгоритм застосування ендоскопічних методик у діагностиці, лікуванні і профілактиці неварикозних гастродуоденальних кровотеч / Б. О. Матвійчук, М. Р. Бубняк, Я. А. Король, І. М. Тумак. *Art of medicine*. 2018. № 4. С. 118-120.
- [13] Оцінка ефективності ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із геморагічним шоком на тлі виразкових гастродуоденальних кровотеч / В. В. Петрушенко та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. № 1. С. 152-155.
- [14] Оцінка стану системи гемостазу у пацієнтів із шлунково-кишковою кровотечею / З. Я. Лавро та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. № 3. С. 138-143. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-138-143>
- [15] Роль коморбідної патології при виразкових гастродуоденальних кровотечах / О. В. Синяченко та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4. С. 107-112. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.94>
- [16] Трофімов М. В. Експериментально-клінічне обґрунтування вибору методу лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.03 / Нац. ін-т хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова. Київ, 2016. 379 с.

References

- [1] Tutchenko, M. I., Slonetsky, B. I., & Roshchin, G. G. (2016). Diahnostyka ta likuvannya nevarykoznykh krvotech z verkhnikh viddiliv travnoho kanalu [Diagnosis and treatment of non-varicose upper gastrointestinal bleeding]. *Khirurgiia Ukrainy*, (4), 117-120. [in Ukrainian].
- [2] Boyko, V. V., Krivorotko, I. V., & Groma, V. G. (2016). Rezul'taty i problemnye voprosy lecheniya ostryykh yzvennykh zheludochno-kishechnykh krvotechenii za poslednie 15 let [Results and problematic issues of the treatment of acute ulcerative gastrointestinal bleeding in the last 15 years]. *Kharkivska khirurgichna shkola*, 77(2), 141-145. [in Ukrainian].
- [3] Bubnyak, M. R. (2019). *Endovaskuliarna diahnostyka, likuvannya i profilaktyka hostrykh hastrroduodenalnykh krvotech* [Myroslav Bubnyak. Endovascular diagnostic, treatment and prevention of acute gastrointestinal bleedings]. Extended abstract of candidate's thesis. Lviv: Danylo Halatsky National Medical University. [in Ukrainian].
- [4] *Derzhavnyi zaklad "Tsentri medychnoi statystyky ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy"* [Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine]. (n.d.). <http://medstat.gov.ua/>
- [5] Bula, N., Shavarov, Y., Savyt'skyi, Y., & Savyt'ska, M. (2019). Dosvid maloinvazyvnykh – endoskopichnykh metodiv zupynky krvotechi u verkhnikh viddilakh travnoi systemy [The experience of minimally invasive – endoscopic methods used to stop bleeding in upper sections of the digestive system]. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*, 55(1), 98-110. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.25040/ntsh2019.01.15>
- [6] Dutka, I. I., & Grynchuk, F. V. (2017). Analiz faktoriv ryzyku rozvytku retsydyvu hastrroduodenalnoi krvotechi vyrazkovoho henezu [The analysis of the gastroduodenal ulcerous bleeding relapse emergence risk factors]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 21(1, Part1), 31-34. [in Ukrainian].
- [7] Fomin, P. D., Oparin, S. O., Dyadyk, O. O., Feleshtynsky, J. P., Sorokin, B. V., & Lutsenko, D. V. (2019). Eksperymentalno klinichne obgruntuvannya likuvannya shlunkovokyskovykh krvotech z vykorystanniam endoskopichnoi vysokochastotnoi zvariuvalnoi bipoliarnoi elektrokoahuliatcii [Experimental and clinical rationale for the gastrointestinal bleeding treatment with endoscopic high frequency welding bipolar electrocoagulation]. *Khirurgiia Ukrainy*, (1), 44-49. [in Ukrainian].
- [8] Feleshtynskyi, Y. P., Oparin, S. O., Sorokin, B. V., Boiarska, M. G., & Lutsenko, D. V. (2020). Endoskopichniy hemostaz pry vyrazkovoi hastrroduodenalnoi krvotechi z vykorystanniam vysokochastotnoho biolohichnoho zvariuvalnoho elektrolihuвання [Endoscopic hemostasis in the ulcer gastro-duodenal hemorrhage, using high-frequency biological welding electro-ligature]. *Klinichna khirurgiia*, 87(9-10), 14-17. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.9-10.14>
- [9] Petrusenko, V. V., Sobko, V. S., Hrebeniuk, D. I., Radoha, Ya. V., & Khytruk, S. V. (2017). Efektyvnist endoskopichnoho hemostazu u patsiiientiv iz vysokym ryzykom retsydyvu hastrroduodenalnykh krvotech vyrazkovoho henezu [The effectiveness of endoscopic hemostasis in patients with a high risk of recurrence of gastroduodenal bleeding of ulcerative origin]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia*, 16(4), 82-85. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.16.4.2017.102>
- [10] Bereznytskyi, Ya. S., Sulyma, V. P., & Yaroshenko, K. O. (2016). Vybir metodu endoskopichnoho hemostazu pry hostrykh shlunkovo-kyskovykh krvotechakh [Selection of the method of endoscopic hemostasis in acute gastrointestinal bleeding]. *Shpytalna khirurgiia*, (2), 108-111. [in Ukrainian].
- [11] Korol, Ya. A. (2018). Hostri vyrazkovi hastrroduodenalni krvotechi: osoblyvosti likuvainoi stratehii na suchasnomu etapi [Acute gastroduodenal bleeding ulcer: features of modern treatment strategy]. *Art of medicine*, (4), 106-108. [in Ukrainian].
- [12] Matviychuk, B. O., Bubnyak, M. R., Korol, J. A., & Tumak, I. M. (2018). Algoritm zastosuвання endovaskulyarnykh metodyk u diahnozytsii, likuvanni i profilaktytsii nevarykoznykh hastrroduodenalnykh krvotech [Use algorithm of endovascular interventions in diagnosis, treatment and prevention of nonvariceal gastrointestinal bleedings]. *Art of medicine*, (4), 118-120. [in Ukrainian].
- [13] Petrusenko, V., Biloshchyt'skiy, V., Koval, V., Radyoga, Y., Grebenyuk, D., & Sobko, V. (2017). Otsinka efektyvnosti endoskopichnoho hemostazu u patsiiientiv iz hemorahichnym shokom na tli vyrazkovykh hastrroduodenalnykh krvotech [Evaluation of endoscopic hemostasis efficiency in patients with hemorrhagic shock because of ulcer gastro-duodenal bleeding]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 21(1, Part1), 152-155. [in Ukrainian].

- [14] Lavro, Z. Y., Lebed, H. B., Yastremska, O. O., Maksymyuk, H. V., Demianchuk, N. R., & Porokhnavets, L. Ye. (2019). Otszinka stanu systemy hemostazu u patsientiv iz shlunkovo-kyshkovoiou krovotecheiu [Evaluation of the state of hemostasis in patients with gastrointestinal bleeding]. *Visnyk problem biologii i medytyny*, (3), 138-143. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-138-143>
- [15] Syniachenko, O. V., Gmoshinskiy, N. V., Ermolaeva, M. V., & Pylypenko, V. V. (2018). Rol komorbidnoi patolohii pry vyrzkovykh hastroduodenalnykh krovotechax [The role of comorbid pathology in ulcer gastroduodenal bleedings]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 22(4), 107-112. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.94>
- [16] Trofimov, M. V. (2016). *Eksperymentalno-klinichne obgruntuvannya vyboru metodu likuvannya khvorykh z vyrzkovymy krovotechamy z verkhnikh viddiliv shlunkovo-kyshkovoho traktu* [Experimental-clinical grounds for the treatment method choice of patients with ulcerous hemorrhage from upper parts of the digestive tract (Doctoral dissertation)]. National Institute of Surgery and Transplantology named after O. O. Shalimov NAMS of Ukraine, Kyiv. [in Ukrainian].

Порівняльний аналіз ефективності термічних методів лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок

О. Ю. Атаманюк *^{A,B,C,D,F}, В. Д. Скрипко ^{E,F}, В. М. Атаманюк ^{B,C,D}

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

варикозна хвороба, термічні методи лікування, радіочастотна абляція, ендovenозна лазерна коагуляція, якість життя.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 408-414

*E-mail: atamaniuk.oleg5@gmail.com

Мета роботи – проаналізувати ефективність і безпечність термічних методів (ендовенозної лазерної коагуляції та радіочастотної абляції) для лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок (ВХНК), а також їхній вплив на якість життя пацієнтів.

Матеріали та методи. Здійснили відкрите, проспективне дослідження порівняльної ефективності процедури ендovenозної лазерної коагуляції (124 хворих) та радіочастотної абляції (112 пацієнтів) для лікування ВХНК. Групи хворих порівнювали за віком, статтю, індексом маси тіла, клінічними проявами тяжкості венозної патології, оцінювали ризики потенційних ускладнень. Визначення критеріїв якості життя здійснили за допомогою опитувальника AVVQ.

Результати. Середня кількість циклів, проведених для виконання процедури радіочастотної абляції (РЧА), становила 13,8 (7; 14), енергія – 60,1 (8; 80) Дж/см для ендovenозної лазерної коагуляції (ЕВЛК). Середнє значення показника VAS протягом перших 14 днів після лікування у групі ЕВЛК становило 2,2 (sd 1,9), РЧА – 0,8 (sd 0,9), $p > 0,05$. Більшість пацієнтів, яким виконали ЕВЛК, отримували знеболювальні препарати – 82 (66,1 %); у групі РЧА – 48 (42,9 %) осіб, $p < 0,001$. Результати дуплексного моніторингу в перші 48 годин зафіксували 100 % оклюзію оброблених сегментів великої підшкірної вени в обох групах дослідження. Через 1 і 12 місяців – у 98,4 % та 96,0 % пацієнтів групи ЕВЛК, у 100,0 % та 98,2 % хворих після РЧА відповідно. Про одне чи більше небажаних явищ протягом перших 2 тижнів після лікування повідомляли 86 (69,4 %) пацієнтів із групи ЕВЛК та 52 (46,4 %) хворих із групи РЧА. Відмінності між групами ЕВЛК і РЧА статистично значущі ($p < 0,001$).

Значення показників VCSS та AVVQ вірогідно зменшилися через місяць після лікування, позитивну динаміку спостерігали до 12 місяців, але не виявили вірогідну різницю залежно від методу абляції ($p > 0,05$).

Висновки. Ендovenозна лазерна коагуляція та радіочастотна абляція – безпечні й ефективні термічні методи лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок, що сприяють статистично значущому поліпшенню якості життя пацієнтів. Радіочастотна абляція має переваги, спричинені меншим ризиком розвитку загальних ускладнень.

Key words:

varicose veins, thermal treatments, radiofrequency ablation, endovenous laser coagulation, quality of life.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 408-414

Comparative analysis of the effectiveness of thermal methods for the treatment of varicose veins of the lower extremities

O. Yu. Atamaniuk, V. D. Skrypko, V. M. Atamaniuk

The aim of the work is to analyze the effectiveness and safety of thermal methods (endovenous laser coagulation (EVLC) and radiofrequency ablation (RFA)) for the treatment of varicose veins of the lower extremities and the impact on the quality of patient life.

Materials and methods. An open, prospective study of the comparative efficacy of EVLC (124 patients) and RFA (112 patients) for the treatment of patients with varicose vein disease was conducted. Both groups were compared by age, sex, body mass index, clinical manifestations of the venous pathology severity and assessed the risk of potential complications. Determination of quality of life criteria was performed using the AVVQ questionnaire.

Results. The average number of cycles performed for the RFA procedure was 13.8 (7; 14), and the energy was 60.1 (8; 80) J/cm for EVLC. The average value of the VAS during the first 14 days after treatment in the EVLC group was 2.2 (sd 1.9), RFA – 0.8 (sd 0.9), $P > 0.05$. The majority of patients who underwent EVLC used painkillers – 82 (66.1 %), RFA – 48 (42.9 %), $P < 0.001$. The results of duplex monitoring in the first 48 hours recorded 100 % occlusion of the treated segments of the great saphenous vein in both study groups; after 1 and 12 months – in 98.4 % (96.0 %) of patients after EVLC and in 100.0 % (98.2 %) – after RFA, respectively. One or more adverse events during the first 2 weeks after treatment were reported by 86 patients (69.4 %) in EVLC group, 52 (46.4 %) – in RFA group. The differences between EVLC and RFA were statistically significant ($P < 0.001$).

VCSS and AVVQ values were significantly decreased one month after treatment, continuing the positive trend for up to 12 months. However, no significant difference between ablation methods was observed ($P > 0.05$).

Conclusions. Endovenous laser coagulation and radiofrequency ablation are safe and effective thermal treatments for varicose veins of the lower extremities, which lead to a statistically significant improvement in the quality of patient life. Radiofrequency ablation has the advantage of a lower risk of developing general complications.

Варикозна хвороба нижніх кінцівок (ВХНК) – одна з найпоширеніших клінічних проблем, від якої страждають мільйони людей у всьому світі. Суттєвий медичний і соціально-економічний вплив хронічних захворювань вен нижніх кінцівок зумовлений поширеністю хвороби

та матеріальними витратами, що становлять 1,0–2,5 % бюджету галузі охорони здоров'я розвинутих країн [1].

За ініціативи Міжнародного союзу флебології у 23 країнах здійснили масштабне міжнародне дослідження Vein Consult Program, учасниками якого стали 99 359

пацієнтів. У результаті ознаки хронічної венозної недостатності діагностували в 83,6 % пацієнтів, а їхня поширеність варіює в різних географічних регіонах. Так, в Азії серед пацієнтів, які з різних причин зверталися по медичну допомогу до сімейних лікарів, клінічні прояви хронічних захворювань вен виявили у 51,90 %, у Західній Європі – у 61,65 %, у Латинській Америці – у 68,11 %, у Східній Європі – у 70,18 % випадків [2].

Лікування ВХНК зосереджено на усуненні патологічного рефлюксу в уражених венах за допомогою традиційної хірургії, що передбачає перев'язування та видалення великої підшкірної вени з чи без множинних флєбектомій. Цей метод вважали «золотим стандартом» впродовж тривалого періоду. Однак нині усунення патологічного рефлюксу може відбуватися шляхом ендовенозної облітерації, яку досягають за допомогою малоінвазивних термічних і нетермічних методів [3–5]. Упровадження малоінвазивних і менш болючих методів лікування протягом останніх двох десятиліть збільшило загальну кількість виконаних процедур, помітно змінило їхній внесок у структуру втручань зі зменшенням кількості операцій і поширенням застосування названих менш інвазивних ендовенозних методів [6]. Оскільки нові методи та пристрої все ще впроваджуються в практику, знання чи рекомендації щодо того, які з них кращі, безпечніші й ефективніші порівняно з іншими, безперечно, важливі, особливо враховуючи, що світовий ринок лікування варикозного розширення вен у 2018 році оцінювали майже в 1,5 млрд доларів США [7].

Здійснили низку досліджень щодо ефективності ендовенозних методик, перевагу віддають термічним методам лікування ВХНК [3,8,9]. Проте жодна з рекомендацій не вказує, яку техніку слід застосовувати під час лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок.

Мета роботи

Проаналізувати ефективність і безпечність термічних методів (ендовенозної лазерної коагуляції та радіочастотної абляції) для лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок, а також їхній вплив на якість життя пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження

На клінічній базі кафедри хірургії післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету в 2018–2021 рр. здійснили відкрите, проспективне дослідження порівняльної ефективності процедури ендовенозної лазерної коагуляції (ЕВЛК) та радіочастотної абляції (РЧА) для лікування ВХНК. Усі пацієнти поінформовані про деталі дослідження, переваги та ризики кожної процедури та заповнили інформовану згоду для участі.

Критерії залучення – наявність клінічних проявів ВХНК С2-С6 за класифікацією CEAP, вік пацієнтів понад 18 років, надання інформованої згоди. Критерії виключення – наявність в анамнезі тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбофілія, тяжкі системні захворювання (рак, серцево-судинні захворювання у стадії декомпенсації, тяжка ниркова, печінкова недостатність, облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок), вагітність і гудування груддю.

Пацієнти рандомізовані в групи ЕВЛК (n = 124) та РЧА (n = 112) на основі сонографічних критеріїв: хворі, в яких діаметр основних стовбурів вени у місці сафено-фemorального зчленування становив більше ніж 1,2 см, включені в групу радіочастотної абляції. За клінічними проявами, віком, статтю та супутніми захворюваннями групи дослідження зіставні (табл. 1).

Оперативні втручання виконували в умовах операційної, використовуючи для РЧА генератор Closure RFG і ClosureFast™ Catheter (Medtronic, San Jose, CA, USA) з робочою частиною катетера 7 см. ЕВЛК здійснили за допомогою 80 Вт лазерної системи Dornier Medilas D MultiBeam (Dornier MedTech, Germany) з довжиною хвилі 940 нм і системою захисту світлопроводів Lightguide Protection System (LPS).

Пункцію головного стовбура ураженої вени виконали з ультразвуковим супроводом у місці дистального рефлюксу, використовуючи голку 18 G і комплект інтродюсера 7F. Кінець ClosureFast катетера й оптичне лазерне волокно розташовували за 1 см від сафено-фemorального зчленування. Після цього пацієнт приймав положення Тренделенбурга з розташуванням ніг на 15–30° вище від головного кінця операційного столу. Тумесцентну анестезію здійснили розчином Klein [10] з розрахунку 10 мл на 1 см вени, використали диспенсер NOUVAG Dispenser DP30 (Goldach, Switzerland), обладнаний інфузійним набором у зборі та спінальною голкою 22 G. Адекватність тумесцентної анестезії надзвичайно важлива з трьох причин: по-перше, забезпечує стиснення вени, що покращує контакт стінки вени та катетера; по-друге, забезпечує анестезію, підвищуючи комфорт пацієнта під час процедури; по-третє, діє як теплоізолятор навколо обробленої вени, запобігаючи травмуванню нервів, лімфатичних судин, навколишніх м'яких тканин і шкіри.

Після тумесцентної анестезії процедуру РЧА провели шляхом послідовного нагрівання сегментів великої підшкірної вени розміром 7 см кожен з температурою, що досягала 120 °C за 20-секундний цикл, використовуючи додаткові енергетичні цикли на першому сегменті вени, в ділянках розширень вен і гемодинамічно значущих притоків. ЕВЛК виконали, використавши потужності лазерного випромінювання 15 Вт шляхом подання 3–4 імпульсів на кожен сегмент вени завдовжки 1 см. Процедуру абляції магістральної вени в обох групах доповнювали мініфлєбектомією. Після операції впродовж 1 місяця пацієнти використовували еластичні вироби (панчохи, колготи) II компресійного класу.

Групи пацієнтів порівнювали за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), клінічними проявами захворювання, використовуючи класифікацію CEAP [11] та шкалу клінічної тяжкості венозної патології (VCSS) [12], а також оцінювали ризики післяопераційних ускладнень. Біль оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS) від 0 (найменше) до 10 (найбільше) на початку, під час лікування (тумесцентна анестезія), а також впродовж перших 14 днів після лікування. Пацієнтам рекомендували занотовувати використання знеболювальних препаратів протягом цих 14 днів.

Якість життя оцінювали за допомогою україномовної версії опитувальника AVVQ [13] до та через 1, 6 і 12 місяців після лікування.

Крім клінічного огляду, післяопераційне спостереження за пацієнтами здійснювали за допомогою ультразвукового сканування апаратом Philips Affiniti 70, яке виконали в строк перші 48 годин, через 1 тиждень, 1 і 6 місяців після операції, надалі – щороку. Рівень оклюзії головного стовбура вени оцінювали в трьох точках: проксимальній (сафено-фemorальне зчленування), медіальній (на середині стегна) та дистальній (найнижча точка завершення патологічного рефлюксу). Оклюзію визначали як відсутність потоку в усіх трьох точках вимірювання. Якщо в одній або двох точках вимірювання був сегмент стовбура, який зазнавав компресії з потоком або без нього, його оцінювали як часткову оклюзію. Якщо оброблена велика підшкірна вена повністю відкрита в усіх трьох точках вимірювання, таку сонографічну картину класифікували як відсутність оклюзії та невдачу лікування.

Статистичний аналіз результатів виконали в програмному пакеті StatPlus (AnalystSoft, USA, 2021) ліцензія № 2-2405609903. Дані наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm m$), sd , медіана та 25, 75 перцентилі ($Me [Q25; Q75]$) залежно від розподілу показників (нормального або такого, що відрізняється від нормального), абсолютне значення та відсоток (n (%)). Для встановлення залежностей використовували кореляційний аналіз. Статистично значущим рівнем вірогідності вважали $p < 0,05$.

Результати

Головна мета лікування ВХНК – поліпшення якості життя пацієнтів. У сучасних умовах розвитку новітніх технологій і впровадження інноваційних методів лікування ВХНК, крім об'єктивних критеріїв ефективності процедур (ультрасонографічна оклюзія вени, регрес клінічних проявів захворювання тощо), важлива задоволеність пацієнта від отриманої медичної послуги. Оскільки термічні методи ліквідації патологічного рефлюксу в пацієнтів із ВХНК здебільшого виконують під місцевою анестезією, то тривалість оперативного втручання має важливу, не тільки економічну, але й психологічну складову, адже будь-яке оперативне втручання під місцевою анестезією є чинником стресу, що впливає на якість життя. Саме тому тривалість оперативного втручання – важливий критерій, що залежить від довжини рефлюксу на основному стовбурі вени.

За результатами нашого дослідження, довжина абляції великої підшкірної вени статистично не відрізнялась у групах дослідження та становила 35,1 см ($sd = 10,7$ см) у групі ЕВЛК, 36,9 см ($sd = 10,4$) у групі РЧА. Показники тривалості процедури вірогідно відрізнялися, становили 16,1 (11,4; 18,2) хв у групі ЕВЛК, 11,2 (3,3; 8,6) хв у групі РЧА. Середня кількість циклів, виконаних для процедури радіочастотної абляції, – 13,8 (7; 14), а енергія, витрачена для ЕВЛК, становила 60,1 (8; 80) Дж/см. Вірогідно менша тривалість РЧА, імовірно, зумовлена технічними характеристиками: робоча зона ClosureFast катетера становить 7 см, що дає змогу одномоментно виконувати абляцію на всьому проміжку активної частини катетера, а отже прискорює здійснення оперативного втручання.

Аналіз показників больових відчуттів, що визначені за допомогою VAS, під час оперативного втручання

(тумесцентної анестезії) статистично не відрізнялися у групах дослідження: ЕВЛК – 2,3 (0,8; 3,7), РЧА – 2,7 (1,4; 4,4). Це зумовлено адекватністю здійсненої тумесценції та відсутністю негативного впливу термальної енергії на навколишні тканини.

Показники VAS, про які повідомляли пацієнти впродовж перших 14 днів після лікування, показали різні моделі в групах дослідження. Пацієнти, яким виконали ЕВЛК, повідомляли про вищі показники болю безпосередньо після лікування, ніж хворі групи РЧА: середнє значення – 2,2 (sd 1,9), але інтенсивність больових відчуттів до 14 доби післяопераційного періоду зменшувалась до 0,2. Оцінка болю після процедури РЧА нижча, середнє значення становило 0,8 (sd 0,9), з часом зменшилася до 0,4. Проте ця різниця статистично не вірогідна. Однак істотно більше пацієнтів, яким виконали ЕВЛК, використовували знеболювальні – 82 (66,1 %), у групі РЧА – 48 (42,9 %), $p < 0,001$.

Результати передопераційного ультразвукового обстеження показали такі сонографічні параметри венозного русла нижніх кінцівок: середній діаметр вени в місці сафено-фemorального зчленування для групи ЕВЛК – $9,6 \pm 1,7$ мм, діаметр у середній третині стегна – $8,4 \pm 1,6$ мм, середня тривалість рефлюксу в ділянці гирла великої підшкірної вени – $2,6 \pm 1,1$ с; у пацієнтів групи РЧА ці показники становили $12,0 \pm 1,2$ мм, $9,1 \pm 1,4$ мм відповідно, тривалість рефлюксу – $3,1 \pm 1,3$ с.

Результати дуплексного моніторингу в перші 48 годин і через 7 днів після хірургічного лікування зафіксували 100 % оклюзію оброблених сегментів великої підшкірної вени в обох групах дослідження. Через 1 місяць у 122 (98,4 %) пацієнтів групи ЕВЛК виявили оклюзію великої підшкірної вени, у групі РЧА – 100 %. Через 6 місяців у 110 (98,2 %) пацієнтів, оперованих із застосуванням методики РЧА, визначили повну оклюзію вени, у 2 (1,8 %) – часткову оклюзію вени в проксимальному сегменті без патологічного рефлюксу. Таку тенденцію спостерігали під час обстеження через 1 рік. У 119 (96,0 %) хворих групи ЕВЛК через 6 місяців після лікування зафіксували повну оклюзію, у 3 (2,4 %) – часткову оклюзію вени у проксимальному сегменті без патологічного рефлюксу, у 2 (1,6 %) осіб діагностували реканалізацію великої підшкірної вени на рівні середньої третини стегна як наслідок патологічного скиду крові через передню додаткову підшкірну вену.

Рецидив ВХНК через 12 місяців після первинного лікування діагностували у 2 (1,6 %) пацієнтів, яким виконали ЕВЛК, і 1 (0,9 %) хворого після РЧА. У всіх обстежених причиною рецидиву була недостатність передньої додаткової великої підшкірної вени при успішному фіброзі великої підшкірної вени. Для корекції проблеми пацієнтам здійснили процедуру пінної ехосклеротерапії патологічно зміненого сегмента передньої додаткової підшкірної вени методом «foam-foam». Для приготування пінної форми використали 1 мл 3 % розчину етоксисклеролу (Laiugomacrogolum 400). Спостерігали позитивний клінічний ефект без рецидиву протягом терміну спостереження.

Про одне чи більше небажаних явищ упродовж перших 2 тижнів після лікування повідомляли 86 (69,4 %) пацієнтів із групи ЕВЛК та 52 (46,4 %) хворих із групи РЧА. Біль – найчастіший побічний ефект в обох групах

дослідження, але істотно частіше скарги мали пацієнти після ЕВЛК, ніж після РЧА. Прояви транзиторної парестезії спостерігали в одній пацієнтки групи ЕВЛК, вони самостійно зникли через 1 місяць після оперативного лікування.

Післяопераційні незначні ускладнення – екхімоз, індурація, гіперпигментація; різниця між групами не значуща (рис. 1).

Незважаючи на стратифікацію ризику венозного тромбоемболізму й адекватну фармакопрофілактику тромботичних ускладнень, у 5 хворих у післяопераційному періоді виникли складні небажані явища: ЕНІТ II (ендовенозний тромб, індукований термальною енергією) у групі ЕВЛК, по 2 випадки безсимптомного дистального тромбозу глибоких вен у кожній із груп, що виявили під час ультразвукового моніторингу. Пацієнтам призначили ривароксабан у дозі 20 мг на добу впродовж 45 днів, спостерігали позитивну сонографічну картину. Клінічних проявів тромбоемболії легеневої артерії не було в жодного хворого.

Використання VCSS для оцінювання до лікування та під час післяопераційного спостереження схвалено Управлінням із харчових продуктів і медикаментів (FDA) США [12]. У нашому дослідженні спостерігали істотне зменшення симптомів через 1 місяць після абляції в обох групах дослідження (табл. 2).

Значення VCSS вірогідно знизились уже через 1 місяць після лікування. Протягом 6-місячного спостереження аналіз показника VCSS показав його позитивну динаміку в обох групах дослідження, що тривала до 12 місяців. Проте вірогідної різниці за показником VCSS залежно від методу абляції не виявили ($p > 0,05$).

Якість життя все частіше визначають як критичну міру в охороні здоров'я, оскільки вона враховує власні відчуття пацієнтів щодо стану здоров'я. Саме тому особливу увагу в процесі дослідження приділили аналізу показників якості життя, що встановили за допомогою спеціалізованого флебологічного опитувальника AVVQ. Середній показник AVVQ на початку дослідження становив 8,16 у групі ЕВЛК та 9,36 у групі РЧА, істотно покращився через 6 місяців в обох групах дослідження ($p < 0,001$) (рис. 2). Але вірогідної різниці груп дослідження за цим показником не було.

Обираючи метод лікування, пацієнти, крім ефективності, надійності та безпечності, обов'язково звертають увагу на період реабілітації, а саме швидкість повернення до звичного способу життя та роботи. Так, за результатами нашого дослідження, швидкість повернення до звичного робочого навантаження статистично не відрізнялась та становила для РЧА $1,8 \pm 0,8$ днів, для ЕВЛК – $1,4 \pm 0,6$ днів.

Обговорення

Варикозна хвороба нижніх кінцівок – важливий клінічний стан, що істотно впливає на якість життя пацієнтів та має складні соціально-економічні наслідки [14]. Впродовж останніх 10 років спостерігають істотний прогрес у лікуванні цієї нозології. Термічні ендовенозні процедури, як-от РЧА і ЕВЛК, нині є методом вибору в лікуванні ВХНК. У низці досліджень за результатами порівняння ефективності термічних методів абляції показано:

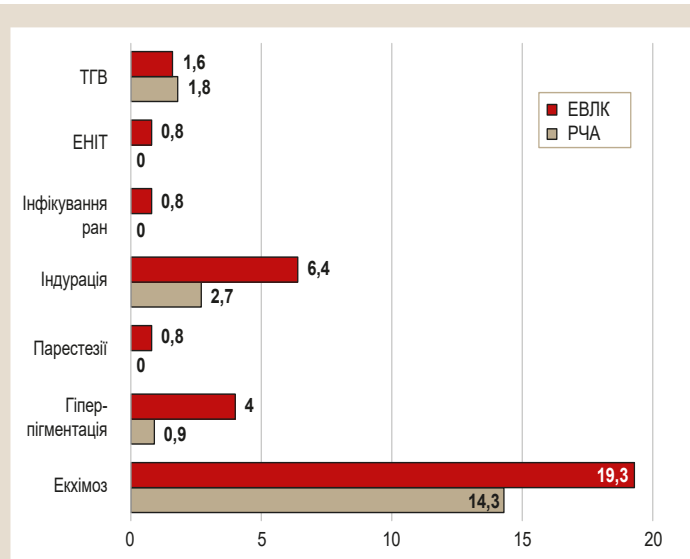


Рис. 1. Післяопераційні ускладнення ЕВЛК і РЧА.

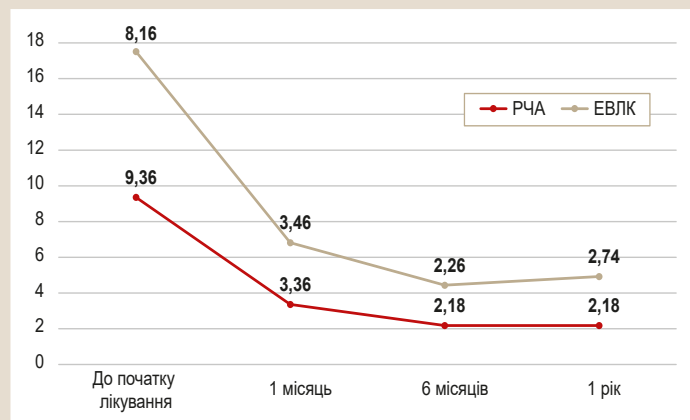


Рис. 2. Динаміка зміни показників AVVQ у процесі лікування.

Таблиця 1. Демографічні та клінічні прояви варикозної хвороби нижніх кінцівок

Показник, одиниці вимірювання	РЧА (n = 112)	ЕВЛК (n = 124)
Вік, роки	51,6 ± 9,4	49,0 ± 8,2
Стать, ч/ж	40/72	40/84
ІМТ, кг/м ²	27,40 ± 2,61	26,60 ± 1,98
С клас (СЕАР)		
С2	34 (30,4 %)	40 (32,3 %)
С3	57 (50,9 %)	63 (50,8 %)
С4а	8 (7,1 %)	9 (7,3 %)
С4б	5 (4,5 %)	4 (3,2 %)
С5	6 (5,4 %)	6 (4,8 %)
С6	2 (1,8 %)	2 (1,6 %)
Кінцівки права/ліва	67/45	74/50

Таблиця 2. Динаміка зміни показників VCSS у процесі лікування

VCSS	РЧА	ЕВЛК
До початку лікування	7,8 ± 3,2	7,4 ± 3,3
Через 1 місяць	6,1 ± 2,7	5,8 ± 2,4
Через 6 місяців	4,4 ± 1,9	4,4 ± 2,1
Через 1 рік	4,1 ± 1,6	4,3 ± 1,8

методи мають однакові рівні успішного закриття вени в ранньому та віддаленому періодах спостереження, але вираженість болю в післяопераційному періоді та частота ускладнень після РЧА нижчі, ніж після ЕВЛК [15,16]. Зіставні результати отримали під час нашого дослідження. Втім, у деяких роботах, де порівнюють РЧА з «водневими лазерами», наведено однакові результати для обох методів [17].

Ступінь оклюзії головного стовбура вени після операції – важливий показник для оцінювання ефективності лікування, адже реканалізація обробленої вени є чинником рецидиву захворювання в післяопераційному періоді [3,14]. За результатами нашого дослідження, у 98,2 % пацієнтів через 1 рік після РЧА виявили повну оклюзію вени, у 1,8 % хворих – часткову оклюзію вени у проксимальному сегменті без патологічного рефлюксу. Для групи ЕВЛК цей показник становив 96 %. Van den Bos et al. у метааналізі на основі 199 досліджень (результати лікування 12 320 нижніх кінцівок) визначили показник успішної оклюзії на рівні у 94 % для ЕВЛК і 84 % для РЧА [18]. Вочевидь, це пов'язано з використанням радіочастотних катетерів першого покоління (біполярні електроди), що подавали на стінку вени змінний електричний струм з частотою 200–1200 кГц, та мали гірші результати через поганий контакт між електродами та стінкою вени.

У численних попередніх дослідження повідомляли, що найбільша перевага РЧА над ЕВЛК полягає в вищій оцінці задоволеності лікуванням самим пацієнтом [3,8]. Результати нашого дослідження підтвердили перевагу методики РЧА над ЕВЛК за таким критерієм, як виникнення небажаних явищ протягом перших 2 тижнів після лікування, про яке повідомили 69,4 % пацієнтів у групі ЕВЛК і 46,4 % у групі РЧА. Відмінності між групами ЕВЛК і РЧА за цим показником статистично значущі ($p < 0,001$). Біль – найчастіший побічний ефект у групах дослідження, але значно частіше після ЕВЛК, ніж після РЧА.

У нашому дослідженні не зафіксували серйозні ускладнення, що пов'язані з процедурою (безсимптомний ТГВ, який під час сонографічного контролю діагностували в 1,8 % пацієнтів групи РЧА та 1,6 % ЕВЛК). За даними ретроспективного дослідження 3300 хворих на ВХНК, симптомний тромбоз глибоких вен діагностували в 0,15 % випадків, клінічну симптоматичну емболію легеневої артерії – в 0,06 %. На відміну від цих ретроспективних звітів, у проспективних обсерваційних дослідженнях, коли всім пацієнтам із ВХНК у післяопераційному періоді рутинно виконували сонографічне обстеження, задокументували істотно вищий рівень тромбозу глибоких вен. Так, у групі з 377 пацієнтів, яким здійснили видалення підшкірних вен і флебектомію, у 5,3 % діагностували тромбоз глибоких вен [19].

Показники VCSS та AVVQ істотно покращилися вже в перший місяць після операції та продовжили позитивну динаміку в строк до 1 року. Проте значущих відмінностей між методами лікування через 1 рік не виявили, що збігається з результатами більшості опублікованих досліджень [9,15].

Нині немає єдиної думки щодо того, який метод лікування ВХНК кращий. Ба більше, щороку впроваджують лазерні прилади з довжиною хвиль 1900 нм і більше, використовують нові методики (лікування висо-

коінтенсивним сфокусованим ультразвуком, ехотерапія), удосконалюють світловоди та катетери, що доставляють термальну енергію до місця патологічного рефлюксу. Тому лікарям, які надають допомогу хворим на ВХНК, необхідно отримувати достовірну інформацію про ефективність і безпечність новітніх методик і в найближчій перспективі, і протягом тривалого періоду спостереження.

Висновки

1. Ендовенозна лазерна коагуляція та радіочастотна абляція – однаково безпечні й ефективні термічні методи лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок. Переваги радіочастотної абляції зумовлені вірогідно меншою ($p < 0,05$) тривалістю процедури (11,2 (8,6; 13,3) хв) порівняно з ендовенозною лазерною коагуляцією (16,1 (11,4; 18,2) хв) та меншою потребою в використанні знеболювальних препаратів у післяопераційному періоді (48 (42,9 %) хворих, яким виконали радіочастотну абляцію, та 82 (66,1 %) пацієнтів після ендовенозної лазерної коагуляції, $p < 0,001$).

2. Термічні методи ендовенозного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок, які вивчали, показали високу ефективність і безпечність, сприяють підвищенню показника VCSS уже через місяць після лікування в обох групах дослідження: $6,1 \pm 2,7$ для групи хворих, методом лікування у яких обрано радіочастотну абляцію, та $5,8 \pm 2,4$ – ендовенозну лазерну коагуляцію, $p > 0,05$).

3. Позитивна динаміка показників якості життя підтверджує ефективність термічних методів лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок. Так, виявили статистично значуще ($p < 0,001$) поліпшення показників через 6 місяців після лікування: $8,16 \pm 1,76$ до $2,26 \pm 0,82$ для групи хворих, яким виконали ендовенозну лазерну коагуляцію, та $9,36 \pm 1,84$ до $2,18 \pm 0,92$ – для групи радіочастотної абляції.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні наукового пошуку щодо ефективності різних (термічних, нетермічних, ультразвукових) методів лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок у короткостроковій перспективі та в віддаленому періоді після лікування.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Стратегія прискореного відновлення у післяопераційному періоді при малоінвазивних операціях на органах черевної порожнини, передньої черевної стінки та венах нижніх кінцівок», № держреєстрації 0121U109258.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 06.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.05.2022

Відомості про авторів:

Атаманюк О. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-6400-6896](https://orcid.org/0000-0002-6400-6896)

Скрипко В. Д., д-р мед. наук, професор каф. хірургії післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1555-2030](https://orcid.org/0000-0002-1555-2030)

Атаманюк В. М., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії № 1 та дитячої хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0229-0374](https://orcid.org/0000-0003-0229-0374)

Information about authors:

Atamaniuk O. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Skrypko V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Atamaniuk V. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery No. 1 and Pediatric Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods / E. Shabani Varaki, G. D. Gargiulo, S. Penkala, P. P. Breen. *Biomedical engineering online*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 61. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0494-4>
- [2] An Epidemiological Survey of Venous Disease Among General Practitioner Attendees in Different Geographical Regions on the Globe: The Final Results of the Vein Consult Program / M. E. Vuylsteke et al. *Angiology*. 2018. Vol. 69. Issue 9. P. 779-785. <https://doi.org/10.1177/0003319718759834>
- [3] Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT / M. Lawaetz et al. *International angiology*. 2017. Vol. 36. Issue 3. P. 281-288. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03827-5>
- [4] Bozkurt A. K., Yilmaz M. F. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology*. 2016. Vol. 31, Suppl. 1. P. 106-113. <https://doi.org/10.1177/0268355516632652>
- [5] VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins / N. Morrison et al. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. 2017. Vol. 5. Issue 3. P. 321-330. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.12.005>
- [6] Five-year results of a randomized clinical trial of conventional surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with great saphenous varicose veins / S. K. van der Velden et al. *The British journal of surgery*. 2015. Vol. 102. Issue 10. P. 1184-1194. <https://doi.org/10.1002/bjs.9867>
- [7] Global Varicose Vein Treatment Market to Clock CAGR of ~5% from 2019 to 2027, Expanding Array of New Minimally-Invasive Techniques Key to Growth: Transparency Market Research // *Cision PR Newswire*. Feb. 25, 2020. URL : <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-varicose-vein-treatment-market-to-clock-cagr-of-5--from-2019-to-2027-expanding-array-of-new-minimally-invasive-techniques-key-to-growth-transparency-market-research-301010531.html>
- [8] Comparison of Endovenous Laser and Radiofrequency Ablation in Treating Varices in the Same Patient / O. Bozoglan et al. *Journal of lasers in medical sciences*. 2017. Vol. 8. Issue 1. P. 13-16. <https://doi.org/10.15171/jlms.2017.03>
- [9] Woźniak W., Mlosek R. K., Ciostek P. Complications and Failure of Endovenous Laser Ablation and Radiofrequency Ablation Procedures in Patients With Lower Extremity Varicose Veins in a 5-Year Follow-Up. *Vascular and endovascular surgery*. 2016. Vol. 50. Issue 7. P. 475-483. <https://doi.org/10.1177/1538574416671247>
- [10] Nyamekye I. K. A practical approach to tumescent local anaesthesia in ambulatory endovenous thermal ablation. *Phlebology*. 2019. Vol. 34. Issue 4. P. 238-245. <https://doi.org/10.1177/0268355518800191>
- [11] The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards / F. Lurie et al. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. 2020. Vol. 8. Issue 3. P. 342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.12.075>
- [12] Vasquez M. A., Munschauer C. E. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology*. 2008. Vol. 23. Issue 6. P. 259-275. <https://doi.org/10.1258/pleb.2008.008018>
- [13] Транскультурна адаптація та валідація української версії спеціалізованого флебологічного опитувальника оцінки якості життя

/ О. Ю. Атаманюк, В. Д. Скрипко, В. М. Атаманюк, О. В. Тромбола. *Art of Medicine*. 2022. № 1. С. 9-13. <https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.9>

- [14] Delineating the durability outcome differences after saphenous ablation with laser versus radiofrequency / W. J. Yoon et al. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*. 2019. Vol. 7. Issue 4. P. 486-492. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.11.013>
- [15] Mohammadi Tofigh A., Tahmasebi H., Zebarjadi J. Comparing the Success Rate and Side Effects of Endovenous Laser Ablation and Radiofrequency Ablation to Treat Varicose Veins in the Lower Limbs: A Randomized Clinical Trial. *Journal of lasers in medical sciences*. 2020. Vol. 11. Suppl. 1. P. S43-S48. <https://doi.org/10.34172/jlms.2020.S7>
- [16] Comparison of ultrasound-guided endovenous laser ablation and radiofrequency for the varicose veins treatment: An updated meta-analysis / G. He, C. Zheng, M. A. Yu, H. Zhang. *International journal of surgery*. 2017. Vol. 39. P. 267-275. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.080>
- [17] What is the optimal treatment technique for great saphenous vein diameter of ≥ 10 mm? Comparison of five different approaches / E. Kubat et al. *Acta chirurgica Belgica*. 2021. Vol. 121. Issue 2. P. 94-101. <https://doi.org/10.1080/00015458.2019.1684008>
- [18] Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis / R. van den Bos et al. *Journal of vascular surgery*. 2009. Vol. 49. Issue 1. P. 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.030>
- [19] Wolkowski K., Wolkowski M., Urbaneck T. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Thrombotic Risk Stratification in the Varicose Veins Surgery-Pro prospective Observational Study. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 12. P. 3970. <https://doi.org/10.3390/jcm9123970>

References

- [1] Shabani Varaki, E., Gargiulo, G. D., Penkala, S., & Breen, P. P. (2018). Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomedical engineering online*, 17(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0494-4>
- [2] Vuylsteke, M. E., Colman, R., Thomis, S., Guillaume, G., Van Quickenborne, D., & Staelens, I. (2018). An Epidemiological Survey of Venous Disease Among General Practitioner Attendees in Different Geographical Regions on the Globe: The Final Results of the Vein Consult Program. *Angiology*, 69(9), 779-785. <https://doi.org/10.1177/0003319718759834>
- [3] Lawaetz, M., Serup, J., Lawaetz, B., Bjoern, L., Blemings, A., Eklof, B., & Rasmussen, L. (2017). Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT. *International angiology*, 36(3), 281-288. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03827-5>
- [4] Bozkurt, A. K., & Yilmaz, M. F. (2016). A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology*, 31(1 Suppl), 106-113. <https://doi.org/10.1177/0268355516632652>
- [5] Morrison, N., Gibson, K., Vasquez, M., Weiss, R., Cher, D., Madsen, M., & Jones, A. (2017). VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 5(3), 321-330. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.12.005>
- [6] Van der Velden, S. K., Biemans, A. A., De Maeseneer, M. G., Kockaert, M. A., Cuyppers, P. W., Hollestein, L. M., Neumann, H. A., Nijsten, T., & van den Bos, R. R. (2015). Five-year results of a randomized clinical trial of conventional surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with great saphenous varicose veins. *The British journal of surgery*, 102(10), 1184-1194. <https://doi.org/10.1002/bjs.9867>
- [7] Transparency Market Research. (2020, February 25). Global Varicose Vein Treatment Market to Clock CAGR of ~5% from 2019 to 2027, Expanding Array of New Minimally-Invasive Techniques Key to Growth: Transparency Market Research. *Cision PR Newswire*. <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-varicose-vein-treatment-market-to-clock-cagr-of-5--from-2019-to-2027-expanding-array-of-new-minimally-invasive-techniques-key-to-growth-transparency-market-research-301010531.html>
- [8] Bozoglan, O., Mese, B., Eroglu, E., Ekerbiçer, H. C., & Yasim, A. (2017). Comparison of Endovenous Laser and Radiofrequency Ablation in Treating Varices in the Same Patient. *Journal of lasers in medical sciences*, 8(1), 13-16. <https://doi.org/10.15171/jlms.2017.03>
- [9] Woźniak, W., Mlosek, R. K., & Ciostek, P. (2016). Complications and Failure of Endovenous Laser Ablation and Radiofrequency Ablation Procedures in Patients With Lower Extremity Varicose Veins in a 5-Year Follow-Up. *Vascular and endovascular surgery*, 50(7), 475-483. <https://doi.org/10.1177/1538574416671247>
- [10] Nyamekye, I. K. (2019). A practical approach to tumescent local anaesthesia in ambulatory endovenous thermal ablation. *Phlebology*, 34(4), 238-245. <https://doi.org/10.1177/0268355518800191>

- [11] Lurie, F., Passman, M., Meisner, M., Dalsing, M., Masuda, E., Welch, H., Bush, R. L., Blebea, J., Carpentier, P. H., De Maeseneer, M., Gasparis, A., Labropoulos, N., Marston, W. A., Raffetto, J., Santiago, F., Shortell, C., Uhl, J. F., Urbanek, T., van Rij, A., Eklof, B., ... Wakefield, T. (2020). The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 8(3), 342-352. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075>
- [12] Vasquez, M. A., & Munschauer, C. E. (2008). Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology*, 23(6), 259-275. <https://doi.org/10.1258/phleb.2008.008018>
- [13] Atamaniuk, O., Skrypko, V., Atamaniuk, V., & Trombola, O. (2022). Transkulturalna adaptatsiia ta validatsiia ukrainomovnoi versii spetsializovanoho flebolohichnoho opytuvnyka otsinky yakosti zhyttia [Transcultural adaptation and validation of the ukrainian version of the specialized phlebological questionnaire for quality of life assessment]. *Art of Medicine*, (1), 9-13. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.9>
- [14] Yoon, W. J., Dresher, M., Crisostomo, P. R., Halandras, P. M., Bechara, C. F., & Aulivola, B. (2019). Delineating the durability outcome differences after saphenous ablation with laser versus radiofrequency. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 7(4), 486-492. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.11.013>
- [15] Mohammadi Tofigh, A., Tahmasebi, H., & Zebarjadi, J. (2020). Comparing the Success Rate and Side Effects of Endovenous Laser Ablation and Radiofrequency Ablation to Treat Varicose Veins in the Lower Limbs: A Randomized Clinical Trial. *Journal of lasers in medical sciences*, 11(Suppl 1), S43-S48. <https://doi.org/10.34172/jlms.2020.S7>
- [16] He, G., Zheng, C., Yu, M. A., & Zhang, H. (2017). Comparison of ultrasound-guided endovenous laser ablation and radiofrequency for the varicose veins treatment: An updated meta-analysis. *International journal of surgery*, 39, 267-275. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2017.01.080>
- [17] Kubat, E., Ünal, C. S., Geldi, O., Çetin, E., & Keskin, A. (2021). What is the optimal treatment technique for great saphenous vein diameter of ≥ 10 mm? Comparison of five different approaches. *Acta chirurgica Belgica*, 121(2), 94-101. <https://doi.org/10.1080/00015458.2019.1684008>
- [18] Van den Bos, R., Arends, L., Kockaert, M., Neumann, M., & Nijsten, T. (2009). Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *Journal of vascular surgery*, 49(1), 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.06.030>
- [19] Wolkowski, K., Wolkowski, M., & Urbanek, T. (2020). Venous Thromboembolism Prophylaxis and Thrombotic Risk Stratification in the Varicose Veins Surgery-Pro prospective Observational Study. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3970. <https://doi.org/10.3390/jcm9123970>

Профілактика постпневмонектомічних бронхіальних норниць у торакальній онкохірургії

В. В. Грубник^{1,2,A,D,E,F}, М. Є. Душко^{1,3,B,C,D}

¹Одеський національний медичний університет, Україна, ²Одеська обласна клінічна лікарня, Україна, ³Одеський обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна

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

Пневмонектомія – широко застосовуване оперативне втручання в торакальній онкохірургії. Одним із найскладніших ускладнень цієї операції є постпневмонектомічна бронхіальна нориця (ПЕБН), після «правобічних» операцій частота ПЕБН у 2,5–5,0 раза вища, ніж після «лівобічних». Єдиного підходу до профілактики цього ускладнення немає. Очевидна необхідність пошуку найефективнішої методики профілактики ПЕБН у торакальній онкохірургії, особливо після «правобічних» операцій.

Мета роботи – вивчити ефективність діафрагмопластики кукси правого головного бронха після пневмонектомії, що виконані з приводу злоякісних новоутворень легені.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз лікування 38 пацієнтів, яким виконали оперативне втручання в обсязі правобічної пневмонектомії з лімфодисекцією до D2–D3а у 2014–2021 рр. Пацієнтів поділили на 2 групи: хворі, яким ушивання кукси правого головного бронха виконали з використанням методики Суїта, механічного шва апаратом УО-60, підкріпленого вузловими вікриловими швами (n = 28); пацієнти, котрим після аналогічного ушивання кукси головного бронха здійснили діафрагмопластику кукси за Д. А. Чичеватовим у нашій модифікації (n = 10).

Результати. У першій групі частота ПЕБН становила 25 %, у другій – 0 %.

Висновки. Виконання діафрагмопластики кукси правого головного бронха за Д. А. Чичеватовим у нашій модифікації після пневмонектомії, виконаних із лімфодисекцією до D2–D3а, знизило частоту виникнення ПЕБН на 25 %.

Ключові слова:

бронхіальна нориця, лімфодисекція, пневмонектомія, післяопераційні ускладнення, рак легені, пластика діафрагми.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 415-419

*E-mail:

ndushcko@ukr.net

Prevention of postpneumonectomy bronchial fistulas in thoracic oncosurgery

V. V. Hrubnyk, M. Ye. Dushko

Pneumonectomy is a widely used surgical intervention in thoracic oncosurgery. One of the most severe complications of this operation is postpneumonectomy bronchial fistula (PBF), and the incidence of PBF after "right-sided" operations is 2.5–5.0 times higher than after "left-sided" ones. There is no single approach to the prevention of this complication. It is obvious that it is necessary to find the most effective methods of PBF prevention in thoracic oncosurgery, especially after "right-sided" operations.

Aim. To study the efficiency of diaphragmoplasty of the right main bronchial stump after pneumonectomy performed with lymphadenectomy for malignant neoplasms of the lung.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment including 38 patients operated on in the volume of right-sided pneumonectomy with lymphadenectomy up to D2–D3a from 2014 to 2021 was carried out. Patients were divided into 2 groups: group 1 – patients for whom the stump of the right main bronchus was closed by the Sweet techniques using mechanical suturing devices followed by a reinforcing layer of interrupted Vicryl sutures (n = 28); group 2 – patients who underwent diaphragmoplasty for the stump of the right main bronchus according to D. A. Chichevatov with our modification (n = 10) after suturing by the same techniques.

Results. In group 1, PBF occurred in 25 %, the rate of PBS was 0 % in group 2.

Conclusions. Diaphragmoplasty for the stump of the right main bronchus according to D. A. Chichevatov with our modification after pneumonectomy performed with lymphadenectomy up to D2–D3a reduced the incidence of PBS by 25 %.

Key words:

bronchial fistula, lymphadenectomy, pneumonectomy, postoperative complications, lung cancer, diaphragm plasty.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 415-419

Пневмонектомія – широко застосовуване оперативне втручання в торакальній онкохірургії, становить 33–50 % від усіх радикальних операцій з приводу раку легенів. Одним із найскладніших ускладнень цієї операції є постпневмонектомічна бронхіальна нориця (ПЕБН) [1]. За даними різних авторів, частота цього ускладнення в торакальній онкохірургії становить (за об'єднаними даними після «правобічних» і «лівобічних» операцій) від 0 % до 20 % [2–7], летальність – до 72 % [8].

Останніми роками спостерігають прогрес у лікуванні цієї патології, проте терапія залишається складним і часто тривалим процесом [9–11]. Для профілактики ПЕБН

запропоновано чимало методів, але їхня ефективність часто недостатня. Слід наголосити на більшій частоті (у 2,5–5,0 раза) виникнення ПЕБН після «правобічних» операцій порівняно з «лівобічними». Тому очевидною стає необхідність пошуку найефективнішої методики профілактики ПЕБН у торакальній онкохірургії, особливо після «правобічних» операцій.

Мета роботи

Вивчити ефективність діафрагмопластики кукси правого головного бронха після пневмонектомії, що виконані з приводу злоякісних новоутворень легені.

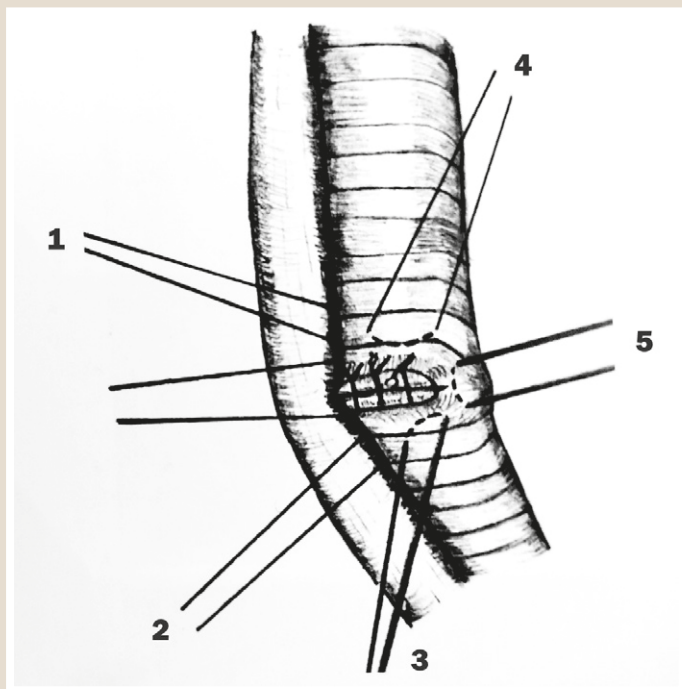


Рис. 1. Накладені провізорні П-подібні шви навколо кукси правого головного бронха.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз лікування 38 пацієнтів, яким виконали оперативне втручання в обсязі правобічної пневмонектомії з лімфодисекцією до Д2–Д3а, у 2014–2021 рр. Усі пацієнти надали інформовану згоду на лікування та участь у дослідженні. Під час роботи дотримувалися правил безпеки пацієнтів, забезпечили дотримання прав і канонів людської гідності, а також морально-етичних норм відповідно до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р.).

У дослідження залучили 38 пацієнтів (36 чоловіків і 2 жінки) віком від 45 до 72 років, середній вік – 58,8 року. В усіх обстежених виявили злоякісні новоутворення правої легені 1в–3а стадій (табл. 1). Усім пацієнтам виконали правобічну пневмонектомію. Якщо в пацієнта діагностована перша чи друга стадії захворювання, то показаннями до виконання саме пневмонектомії – перибронхіальне поширення пухлини та/або наявність метастатичного ураження бронхопульмональних «включених» лімфатичних вузлів, і/або залученість до пухлини магістральних дольових, легеневи судин, що майже унеможлиблює виконання радикальної лобектомії (ангіопластичні операції не виконували).

Під час операції виконували лімфодисекцію до Д2–Д3а за А. Х. Трахтенбергом та співавт. (групи лімфовузлів 14-4р/14-3а,3р за класифікацією IASLC, 2009). Згідно з цими рекомендаціями, лімфодисекція до Д2 при

раку легені включає лімфовузли внутрішньолегеневі та кореня легені (групи 14–10), іпсилатеральні лімфовузли міжстіння: параезофагеальні та легеневої зв'язки (групи 8 та 9), біфуркаційні (7 група), нижні паратрахеальні (4R група). Лімфодисекція до Д3а передбачає, крім названих, превазкулярні (група 3а) та ретротрахеальні (група 3р) лімфовузли.

Хіміотерапію в ад'ювантному чи неoad'ювантному режимі призначали здебільшого хворим із 3а стадією раку легені. Якщо в результаті передопераційного обстеження підтверджена 3а стадія захворювання, обирали неoad'ювантну хіміотерапію (2–3 курси). Якщо 3а стадію захворювання визначали після операції на підставі результатів гістологічного дослідження видаленого препарату (так звані мікрометастази в іпсилатеральні лімфатичні вузли міжстіння), призначали хіміотерапію в ад'ювантному режимі.

Пацієнтів поділили 2 групи: у першу (контрольну) включили 28 хворих, котрим ушивання кукси правого головного бронха виконали з використанням методики Суїта (n = 14), механічного шва апаратом УО-60, підкріпленого вузловими вікриловими швами (n = 14); у другу (основну) – 10 пацієнтів, котрим ушивання кукси правого головного бронха здійснили, використавши методику Суїта (n = 5), механічний шов апаратом УО-60, підкріпленний вузловими вікриловими швами (n = 5), після цього виконали діафрагмопластику кукси правого головного бронха за Д. А. Чичеватовим у нашій модифікації.

Методика Д. А. Чичеватова передбачає виконання другої додаткової торакотомії у 8 чи 9 міжреб'ї, викриванні клаптя з діафрагми на живлячій ніжці (в центрі котрої осева судина), щільну фіксацію діафрагмального клаптя навколо кукси головного бронха п'ятьма П-подібними швами із розсмоктувальної нитки полісорб 3-0 чи вікріл 3-0:

- 1) верхній шов – крізь парааортальну фасцію;
- 2) нижній шов – через парааортальну фасцію;
- 3) нижній шов – крізь медіальну стінку лівого головного бронха;
- 4) верхній шов – через бокову стінку трахеї;
- 5) передній шов – крізь передню стінку біфуркації трахеї (рис. 1).

Ми дещо змінили цей спосіб, замінивши розсмоктувальну нитку полісорб 3-0 (вікріл 3-0) на нерозсмоктувальну нитку пролен 3-0 (сургіпро 3-0), врахувавши, що ПЕБН може виникати у строк до 6 місяців після операції, а вікрилові шви після трьох тижнів починають слабшати. Ми також додали два вузлових шви: по одному між П-подібним швом на бокову стінку трахеї та П-подібним швом спереду від кукси на передню стінку біфуркації трахеї; між П-подібними швом на передню стінку біфуркації трахеї та П-подібним швом нижче за куксу на медіальну стінку лівого головного бронха (для більшої, на нашу думку, герметичності).

Під час наркозу для роздільної інтубації бронхів застосовували ліву двопросвітну трубку. У післяопераційному періоді усіх пацієнтів лікували за єдиною методикою: дренаж видаляли через 2 доби після операції, надалі за показаннями робили плевральні пункції з евакуацією повітря та залишку ексудату. Усі пацієнти протягом 7 діб отримували антибіотикотерапію (фторхінолон у поєднанні з одним антибіотиком цефалоспо-

ринового ряду), протягом 2–4 тижнів низькомолекулярні гепарини, протягом 2–3 тижнів інгібітори протонної помпи, знеболювальні – перші 1–2 тижні післяопераційного періоду. За показаннями призначали інфузійну терапію та лікування супутньої патології.

У кожній групі спостереження здійснювали протягом 6 місяців, оцінювали кількість ПЕБН, що виникли, та емпієми плеври.

Порівняння вибірових сукупностей за якісними показниками здійснили відповідними методами статистичного аналізу. Оскільки одночасне порівняння сукупностей виконали лише за однією ознакою (розвиток ПЕБС або летальність), замість середньої арифметичної використовували відносні частки ознак (р). Для визначення характеру розподілу (нормальності) використовували математичні припущення $n \times p_{\text{зар.}} > 5$ та $n \times (1-p_{\text{зар.}}) > 5$, де n – загальна кількість пацієнтів у вибірках. Оскільки вибірки відповідають закону нормального розподілу, для наступного оцінювання вірогідності відмінностей між вибірками використовували показник з поправкою Йетса на безперервність. Усі розрахунки здійснили в програмному пакеті FreeOffice.

Результати

Бронхіальні нориці в післяопераційному періоді зафіксували у 7 (18,4 %) випадках.

У 1 групі (контрольній) частота виникнення ПЕБН становила 25 % (7 пацієнтів), у 2 групі – 0 %. Терміни виникнення постпневмонектомічних бронхіальних нориць: у двох пацієнтів – на 5 добу, в одного хворого – на 6, у одного – на 13, в одному випадку – на 14 добу, у одному – на 39, ще у одного оперованого – через 6 місяців після оперативного втручання. Жоден із цих хворих не отримував неoad'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію (обидва пацієнти з 3а стадією були кандидатами на призначення ад'ювантної хіміотерапії, але не отримали її через виникнення нориць).

Загальна летальність у 1 групі становила 7,4 %, у 2 групі – 0 %, зумовлена тільки ПЕБН. Хворі з ПЕБН у групі 1 отримали лікування:

– 4 пацієнти – комбінованим методом (накладання торакастоми та припікання країв нориці ватяною кулькою на затискачі, що змочена 50 % розчином трихлороцтової кислоти, за необхідності припікання робили також через фібробронхоскоп, 7 процедур на курс, інтервал між процедурами – 3–5 дб, інтервал між курсами – 4 тижні); у трьох із них ПЕБН ліквідовано, летальних наслідків не було;

– 1 хворий – консервативно-ендоскопічним методом (дренування остаточної плевральної порожнини та промивання її розчинами антисептиків, а також ендоскопічне припікання країв нориць 50 % розчином трихлороцтової кислоти); ПЕБН ліквідовано;

– 2 пацієнти – консервативним методом (дренування залишкової плевральної порожнини та промивання розчинами антисептиків); ПЕБН прогресували, спричинили летальні наслідки.

Результати ефективності оперативного лікування оцінювали за 2 критеріями: частотою виникнення ускладнення (ПЕБН) та летальністю. Результати наведено у таблиці 2.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Групи	
	1 (контрольна)	2 (основна)
Кількість пацієнтів, n	28	10
Середній вік, роки	59,6	56,5
Стать:		
Чоловіча, n	28	8
Жіноча, n	0	2
Бік операції:		
правий	100 %	100 %
Стадії раку легені:		
1В, n (%)	7 (25,0 %)	1 (10,0 %)
2А, n (%)	14 (50,0 %)	5 (50,0 %)
2В, n (%)	3 (10,7 %)	1 (10,0 %)
3А, n (%)	3 (10,7 %)	3 (30,0 %)
Солітарний метастаз саркоми м'яких тканин у праву легеню	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Кількість пацієнтів із ПЕБН	7 (25 %)	0 (0 %)

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів у групах, M ± m

Показники	Група, кількість пацієнтів	
	Контрольна	Основна
ПЕБН розвинулась	7*	0
Летальний наслідок	2	0
Загалом пацієнтів	28	10

*: відмінність між групами $p < 0,05$.

Вкрай значущий показник ефективності застосованого способу лікування – абсолютна відсутність ускладнень (ПЕБН) і нульова летальність на відміну від контрольної групи пацієнтів, де летальність становила 7,14 %, а ПЕБН виникли у 25 % випадків.

Обговорення

Отже, діафрагмопластика кукси правого головного бронха дає змогу вірогідно знизити імовірність розвитку ПЕБН на 25 % ($p < 0,05$).

Чимало років у фаховій літературі триває дискусія щодо того, як слід обробляти куксу головного бронха: ручним способом за Суїтом, за Оверхольтом, за А. Х. Трахтенбергом, багаторазовим лінійним зшивним апаратом УО-40 або УО-60 з укріпленням лінії механічного шва вузловими з розсмоктувального матеріалу, апаратом УКБ, одноразовим лінійним зшивним апаратом (різних фірм-виробників) без укріплення лінії механічного шва тощо [12–14]. Крім того, пропонували використовувати укріплення кукси головного бронха різноманітними клаптями на живлячій ніжці: клаптем перикарда, парієтальної плеври, найширшого м'яза спини, передньозубчатого м'яза, міжреберних м'язів, жирового підвіску перикарда, фрагментом непарної вени, діафрагмальним клаптем, клаптем великого сальника тощо.

Очевидно, що «клаптева пластика» кукси правого головного бронха – дуже корисна і навіть необхідна. Але до клаптя ставлять певні вимоги: пластичний клапоть має характеризуватися хорошим кровопостачанням, бути механічно міцним, добре моделюватися навколо кукси бронха для забезпечення «щільної» фіксації. Як пластичний матеріал щодо кукси головного бронха

мало придатні плевральний клапот, жировий підвісок перикарда (не мають хорошого кровопостачання, механічно не міцні), перикардальний клапот (дуже тонкий), м'язи грудної стінки (мають хороше кровопостачання, але клапті, виготовлені з передньозубчатого м'яза, найширшого м'яза спини, дуже масивні для використання у міжстінні, враховуючи, що необхідна «щільна» фіксація пластичного матеріалу, клапот із міжреберних м'язів доволі вузький, не завжди зберігає свою анатомічну цілісність і схильний до осифікації). Клапот на судинній ніжці, виготовлений із великого сальника – прекрасний пластичний матеріал, але його використання передбачає розтин двох порожнин (грудної та черевної), перевертання хворого на операційному столі; це істотно подовжує операцію та робить її травматичнішою. Тому клапот, виготовлений із великого сальника, треба використовувати за чіткими показаннями до пластичного укріття кукси головного бронха після пневмонектомії (наприклад, коли неможливо використати діафрагмальний клапот). Деякі автори підтверджують неефективність використання щодо кукси головного бронха клаптів парієтальної плеври, найширшого м'яза спини та передньозубчатого м'яза, жирового підвіску перикарда та клаптя, виготовленого з міжреберних м'язів [15].

Діафрагмальний клапот на живлячій ніжці – оптимальний пластичний матеріал і відповідає усім наведеним вимогам. На думку Д. А. Чичеватова, крім пластичних властивостей клаптя, не менш важливим є спосіб його фіксації навколо кукси головного бронха. Дослідник запропонував спосіб «щільної» фіксації діафрагмального клаптя, а також на доволі великому обсязі матеріалу показав неефективність звичайної «вузлової» фіксації пластичного матеріалу навколо кукси головного бронха. У нашому дослідженні, застосувавши модифіковану методику Д. А. Чичеватова, також отримали позитивні результати профілактики розвитку ПЕБН: у жодного з 10 прооперованих пацієнтів не виникли ПЕБН. Загалом завдяки цій методиці частота ПЕБН знизилася на 25 %.

Інші дослідники (А. В. Решетов і співавт.) використовували методику профілактики ПЕБН, що полягає в ушиванні рани міжстіння з повною ізоляцією зони операції від вільної плевральної порожнини. Частота виникнення ПЕБН, за даними авторів, становила 1,6 %. На нашу думку, укріття кукси головного бронха за цією методикою після операцій, виконаних з іпсилатеральною лімфодисекцією, не завжди можливе.

Оригінальну методику профілактики ПЕБН описали Ю. В. Зюрина та Р. А. Сулиманов – шляхом формування кукси головного бронха з «підхопленням» м'язової оболонки страховоду. Автори повідомляли про нульову частоту виникнення ПЕБН.

Висновки

1. Необхідним є виконання пластичного укріття кукси правого головного бронха після пневмонектомії, що виконані з лімфодисекцією до Д2–Д3а з приводу злоякісних новоутворень легені.

2. Дуже добре зарекомендувала себе діафрагмопластика кукси за Д. А. Чичеватовим у нашій модифікації

Перспективи подальших досліджень полягають у здійсненні проспективних рандомізованих багаточетрових досліджень, що дадуть змогу дати відповідь на питання про те, який із методів профілактики ПЕБН є найбільш ефективним.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.07.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2022

Відомості про авторів:

Грубник В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії № 1 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет; Одеська обласна клінічна лікарня, Україна, заслужений діяч науки та техніки України, лауреат державної премії України.

ORCID ID: [0000-0003-4389-908X](https://orcid.org/0000-0003-4389-908X)

Душко М. Є., заочний аспірант каф. хірургії № 1

з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет; торакальний хірург, онкохірург вищої категорії, Одеський обласний онкологічний диспансер, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8324-3280](https://orcid.org/0000-0002-8324-3280)

Information about authors:

Hrubnyk V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery No. 1 with Postgraduate Training, Odesa National Medical University, Odesa Regional Clinical Hospital, Ukraine, Honored Science and Technology Worker of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine.

Dushko M. Ye., MD, Extramural Postgraduate student of the Department of Surgery No. 1 with Postgraduate Training, Odesa National Medical University, thoracic surgeon, oncologist of the highest category, Odesa Regional Clinical Oncological Dispensary, Ukraine.

Список літератури

- [1] Multimodal Treatment for Post-Pneumonectomy Bronchopleural Fistula Associated With Empyema / C. Andreotti et al. *The Annals of thoracic surgery*. 2018. Vol. 106. Issue 6. P. e337-e339. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.05.094>
- [2] Postpneumonectomy bronchopleural fistula in non-small cell lung cancer patients: incidence, survival, mortality, and treatment analysis / S. Gursoy et al. *Surgery today*. 2018. Vol. 48. Issue 7. P. 695-702. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1648-5>
- [3] Postpneumonectomy empyema: risk factors, prevention, diagnosis, and management / H. Hicham et al. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2019. Vol. 28. Issue 2. P. 89-96. <https://doi.org/10.1177/0218492319888048>
- [4] Postpneumonectomy bronchopleural fistula: analysis of risk factors and the role of bronchial stump coverage / M. Mammana et al. *Surgery today*. 2020. Vol. 50. Issue 2. P. 114-122. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01871-0>
- [5] Bronchopleural Fistula After Pneumonectomy: Risk Factors and Management, Focusing on Open-Window Thoracostomy / A. Mazzella et al. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2018. Vol. 30. Issue 1. P. 104-113. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.10.003>
- [6] Analysis of risk factors in the development of bronchopleural fistula after major anatomic lung resection: experience of a single centre / D. Nachira et al. *ANZ journal of surgery*. 2017. Vol. 88. Issue 4. P. 322-326. <https://doi.org/10.1111/ans.13886>
- [7] Okuda M., Go T., Yokomise H. Risk factor of bronchopleural fistula after general thoracic surgery: review article. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017. Vol. 65. Issue 12. P. 679-685. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0846-1>
- [8] Teh E., West D. Bronchopleural fistula: prevention is still best. *Shanghai Chest*. 2017. Vol. 1. Issue 6. <https://doi.org/10.21037/shc.2017.10.05>
- [9] Грубник В. В., Душко Н. Е. Комбинированный метод лечения постпневмонектомических бронхиальных свищей: новое звучание старой проблемы. *Клінічна онкологія*. 2020. Т. 10. № 1-2. С. 26-33. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.26901>

- [10] Bribriesco A., Patterson G. A. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistula: from thoracoplasty to transsternal closure. *Thoracic surgery clinics*. 2018. Vol. 28. Issue 3. P. 333-335. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.05.008>
- [11] A novel approach for the treatment of postpneumonectomy bronchopleural fistula by using an autologous corticocancellous bone 258 graft / V. Chittithavorn et al. *Journal of thoracic disease*. 2018. Vol. 10. Issue 7. P. 4453-4463. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.01>
- [12] Emergency drain for post pneumonectomy bronchopleural fistula: a drain placement technique based on the siphon principle / F. Petrella et al. *Journal of thoracic disease*. 2018. Vol. 10. Issue 1. P. 468-471. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.145>
- [13] Early and delayed post-pneumonectomy empyemas: Microbiology, management and prognosis / J. B. Stern et al. *The clinical respiratory journal*. 2018. Vol. 12. Issue 4. P. 1753-1761. <https://doi.org/10.1111/crj.12740>
- [14] The incidence and management of bronchopleural fistula after major lung resection / Y. Q. Wang et al. *Chirurgia*. 2018. Vol. 31. Issue 2. P. 45-51. <https://doi.org/10.23736/S0394-9508.17.04696-4>
- [15] Is the flap reinforcement of the bronchial stump really necessary to prevent bronchial fistula? / F. Caushi et al. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2020. Vol. 15. Issue 1. P. 248. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01290-0>

References

- [1] Andreotti, C., Menna, C., D'Andrilli, A., Ibrahim, M., Maurizi, G., Poggi, C., Rendina, E. A., Venuta, F., Santini, M., & Fiorelli, A. (2018). Multimodal Treatment for Post-Pneumonectomy Bronchopleural Fistula Associated With Empyema. *The Annals of thoracic surgery*, 106(6), e337-e339. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.05.094>
- [2] GURSOY, S., YAZGAN, S., UCUVET, A., SAMANCIAR, O., UNAL, M., GULMEZ, B., & SIRZAI, E. Y. (2018). Postpneumonectomy bronchopleural fistula in non-small cell lung cancer patients: incidence, survival, mortality, and treatment analysis. *Surgery today*, 48(7), 695-702. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1648-5>
- [3] HICHAM, H., IBRAHIM, I., RABIOU, S., MAROUANE, L., YASSINE, O., & MOHAMED, S. (2020). Postpneumonectomy empyema: risk factors, prevention, diagnosis, and management. *Asian cardiovascular & thoracic annals*, 28(2), 89-96. <https://doi.org/10.1177/0218492319888048>
- [4] MAMMANA, M., MARULLI, G., ZUIN, A., PERISSINOTTO, E., COMACCHIO, G. M., DE FRANCESCHI, E., & REA, F. (2020). Postpneumonectomy bronchopleural fistula: analysis of risk factors and the role of bronchial stump coverage. *Surgery today*, 50(2), 114-122. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01871-0>
- [5] MAZZELLA, A., PARDOLESI, A., MAISONNEUVE, P., PETRELLA, F., GALETTA, D., GASPARRI, R., & SPAGGIARI, L. (2018). Bronchopleural Fistula After Pneumonectomy: Risk Factors and Management, Focusing on Open-Window Thoracostomy. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 30(1), 104-113. <https://doi.org/10.1053/j.semitcvs.2017.10.003>
- [6] NACHIRA, D., CHIAPPETTA, M., FUSO, L., VARONE, F., LELI, I., CONGEDO, M. T., MARGARITORA, S., & GRANONE, P. (2018). Analysis of risk factors in the development of bronchopleural fistula after major anatomic lung resection: experience of a single centre. *ANZ journal of surgery*, 88(4), 322-326. <https://doi.org/10.1111/ans.13886>
- [7] OKUDA, M., GO, T., & YOKOMISE, H. (2017). Risk factor of bronchopleural fistula after general thoracic surgery: review article. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 65(12), 679-685. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0846-1>
- [8] TEH, E., & WEST, D. (2017). Bronchopleural fistula: Prevention is still best. *Shanghai Chest*, 1(6). <https://doi.org/10.21037/shc.2017.10.05>
- [9] GRUBNIK, V. V., & DUSHKO, N. E. (2020). Kombinirovannyi metod lecheniya postpnevmonektomicheskikh bronkhial'nykh svishchei: novej zuchanie staroi problem [Combined method of treatment of post-pneumonectomy bronchial fistula treatment: a new sound of the old problem]. *Klinichna onkologhiia*, 10(1-2), 26-33. [in Russian]. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.26901>
- [10] Bribriesco, A., & Patterson, G. A. (2018). Management of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula: From Thoracoplasty to Transsternal Closure. *Thoracic surgery clinics*, 28(3), 323-335. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.05.008>
- [11] Chittithavorn, V., Duangpakdee, P., Rergkhang, C., & Preukprasert, N. (2018). A novel approach for the treatment of post-pneumonectomy bronchopleural fistula by using an autologous corticocancellous bone graft. *Journal of thoracic disease*, 10(7), 4453-4463. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.01>
- [12] Petrella, F., Sandri, A., Rizzo, S., Borri, A., Galetta, D., Gasparri, R., & Spaggiari, L. (2018). Emergency drain for post pneumonectomy bronchopleural fistula: a drain placement technique based on the siphon principle. *Journal of thoracic disease*, 10(1), 468-471. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.145>
- [13] Stern, J. B., Fournel, L., Wyplosz, B., Girard, P., Al Nakib, M., Gosot, D., & Seguin-Givelet, A. (2018). Early and delayed post-pneumo-

nectomy empyemas: Microbiology, management and prognosis. *The clinical respiratory journal*, 12(4), 1753-1761. <https://doi.org/10.1111/crj.12740>

- [14] Wang, Y. Q., Juma, A. N., Chen, Y., Zhou, Y., Xia, K., Peng, X., & Zhuang, W. (2018). The incidence and management of bronchopleural fistula after major lung resection. *Chirurgia*, 31(2), 45-51. <https://doi.org/10.23736/S0394-9508.17.04696-4>
- [15] Caushi, F., Qirjako, G., Skenduli, I., Xhemalaj, D., Hafizi, H., Bala, S., Hatibi, A., & Mezzini, A. (2020). Is the flap reinforcement of the bronchial stump really necessary to prevent bronchial fistula?. *Journal of cardiothoracic surgery*, 15(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01290-0>

Наш досвід передопераційного лікування антрациклінами хворих на місцевопоширений рак молочної залози люмінального типу В

Д. Є. Чернявський *^{A-E}, О. П. Колеснік ^{A,E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

рак молочної залози, люмінальний В, хіміотерапія, доксорубіцин, циклофосфамід.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 420-424

*E-mail: cherdmytro4ed@gmail.com

Мета роботи – визначити ефективність передопераційного лікування місцевопоширеного раку молочної залози люмінального типу В у пацієнток за схемою хіміотерапії доксорубіцин + циклофосфамід.

Матеріали та методи. Обстежили 30 пацієнтів із місцевопоширеним раком молочної залози, які отримували поліхіміотерапію за схемою доксорубіцин 60 мг/м² + циклофосфамід (Ендоксан) 600 мг/м² у медичному центрі ТОВ «ОНКОЛАЙФ» у 2019–2020 рр. Результат хіміотерапевтичного лікування визначали за допомогою КТ та системи оцінювання відповіді пухлини на лікування RECIST1.1. Після передопераційної хіміотерапії хворим призначали хірургічне втручання. Результат патоморфологічної відповіді пухлини на лікування оцінювали за допомогою системи Miller–Payne.

Результати. Клінічно до оперативного втручання повну відповідь на хіміотерапевтичне лікування зафіксували у 9 (30,0 %) пацієнток, повну патоморфологічну відповідь пухлини на лікування досягли 7 (21,0 %) хворих із 30. Клінічно стабілізація захворювання визначена у 4 (13,4 %) жінок, патоморфологічно – у 9 (32,4 %).

Висновки. Метод вибору схеми хіміотерапевтичного лікування на основі відомостей про фактори хімієрезистентності потенційно може покращити ефективність передопераційної терапії та наступну виживаність, потребує детальнішого вивчення.

Key words:

breast cancer, luminal B, doxorubicin, cyclophosphamide, chemotherapy.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 420-424

The experience of preoperative treatment with anthracyclines in patients with luminal-type B locally advanced breast cancer

D. Ye. Cherniavskiy, O. P. Kolesnik

Aim. To determine the effectiveness of preoperative treatment of luminal-type B locally advanced breast cancer in patients with the use of Doxorubicin + Cyclophosphamide chemotherapy regimen.

Materials and methods. Thirty patients with luminal-type B locally advanced breast cancer who underwent chemotherapy with Doxorubicin 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² regimen were examined at the medical center LLC “ONCOLIFE” from 2019 to 2020. Results of chemotherapy were assessed by CT scan examination and RECIST1.1 system with further surgical treatment of breast cancer. The results of pathomorphological response to treatment of tumor were assessed by the Miller–Payne system.

Results. Before the surgery, clinical complete response to chemotherapy was achieved in 9 (30.0 %) patients, and complete pathomorphological response to the treatment of tumor was achieved in 7 (21.0 %) patients out of 30. Clinically, the minimal response to treatment (stabilization of the disease) was revealed in 4 (13.4 %) patients, minimal pathomorphological response – in 9 (32.4 %) patients.

Conclusions. The method of selecting a chemotherapeutic regimen based on chemoresistance factor data could potentially improve the effectiveness of preoperative therapy and survival in the future that requires more detailed study.

Нині в усьому світі рак молочної залози (РМЗ) у жінок залишається основною причиною захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень. За статистичними даними ВООЗ, щороку виявляють 2,1 млн нових випадків РМЗ [3]. За статистичними даними Національного канцер-реєстру України, за 2019 рік захворюваність на РМЗ становила 70,3 випадки на 100 тисяч населення. Кожна 8 жінка має ризик захворіти на РМЗ, кожна третя жінка, яка хвора на РМЗ, помирає внаслідок прогресування цієї хвороби [2].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини щодо раннього виявлення РМЗ і його лікування, майже у 30,0 % пацієнток із місцевопоширеним РМЗ виникає рецидив захворювання після лікування [4–6]. Люмінальний В РМЗ виникає майже у 40,0 % випадків захворювання

на РМЗ [1,7,8]. Згідно зі стандартами лікування онкопатології молочної залози, передопераційна хіміотерапія – бажана опція початку лікування, оскільки підвищує його ефективність, а також показники безрецидивної (БРВ) та загальної виживаності (ЗВ).

Нині розрізняють кілька варіантів передопераційного хіміотерапевтичного лікування з найвищою доказовою базою: доксорубіцин + циклофосфамід і паклітаксел, доцетаксел + циклофосфамід, доцетаксел + карбоплатин ± трастузумаб (комбінація хіміотерапії та таргетної терапії) [9–12]. Незважаючи на наявність кількох варіантів хіміотерапевтичного лікування, дискусійним залишається питання щодо визначення схеми хіміотерапії для кожного конкретного пацієнта.

Мета роботи

Визначити ефективність передопераційного лікування місцевопоширеного раку молочної залози люмінального типу В у пацієнок за схемою хіміотерапії доксорубіцин + циклофосфамід.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на клінічній базі кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медичного університету – в медичному центрі ТОВ «ОНКОЛАЙФ». Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Загальна кількість пацієнок, яких залучили в дослідження, – 30. Хворим на РМЗ люмінального В типу призначили неoad'ювантну хіміотерапію згідно зі стандартами NCCN за схемою доксорубіцин 60 мг/м² + циклофосфамід 600 мг/м² внутрішньовенно крапельно з інтервалом між циклами 14 днів, сумарна кількість циклів – 4 (схема АС).

Критерії залучення пацієнтів у дослідження – РМЗ I–III стадій, люмінальний тип В захворювання молочної залози, відсутність попереднього хіміотерапевтичного лікування, загальний стан за класифікацією Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG) ≤1. Критерії виключення – IV стадія РМЗ, позитивний HER2 статус (HER2++, HER2+++), люмінальний тип А РМЗ, тричі негативний РМЗ.

Для визначення клінічної ефективності терапії використовували систему оцінювання відповіді пухлини на лікування RECIST 1.1 [13].

Критерієм ефективності лікування вважали отримання клінічної повної відповіді (clinical complete response – cCR) пухлини на передопераційну хіміотерапію, а також результат патогістологічного післяопераційного дослідження пухлинного матеріалу (pathologic complete response – pCR). Критерії RECIST 1.1 наведено в *таблиці 1*. Результат патоморфологічної відповіді пухлини на лікування оцінювали, використовуючи систему Miller–Payne (*табл. 2*) [14].

Результати

Середній вік пацієнок становив 51 рік (51,66 року). Серед 30 хворих на РМЗ I–III стадії люмінального В типу повну відповідь (cCR) на хіміотерапевтичне лікування зафіксували у 9 пацієнок (30,0 %), часткову відповідь (cPR) – у 17 (56,6 %), стабілізацію захворювання (cSD) – у 4 (13,4 %) жінок за критеріями RECIST 1.1.

Після патогістологічного дослідження операційного матеріалу серед 30 пацієнок із радикально виконаною операцією (мастектомія або радикальна резекція молочної залози), pCR отримали у 7 (21,0 %), часткову відповідь (pPR) – у 14 (46,6 %), стабілізацію захворювання (pSD) або мінімальну відповідь на хіміотерапію (мінімальний терапевтичний патоморфоз) виявили у 9 (32,4 %) хворих.

Обговорення

За чинними стандартами NCCN, передопераційне хіміотерапевтичне лікування місцевопоширеного раку молоч-

Таблиця 1. Основні критерії RECIST1.1

Повна відповідь, CR	Зникнення всіх осередків захворювання.
Часткова відповідь, PR	Зменшення суми максимальних діаметрів на 30 % і більше порівняно з «baseline» (визначення перед початком терапії).
Стабілізація захворювання, SD	Зменшення суми максимальних діаметрів до 30 % від baseline або збільшення суми максимальних діаметрів до 20 % порівняно з найменшою сумою максимальних діаметрів (Nadir).
Прогресія захворювання, PD	Збільшення суми діаметрів на 20 % (5 мм) і більше порівняно з найменшою сумою максимальних діаметрів (Nadir), поява нових вогнищ.

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progression disease.

Таблиця 2. Оцінювання патоморфологічної відповіді пухлини на лікування за Miller–Payne

I ступінь	Незначні зміни окремих пухлинних клітин без зменшення кількості.
II ступінь	Незначне зменшення кількості пухлинних клітин, основний клітинний компонент пухлин залишається.
III ступінь	Зменшення кількості пухлинних клітин до 90 %.
IV ступінь	На тлі вираженої регресії пухлини трапляються поодинокі пухлинні клітини.
V ступінь	Пухлинних клітин немає.

ної залози люмінального типу В необхідно призначати в більшості випадків захворювання [9]. Передопераційне лікування та відповідь пухлини на нього – найважливіші фактори, що впливають на визначення наступної тактики ведення пацієнтів, безрецидивну та загальну виживаність, якість життя пацієнтів [15–17].

За результатами дослідження В. Fisher et al., хіміотерапія перед операцією дає змогу зменшити розміри пухлини та виконати органозберігальне хірургічне втручання на молочної залозі (секторальну резекцію), яке має візуально косметичну та психологічну перевагу над мастектомією [18]. На користь неoad'ювантної хіміотерапії свідчить також схвалення Управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA – Food and Drug Administration) в 2013 році, а також результати багатьох клінічних досліджень, де вказують на необхідність призначення передопераційної хіміотерапії РМЗ для досягнення pCR як маркера задовільного прогнозу після наступного хірургічного лікування цього захворювання [19–22].

Хіміотерапевтичне лікування на основі антрациклінів (доксорубіцин + циклофосфамід, АС) – одна зі схем, яку найчастіше використовують як неoad'ювантну терапію РМЗ. Так, у дослідженні Harry D. Bear et al. виявлено, що призначення саме схеми АС як неoad'ювантної терапії дає змогу досягти об'єктивної відповіді на лікування майже в 85,0 % випадків захворювання [23]. На доцільність використання саме доксорубіцину та циклофосфаміду як передопераційного лікування вказують Gunter von Minckwitz et al., котрі проаналізували результати 7 рандомізованих клінічних досліджень і виявили статистично значущу кореляцію pCR і БРВ при люмінальному В типі РМЗ у разі неoad'ювантного лікування за схемою АС [24].

Крім схеми АС, як передопераційне лікування також використовують комбінації таких препаратів: епірубіцин, доцетаксел, 5-флуорурацил (5-ФУ) і метотрексат. За результатами дослідження Jose Bines et al., призначення схеми хіміотерапії Т-FAС у 58 пацієнок (3 цикли введення доцетакселу з наступним введенням 5-ФУ, доксорубіцину, циклофосфаміду протягом 3 циклів) та FAС-Т у 60 пацієнок (3 цикли

введення 5-ФУ, доксорубіцину, циклофосфаміду із додаванням надалі доцетакселу протягом 3 циклів) дало змогу досягти pCR лише в 4 (7 %) хворих при T-FAC і в 2 (3 %) жінок при FAC-T [25]. За результатами дослідження 913 пацієток із гормонпозитивним місцевопоширеним РМЗ (GEPARDUO trial), призначення як передопераційного лікування схеми хіміотерапії доксорубіцин + доцетаксел 4 цикли або схеми доксорубіцин + циклофосфамід 4 цикли з додаванням надалі доцетакселу також 4 цикли дало змогу досягти pCR у 63 (14,3 %) жінок і 31 (7,0 %) хворих відповідно за схемами [26]. Дослідники W. Wu et al. вивчали комбінацію препаратів 5-ФУ, епірубіцину і циклофосфамід (FEC) при гормонпозитивному потенційно резектабельному РМЗ. За результатами їхнього дослідження, pCR не досягнуто взагалі в групі 20 пацієток, які отримували лікування за схемою хіміотерапії FEC [27].

За результатами нашого дослідження, клінічно частота об'єктивної відповіді (cPR + sCR) на хіміотерапію за схемою доксорубіцин + циклофосфамід становила 86,6 %, патогістологічна частота об'єктивної відповіді (rPR + pCR) – 67,6 %. Прогностичний фактор pCR як результат передопераційного лікування отримали в 7 (21,0 %) пацієток із 30. Такі дані збігаються з результатами інших міжнародних досліджень.

Отже, неоад'ювантна хіміотерапія на основі антрациклінів – одна з основних опцій лікування РМЗ I–III стадій і має безпосередній вплив на результати комплексної терапії цього захворювання. Незважаючи на істотні досягнення в передопераційному лікуванні РМЗ, не дослідженими залишаються питання щодо призначення індивідуалізованої схеми хіміотерапії для конкретного пацієнта.

Висновки

1. Нині схему хіміотерапії АС призначають частіше за інші комбінації препаратів як передопераційне лікування хворих на РМЗ.

2. Розбіжність результатів клінічного та патогістологічного оцінювання лікування місцевопоширеного РМЗ і стабілізація захворювання після передопераційного лікування свідчать про наявність факторів хімієрезистентності, що впливають на ефективність неоад'ювантної хіміотерапії.

3. Метод вибору схеми хіміотерапевтичного лікування на основі даних про фактори хімієрезистентності потенційно може покращити ефективність передопераційної терапії та наступну виживаність, а отже потребує детальнішого вивчення.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні факторів або маркерів хімієрезистентності, що впливають на ефективність хіміотерапії та виживаність хворих із місцевопоширеним злоякісним процесом молочної залози люмінального В типу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2022

Відомості про авторів:

Чернявський Д. Є., аспірант каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2033-7466](https://orcid.org/0000-0002-2033-7466)

Колеснік О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7084-6720](https://orcid.org/0000-0001-7084-6720)

Information about authors:

Cherniavskiy D. Ye., MD, PhD student of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сивак Л. А., Верьовкіна Н. О., Лялькін С. А. Прогностичні фактори при раку грудної залози. Сучасний стан проблеми. *Клінічна онкологія*. 2014. № 4. С. 46-48. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/12844>
- [2] Рак в Україні, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби 2019-2020 / З. П. Федоренко та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2021. № 22. URL : http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
- [3] Breast cancer // World Health Organization Statistic, 2021. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [4] Gonzalez-Angulo A. M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G. N. Overview of Resistance to Systemic Therapy in Patients with Breast Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2007. Vol. 608. P. 1-22. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74039-3_1
- [5] Breast Cancer Risk Factors and Survival by Tumor Subtype: Pooled Analyses from the Breast Cancer Association Consortium / A. Morra et al. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2021. Vol. 30. Issue 4. P. 623-642. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0924>
- [6] Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer / M. Abubakar et al. *Modern Pathology*. 2019. Vol. 32. Issue 9. P. 1244-1256. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0270-4>
- [7] Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome / Z. H. Li et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. Issue 40. P. 65024-65033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11344>
- [8] Fragomeni S. M., Sciallis A., Jeruss J. S. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2018. Vol. 27. Issue 1. P. 95-120. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005>
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer version 4.2022. December 20, 2021. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- [10] Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso et al. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. Issue 10. P. 1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189>
- [11] A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles / S. Gandhi et al. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022. Vol. 193. Issue 1. P. 1-20. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06522-6>
- [12] The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2018 edition / T. Shimoi et al. *Breast Cancer*. 2020. Vol. 27. Issue 3. P. 322-331. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01085-0>
- [13] New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer et al. *European Journal of Cancer*. 2009. Vol. 45. Issue 2. P. 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [14] A novel grading system to assess pathological response and predict survival in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer / K. N. Ogston et al. *European Journal of Cancer*. 2001. Vol. 37. P. 27. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)80110-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)80110-6)
- [15] Shien T., Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 50. Issue 3. P. 225-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- [16] Recent advances in neoadjuvant therapy for breast cancer / D. A. Potter et al. *Faculty Reviews*. 2021. Vol. 10. <https://doi.org/10.12703/fr/10-2>
- [17] Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer / T. Hyder et al. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021. Vol. 13. P. 199-211. <https://doi.org/10.2147/bcct.s273058>

- [18] Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. / B. Fisher et al. *Journal of Clinical Oncology*. 1997. Vol. 15. Issue 7. P. 2483-2493. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>
- [19] Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval / Center for Drug Evaluation and Research. July 2020. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>
- [20] Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease / S. Samiei et al. *JAMA Surgery*. 2021. P. e210891. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0891>
- [21] Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis / L. M. Spring et al. *Clinical Cancer Research*. 2020. Vol. 26. Issue 12. P. 2838-2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3492>
- [22] Neoadjuvant Endocrine Therapy as an Alternative to Neoadjuvant Chemotherapy Among Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: Pathologic and Surgical Outcomes / L. Cao et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2021. Vol. 28. Issue 10. P. 5730-5741. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10459-3>
- [23] The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / H. D. Bear et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2003. Vol. 21. Issue 22. P. 4165-4174. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.005>
- [24] Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes / G. von Minckwitz et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30. Issue 15. P. 1796-1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
- [25] Does the Sequence of Anthracycline and Taxane Matter? The NeoSAMB Trial / J. Bines et al. *The Oncologist*. 2020. Vol. 25. Issue 9. P. 758-764. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0805>
- [26] Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group / G. von Minckwitz et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23. Issue 12. P. 2676-2685. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.078>
- [27] Neoadjuvant everolimus plus letrozole versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for ER-positive, HER2-negative breast cancer: a randomized pilot trial / W. Wu et al. *BMC Cancer*. 2021. Vol. 21. Issue 1. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08612-y>
- [7] Li, Z. H., Hu, P. H., Tu, J. H., & Yu, N. S. (2016). Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*, 7(40), 65024-65033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11344>
- [8] Fragomeni, S. M., Sciallis, A., & Jeruss, J. S. (2018). Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 27(1), 95-120. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005>
- [9] National Comprehensive Cancer Network. (2021, December 20). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer version 4.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- [10] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 30(10), 1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189>
- [11] Gandhi, S., Brackstone, M., Hong, N., Grenier, D., Donovan, E., Lu, F. I., Skarpathiotakis, M., Lee, J., Boileau, J. F., Perera, F., Simmons, C., Joy, A. A., Tran, W. T., & Canadian National Neoadjuvant Breast Cancer Consortium (2022). A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast cancer research and treatment*, 193(1), 1-20. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06522-6>
- [12] Shimoi, T., Nagai, S. E., Yoshinami, T., Takahashi, M., Arioka, H., Ishihara, M., Kikawa, Y., Koizumi, K., Kondo, N., Sagara, Y., Takada, M., Takano, T., Tsurutani, J., Naito, Y., Nakamura, R., Hattori, M., Hara, F., Hayashi, N., Mizuno, T., Miyashita, M., ... Toyama, T. (2020). The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2018 edition. *Breast cancer*, 27(3), 322-331. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01085-0>
- [13] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45(2), 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [14] Ogston, K. N., Miller, I., Payne, S., Hutcheon, A. W., Sarkar, T. K., & Heys, S. D. (2001). A novel grading system to assess pathological response and predict survival in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*, 37, 27. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)80110-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)80110-6)
- [15] Shien, T., & Iwata, H. (2020). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal Of Clinical Oncology*, 50(3), 225-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- [16] Potter, D. A., Herrera-Ponzanelli, C. A., Hinojosa, D., Castillo, R., Hernandez-Cruz, I., Arrieta, V. A., Franklin, M. J., & Yee, D. (2021). Recent advances in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Faculty reviews*, 10, 2. <https://doi.org/10.12703/r/10-2>
- [17] Hyder, T., Bhattacharya, S., Gade, K., Nasrazadani, A., & Brufsky, A. M. (2021). Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *Breast cancer*, 13, 199-211. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S273058>
- [18] Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., Wieand, S., Roubidou, A., Margolese, R. G., Cruz, A. B., Jr, Fisher, E. R., Wickerham, D. L., Wolmark, N., DeCillis, A., Hoehn, J. L., Lees, A. W., & Dimitrov, N. V. (1997). Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of clinical oncology*, 15(7), 2483-2493. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>
- [19] Center for Drug Evaluation and Research. (2020, July). *Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval*. Retrieved from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>
- [20] Samiei, S., Simons, J. M., Engelen, S., Beets-Tan, R., Classe, J. M., Smid, M. L., & EUBREAST Group (2021). Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA surgery*, 156(6), e210891. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0891>
- [21] Spring, L. M., Fell, G., Arfe, A., Sharma, C., Greenup, R., Reynolds, K. L., Smith, B. L., Alexander, B., Moy, B., Isakoff, S. J., Pami-giani, G., Trippa, L., & Bardia, A. (2020). Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clinical cancer research*, 26(12), 2838-2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>
- [22] Cao, L., Sugumar, K., Keller, E., Li, P., Rock, L., Simpson, A., Freyvo-gel, M., Montero, A. J., Shenk, R., & Miller, M. E. (2021). Neoadjuvant Endocrine Therapy as an Alternative to Neoadjuvant Chemotherapy Among Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: Pathologic and Surgical Outcomes. *Annals of surgical oncology*, 28(10), 5730-5741. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10459-3>

References

- [1] Syvak, L. A., Veriovkina, N. O., & Lyalkin, S. A. (2014). Prognostychni faktory pry raku hrudnoi zalozy. Suchasnyi stan problemy [Breast cancer prognostic factors. Current state of the problem]. *Klinichna onkologiya*, (4), 46-48. [in Ukrainian]. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/12844>
- [2] Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. Y., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2021). Cancer in Ukraine, 2019-2020. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*, 22. [in Ukrainian]. http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
- [3] World Health Organization. (2021, March 26). Breast cancer. *World Health Organization Statistic*. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>
- [4] Gonzalez-Angulo, A. M., Morales-Vasquez, F., & Hortobagyi, G. N. (2007). Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Advances in experimental medicine and biology*, 608, 1-22. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74039-3_1
- [5] Morra, A., Jung, A. Y., Behrens, S., Keeman, R., Ahearn, T. U., Anton-Culver, H., Arndt, V., Augustinsson, A., Auvinen, P. K., Beane Freeman, L. E., Becher, H., Beckmann, M. W., Blomqvist, C., Bojesen, S. E., Bolla, M. K., Brenner, H., Briceno, I., Brucker, S. Y., Camp, N. J., Campa, D., ... NBCS Collaborators (2021). Breast Cancer Risk Factors and Survival by Tumor Subtype: Pooled Analyses from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 30(4), 623-642. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0924>
- [6] Abubakar, M., Figueroa, J., Ali, H. R., Blows, F., Lissowska, J., Caldas, C., Easton, D. F., Sherman, M. E., Garcia-Closas, M., Dowsett, M., & Pharoah, P. D. (2019). Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Modern pathology*, 32(9), 1244-1256. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0270-4>

- [23] Bear, H. D., Anderson, S., Brown, A., Smith, R., Mamounas, E. P., Fisher, B., Margoese, R., Theoret, H., Soran, A., Wickerham, D. L., Wolmark, N., & National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 (2003). The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology*, 21(22), 4165-4174. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.005>
- [24] Von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G. E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., & Loibl, S. (2012). Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*, 30(15), 1796-1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
- [25] Bines, J., Small, I. A., Sarmiento, R., Kestelman, F., Silva, S., Rodrigues, F. R., Faroni, L., Gonçalves, A., Ebecken, E., Maroun, P., Millen, E., & Bonamino, M. (2020). Does the Sequence of Anthracycline and Taxane Matter? The NeoSAMBAA Trial. *The oncologist*, 25(9), 758-764. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0805>
- [26] Von Minckwitz, G., Raab, G., Caputo, A., Schütte, M., Hilfrich, J., Blohmer, J. U., Gerber, B., Costa, S. D., Merkle, E., Eidtmann, H., Lampe, D., Jackisch, C., du Bois, A., & Kaufmann, M. (2005). Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *Journal of clinical oncology*, 23(12), 2676-2685. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.078>
- [27] Wu, W., Chen, J., Deng, H., Jin, L., He, Z., Rao, N., Nie, Y., Yao, Y., Yang, Y., Su, F., & Liu, J. (2021). Neoadjuvant everolimus plus letrozole versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for ER-positive, HER2-negative breast cancer: a randomized pilot trial. *BMC cancer*, 21(1), 862. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08612-y>

Immunohistochemical characteristics of inducible nitric oxide synthase and estrogen receptors alpha expression in patients with keratoderma climactericum

H. I. Makurina ^{ID}*^F, S. I. Tertyshnyi ^{ID}^C, V. H. Siusiuka ^{ID}^E,
O. V. Veretelnyk ^{ID}^B, O. K. Synakh ^{ID}^{A-E}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Aim. To examine the characteristics of immunohistochemical expression of inducible nitric oxide synthase and estrogen receptors alpha in patients with keratoderma climactericum compared to postmenopausal women with clinically intact skin, to reveal possible correlation between these markers' expression levels and pathomorphogenesis of menopausal keratoderma.

Materials and methods. The pathomorphological and immunohistochemical analysis was performed on the biopsy material of 22 patients with keratoderma climactericum, who constituted the study group, and on the autopsy material from 32 women in a postmenopausal period without any signs of climacteric keratoderma, who were considered as a control group.

Results. A significant difference was found in the area and intensity of inducible nitric oxide synthase expression between the study group diagnosed with keratoderma climactericum and the control group with unaffected skin, with increasing expression parameters among patients with keratoderma. A significant difference was also observed in the area and intensity of estrogen receptors alpha expression between the study and the control group, this time with increasing expression parameters among the control group.

Conclusions. Patients with keratoderma climactericum demonstrate statistically significantly higher levels of nuclear and cytoplasmic expression of inducible nitric oxide synthase in epidermal and dermal cells than individuals from the control group, which may indicate acute inflammation as a part of climacteric keratoderma pathogenesis. The area and intensity of estrogen receptors alpha expression in material from patients diagnosed with menopausal keratoderma are lower than in the material from the control group, which demonstrates a correlation between estrogen-deficient state in postmenopausal period and the development of skin changes in women with keratoderma climactericum.

Key words: palmoplantar keratoderma, climacteric, inducible nitric oxide synthase, estrogen receptor alpha, pathomorphological and immunohistochemical studies.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (4), 425-430

*E-mail:
makurinagalina1@gmail.com

Імуногістохімічна характеристика експресії індукцибельної синтази оксиду азоту та альфа-рецепторів естрогену в пацієнтів із клімактеричною кератодермією

Г. І. Макуріна, С. І. Тертишний, В. Г. Сюсюка, О. В. Веретельник, О. К. Синах

Мета роботи – вивчити особливості імуногістохімічної експресії індукцибельної синтази оксиду азоту та рецепторів естрогену альфа в пацієнтів із клімактеричною кератодермією порівняно з жінками в постменопаузі з клінічно інтактною шкірою, виявити можливу кореляцію між рівнями експресії цих маркерів і патоморфогенезом менопаузальної кератодермії.

Матеріали та методи. Патоморфологічний та імуногістохімічний аналіз здійснили на біопсійному матеріалі 22 пацієнток із клімактеричною кератодермією (група дослідження) та на аутопсійному матеріалі 32 жінок у постменопаузальному періоді без ознак клімактеричної кератодермії (контрольна група).

Результати. Виявили значущу різницю за площею та інтенсивністю експресії індукцибельної синтази оксиду азоту між групою дослідження (з діагнозом клімактерична кератодермія) та контрольною групою (з неураженою шкірою) зі збільшенням параметрів експресії в пацієнтів із кератодермією. Суттєву різницю також визначили за площею та інтенсивністю експресії рецепторів естрогену альфа між групою дослідження та контрольною з підвищенням параметрів експресії в препаратах від обстежених без ознак клімактеричної кератодермії.

Висновки. У пацієнтів із клімактеричною кератодермією виявили статистично вірогідно вищі рівні ядерної та цитоплазматичної експресії індукцибельної синтази оксиду азоту в епідермальних і дермальних клітинах, ніж в осіб контрольної групи. Це може вказувати на запалення як частину патогенезу клімактеричної кератодермії. Площа й інтенсивність експресії рецепторів естрогену альфа в шкірі пацієнток із менопаузальною кератодермією менші, ніж в осіб контрольної групи; це показує кореляцію між естроген-дефіцитним станом у постменопаузі та розвитком шкірних змін у жінок із клімактеричною кератодермією.

Ключові слова: долонно-підшовна кератодермія, клімактерій, індукцибельна синтаза оксиду азоту, альфа-рецептори естрогену, патоморфологічне та імунохімічне дослідження.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 425-430

Keratoderma climactericum (KC) is a term, firstly proposed by Haxthausen in 1934, who described a condition developing in postmenopausal women with appearance of non-pruritic circumscribed hyperkeratosis of the palms and soles. Haxthausen's disease is one of the most common forms of acquired palmoplantar keratoderma, which occurs

in 10–15 % of females in the climacteric period, often in pressure and abrasion sites, and is associated with hypertension and obesity [1].

Clinical manifestation of this dermatosis is presented by hyperkeratotic papules with clear margins, which do not rise above the skin surface and tend to coalesce into plaques

with appearance of skin fissures, localized on palms and soles exclusively. Hyperkeratotic lesions on the plantar surfaces are usually larger, than on the palmar surface, and gradual development of deep, sometimes even bleeding fissuring, may cause painful walking. The disease is prone to progression with the growth of lesion areas, loss of edges' clarity, increase in degree of infiltration and a number and depth of fissures [2].

Histological examination of the skin in patients with KC usually observes the following changes: a thickening of the epidermis, moderate acanthosis, pronounced hyperkeratosis, in some cases – small focal parakeratosis and spongiosis, moderate papillomatosis, edema and slight, predominantly perivascular lymphohistiocytic infiltration of derma [3,4].

Estrogen deficiency is considered to be the major reason of KC development. Estradiol levels rapidly decline after menopause, which adversely affects many cellular and homeostatic skin mechanisms, as well as other significant physiological functions. The changes include loss of collagen and elastin, decrease in vascularity, resulting in cellular and extracellular degradation which leads to dryness, wrinkles, atrophy, impaired barrier function and decreased antioxidant capacity of skin [5].

Two estrogen receptors (ERs), α and β , are the predominant transducers of estrogenic signals in the skin. Their relative expression levels start to decrease as women enter an estrogen-deficient state after menopause, however, the role of this decline as well as of estrogen deficiency in general in the development of KC is still not completely identified [6].

The inflammatory component of KC pathogenesis, manifested by lymphohistiocytic dermal infiltration, observed in histological examinations of patients with KC, requires thorough assessment in order to understand the nature of this disorder. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) is the enzyme, involved in a formation of nitric oxide (NO), which can be expressed by immune (macrophages, neutrophils, monocytes) as well as by non-immune (fibroblasts, keratinocytes) cells. iNOS can be strongly induced by proinflammatory stimuli, and thus be an indicator of inflammation. A large amount of NO, produced by iNOS is toxic, and may cause oxidative damage, nitrosative stress and apoptosis, contributing to the subsequent pathological skin changes [7,8].

The pathogenesis of KC still remains insufficiently researched as well as the role of iNOS expression and the mechanisms of estrogen deficiency effects on skin in postmenopausal women.

Aim

To examine the characteristics of immunohistochemical expression of iNOS and ER α in patients with KC compared to postmenopausal women with clinically intact skin in order to reveal possible correlation between these markers' expression levels and pathomorphogenesis of KC.

Materials and methods

The pathomorphological and immunohistochemical analysis was performed on the biopsy material of 22 patients with KC. The study group consisted of 22 women aged 46–60

years, in a climacteric period, who were diagnosed with KC. The autopsy material from 32 women aged 46–60 years, in a postmenopausal period without any signs of KC, obtained during surgical dermatology interventions, was used as a control group.

Biopsy and autopsy material of the skin was fixed in neutral 10 % buffered formalin (pH 7.0) for 24 hours, then the standard method of paraffin section preparation of 4 μ m thick was used for further histological and immunohistochemical examination (IHC analysis).

Microscopy of skin samples of the study and control groups was evaluated using histological staining with hematoxylin and eosin.

IHC analysis using monoclonal and polyclonal antibodies were performed on serial paraffin sections placed on adhesive slides "SUPER FROST PLUS" by "DAKO" company (Denmark). Deparaffinization and rehydration with simultaneous high-temperature unmasking of antigens were performed by heating in a RT module using Dewax & HIER buffer H by "Thermo Fisher Scientific", USA (pH = 9.0), endogenous peroxidase activity was inhibited with 3 % H₂O₂ solution. Incubation with primary antibodies was performed according to the instructions of the manufacturers, visualization of the IHC reaction was performed using the detection system UltraVision Quanto HRP + DAB System ("Thermo Fisher Scientific", USA). The sections were stained with Mayer's hematoxylin and sealed in Canada balsam.

Polyclonal antibody Rb a-Hu iNOS kit ("Thermo Fisher Scientific", USA) was used to identify enzyme that catalyzes the formation of NO in epitheliocytes.

Immunohistochemical reactivity for iNOS was defined as the proportion score multiplied by the intensity score. The proportion score was defined as 0 – <5 %; 1 – 6–25 %; 2 – 26–75 %; or 3 – >76 % positive cells. The staining intensity score was defined as 0 – negative; 1 – weak; 2 – moderate; 3 – strong. The total score ranged from 0 to 9. The immunoreactivity scores were used to classify the samples into one of the following three groups based on the final score: negative immunoreactivity, defined as a total score of 0; low expression, defined as a total score of 1–3; moderate expression, defined as a total score of 4–6; and high expression, defined as a total score of >6.

To determine estrogen-dependent cells and their localization, a monoclonal antibody Mo a-Hu Estrogen Receptor-Alpha, Clone SP1 kit ("Thermo Fisher Scientific", USA) was used.

Semi-quantitative analysis was performed following the Allred morphological scoring system for estrogen receptors (Er). In the Allred scoring system, cells are assigned a score from 0 to 5 depending on the proportion of stained cells (Proportion Score [PS]): 0 – no cells are Er positive, 1 – <1 % cells are Er positive, 2 – 1–10 % of cells are Er positive, 3 – 11–33 % of cells are Er positive, 4 – 34–66 % of cells are Er positive, 5 – 67–100 % of cells are Er positive, and a score from 0 to 3 is assigned depending on the intensity of staining (Intensity Score [IS]): 0 – negative expression, 1 – weak expression, 2 – moderate expression and 3 – strong expression.

Microphotographs of histological and IHC skin samples of the study and control groups were recorded in an Axioplan 2 microscope ("Carl Zeiss", Germany) using a digital camera Camedia C5060WZ Olympus (Japan).

Statistical processing of the results was performed on a personal computer in the program Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., USA, license No. JPZ804I382130ARCN10-J). The hypothesis of the distribution normality for the studied indicators was tested using the Shapiro–Wilk test. Data with a different from normal distribution were presented using the median and interquartile range of Me (Q1; Q3), and the data obtained in the study and control groups were compared using the nonparametric Mann–Whitney U test for two independent groups. For all types of analysis, differences were considered significant at a P level <0.05.

Results

Pathohistological examination of skin biopsies of patients with menopausal keratoderma showed signs of diffuse acanthosis, mainly of the spinous layer of the epidermis, with the presence of single eosinophilic apoptotic Civatte bodies and morphological manifestations of severe hyperkeratosis (Fig. 1).

In isolated cases, there were weak signs of epitheliocyte spongiosis, local parakeratosis of the stratum corneum with the preservation of nuclei in single keratinocytes. Signs of balloon degeneration of single epitheliocytes were detected in the cells of the basal and spinous layers, and single microvesicular lipid inclusions were visualized in the cytoplasm of the cells in the spinous and granular layers. Examination of the papillary dermis revealed signs of weak interstitial edema and the presence, mainly perivascularly, of foci with moderate lympho-macrophage inflammatory infiltration (Fig. 2).

IHC analysis with monoclonal antibodies to iNOS among patients with keratoderma revealed moderate intensity of nuclear expression, mainly of nucleoplasmic type, with an area of 35.02 (28.04; 41.32) %. The highest expression of iNOS was associated with the nuclear membranes of epitheliocytes in the basal and parabasal layers of the epidermis with a gradual decrease in the number of immunopositive nuclei in cells in the spinous and granular layers of the epidermis (Fig. 3). At the same time, cytoplasmic expression of iNOS was observed in epitheliocytes, the degree and intensity of which varied considerably among patients of this clinical group.

A study of the dermal complex showed that in the papillary layer of the dermis, iNOS expression was observed among vascular endothelial cells and foci of immunocompetent cells.

Cytoplasmic expression of iNOS in the epidermis of clinically unaltered skin in the vast majority of cases was negative or was detected only in single apical cells within the spinous layer of the epidermis (Fig. 4).

When comparing the results of iNOS expression among the control group, a mild intensity of nuclear expression was observed in the cells within the spinous and granular layers, mainly of the nuclear type, the area of which was 23.84 (15.00; 28.00) %.

In the study group of patients with keratoderma and clinically unaffected epidermis, via the statistical analysis of the data using the Mann–Whitney U-test, a significant difference was found between the area and intensity of iNOS expression ($U = 22.000$; $P < 0.05$) with increasing expression parameters among patients with keratoderma.

IHC analysis of epitheliocytes to estrogen alpha-receptors (ER α) in the group of patients with keratoderma in all cases had a negative expression, low intensity of nuclear expression was observed in single cambial cells of the sebaceous glands, the area of which was 4.61 (3.15; 6.35) %; among the glandulocytes of the excretory and terminal ducts of the sweat glands and among the cells of the hair follicles, the expression of ER α was also absent (Fig. 5).

The area of ER α expression among the control group was 11.62 (9.65; 13.06) %, the morphogenesis of immunohistochemical changes was mainly localized only in the nuclei of cells in the basal layer of the epidermis (Fig. 6).

During examination of the dermal complex, nuclear expression of ER α among the cambial cells of the sebaceous glands, in single differentiating sebocytes and dermal fibroblasts was observed, immunopositive reaction was revealed in the glandulocytes of the excretory ducts of the sweat glands. During microscopy of hair follicles at different levels of section, immunopositive coloring of ER α was observed only in cells of the infundibular zone of a hair papilla and among basal cells of a hair bulb (Fig. 7).

Decreased number of α -estrogen receptors among the pilosebaceous skin complex did not exclude secretory dysfunction of sebaceous and sweat glands and caused changes in protein and lipid metabolism of the skin, which was manifested in the balloon degeneration of keratinocytes and the appearance of lipid vacuoles in the cytoplasm of single epitheliocytes, which was not observed in the control group.

Statistical analysis using the Mann–Whitney U-test, in the material of the study group of patients with keratoderma and clinically unaffected epidermis found a significant difference between the area and intensity of ER α expression ($U = 1.000$; $P < 0.05$) with increasing expression parameters among the control group.

Discussion

The study of iNOS expression in the skin in an animal experiment several decades ago proved that as a very mobile and indicative substance. Thus, in the study of injured skin of mice, the expression of iNOS and eNOS was determined both in and around the skin lesion and subsequently in granulation tissues, which may serve as a marker of inflammatory activity and duration of the lesion [9]. At the same time, it was noted that with the skin aging, age-related changes were accompanied by a decrease in L-arginine, a substrate for NO synthesis, and a decrease in iNOS expression, which reduced the bioavailability of L-arginine [10].

In practical medicine, the study of iNOS was conducted in non-inflammatory and inflammatory dermatoses. Thus, in melasma, there was a direct correlation between the increase in iNOS expression in the affected areas of the skin and the degree of activity in the disease clinical manifestation [11]. Examination of patients with psoriasis and concomitant hypertension showed an increase in iNOS expression in psoriatic plaques, which was accompanied by marked structural changes in the skin and was associated with systemic disorders of NO metabolism [12].

Recent studies on the role of iNOS in patients with melanoma suggested that elevated levels of its expression were a negative indicator of life expectancy and duration [13].

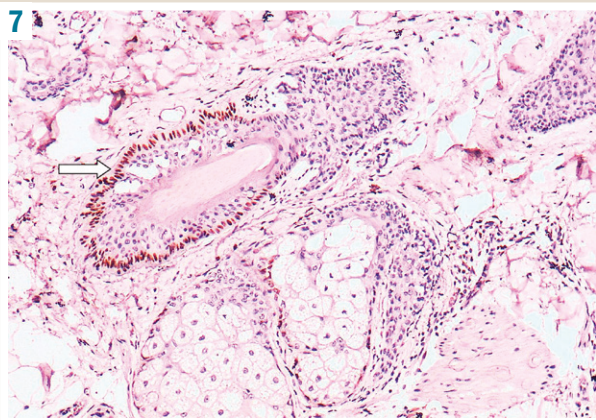
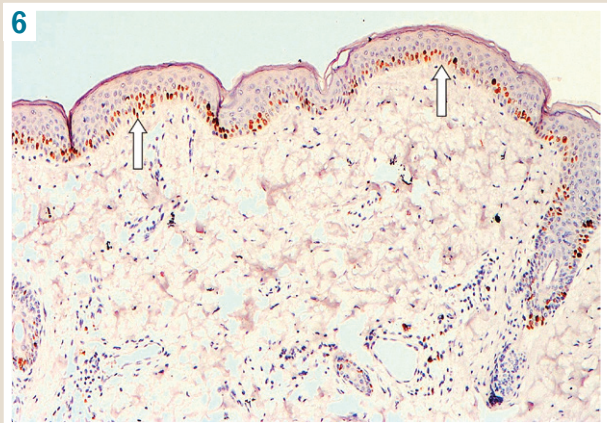
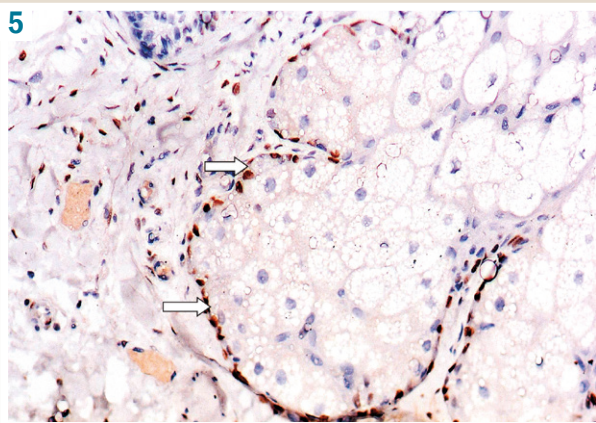
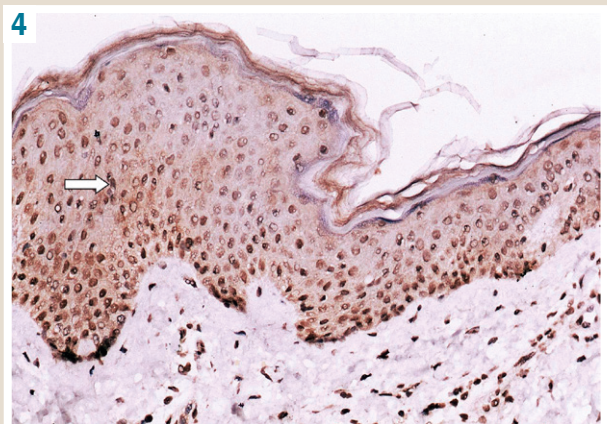
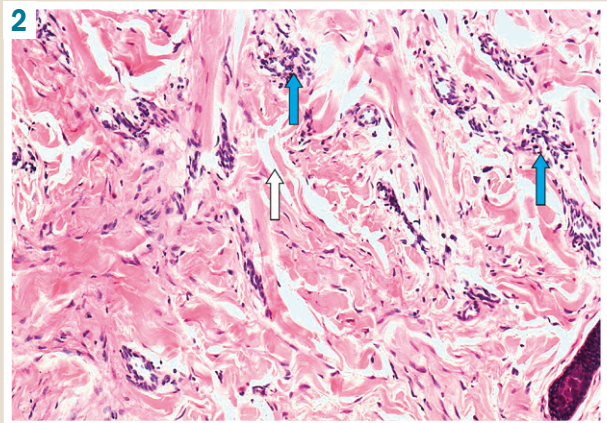
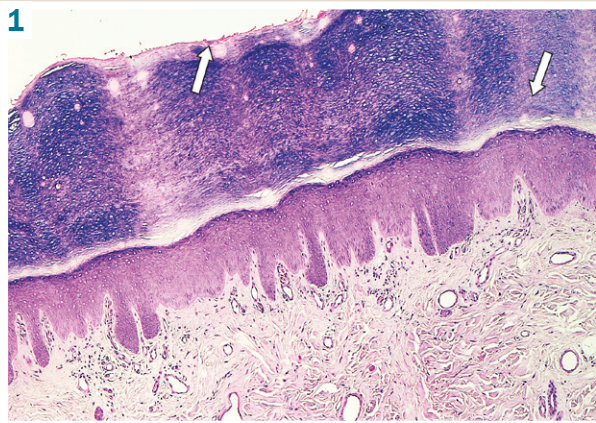


Fig. 1. Keratoderma, signs of severe hyperkeratosis of the integumentary epithelium (shown by arrows). Hematoxylin and eosin staining. Mag: $\times 200$.

Fig. 2. Interstitial edema (shown by white arrow) with the formation of foci with moderate perivascular lympho-macrophage inflammatory infiltration (shown by blue arrow), keratoderma. Hematoxylin and eosin staining. Mag: $\times 200$.

Fig. 3. Moderate nuclear expression of nucleoplasmic type among epitheliocytes in different layers of the epithelium (shown by arrow), keratoderma. Rb a-Hu iNOS. Mag: $\times 400$.

Fig. 4. Mild nuclear expression of the nuclear type in the epitheliocytes within the spinous and granular layers (shown by arrow), control group. Rb a-Hu iNOS. Mag: $\times 400$.

Fig. 5. Mild intensity of nuclear expression in single cambial cells of the sebaceous glands (shown by arrows), keratoderma. Mo a-Hu Estrogen Receptor-Alpha, Clone SP1. Mag: $\times 400$.

Fig. 6. Local mild nuclear expression among epitheliocytes of basal layer (shown by arrow), control group. Mo a-Hu Estrogen Receptor-Alpha, Clone SP1. Mag: $\times 200$.

Fig. 7. Local, moderate nuclear expression of the nucleoplasmic type in the pilosebaceous complex (shown by arrows), control group. Mo a-Hu Estrogen Receptor-Alpha, Clone SP1. Mag: $\times 200$.

iNOS expression can be induced by cytokines and other agents in almost any cell type, which leads to a massive production of NO. High levels of NO not only provide a cytotoxic effect on pathogens or tumor cells, but also damage to healthy tissues, resulting in a subsequent cascade of inflammatory reactions [14].

In our opinion, the increase in the area of iNOS expression in epitheliocytes among patients with keratoderma is one of the indicators of the acute phase of inflammation, as evidenced by perivascular increase in immunopositive lymphocytes and macrophages. Significantly activated synthesis of abnormal forms of NOSs amid pathological process in morphologically altered skin may play a role in the structural changes of the skin in this group of patients and serve as one of the diagnostic parameters of dermatosis.

The triggers and molecular mechanisms of KC development are not fully understood, though the main factor – estrogen deficiency in climacteric period – is considered to underly this disorder.

Estrogens are proved to play a significant role in skin aging, their deficiency results in decreased collagen content and elasticity, reduced vascularity, increased wrinkling and dryness. Estrogen effects on skin are realized through a complex system of interactions involving estrogen receptors alpha and beta [15,16].

Our study has shown the significant reduction in the ER α expression level among patients with KC. We consider this decrease in the area of α -estrogen-dependent cells in the epithelial-dermal complex to be related to the histological appearance of acanthosis signs and hyperkeratosis in patients with keratoderma, which may indicate imbalance between desquamation of keratinocytes and proliferative activity of basal epidermal cells. Thus, we can see a possible correlation between estrogen deficiency and the development of KC.

Thus, the revealed association between decreased levels of ER α expression in skin of patients with KC and increased levels of iNOS expression, accompanied by histological features of inflammation in foci of damage, can highlight one more mechanism of disease development and subsequent search of new therapeutic strategies of dermatosis correction.

Conclusions

1. Patients with keratoderma climactericum demonstrate statistically significantly higher levels of nuclear and cytoplasmic expression of inducible nitric oxide synthase in epidermal and dermal cells than individuals from the control group which may be an indicator of inflammation as a part of keratoderma climactericum pathogenesis.

2. The area and intensity of estrogen receptors alpha expression in material from the patients diagnosed with keratoderma climactericum are lower than in the material from the control group which demonstrates a correlation between estrogen deficient state in postmenopausal period and the development of skin changes in women with climacteric keratoderma.

Future research perspectives. The obtained results can serve as a basis for further research in the direction of NO metabolism and the corresponding therapeutic correction of patients with menopausal keratoderma.

Funding

The study was performed as a part of the scientific-research work of Zaporizhzhia State Medical University "Optimization of indications and complex therapy of patients with chronic recurrent dermatoses, sexually transmitted infections (STIs), according to clinical features, state of homeostasis regulatory systems, concomitant pathology, prediction, treatment and prevention of relapses", state registration No. 0118U004256.

Conflict of interests: authors have no conflict to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 31.03.2022

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2022

Information about authors:

Makurina H. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3293-2748](https://orcid.org/0000-0002-3293-2748)

Tertyshnyi S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3856-4234](https://orcid.org/0000-0003-3856-4234)

Siusiuka V. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3183-4556](https://orcid.org/0000-0002-3183-4556)

Veretelynyk O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2433-717X](https://orcid.org/0000-0003-2433-717X)

Synakh O. K., MD, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6626-7723](https://orcid.org/0000-0002-6626-7723)

Відомості про авторів:

Макуріна Г. І., д-р мед. наук, професор,

зав. каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Тертишний С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сюсюка В. Г., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Веретельник О. В., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Синах О. К., заочний аспірант каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Has, C., & Technau-Hafsi, K. (2016). Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14(2), 123-140. <https://doi.org/10.1111/ddg.12930>
- [2] Bolick, N. L., Trivedi, L. E., & Elston, D. M. (2021). Thick Hyperkeratotic Plaques on the Palms and Soles. *Cutis*, 107(3), 128, 134-135. <https://doi.org/10.12788/cutis.0200>
- [3] Sinach, O. K., & Fedotov, V. P. (2017). Osobennosti kliniko-morfologicheskikh i endokrinnykh sdvigov u bol'nykh klimaktericheskoi keratodermiei [Features of the clinical and morphological and endocrine

- alterations in patients with climacteric keratoderma]. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*, (1-4), 79-83. [in Russian].
- [4] Zapolsky, M. Ye., Lebedyuk, M. M., Frolova, A. I., Kvitko, L. P., & Nerubaschenko, S. V. (2015). Porazhenie kozhi kistei i stop pri ostrykh i khronicheskikh dermatozakh. Terapevicheskie vozmozhnosti na sovremennom etape [Skin lesions of hands and feet in acute and chronic dermatoses. Therapeutic possibilities at present stage]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, (3), 101-108. [in Russian].
- [5] Lephart, E. D., & Naftolin, F. (2021). Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatology and Therapy*, 11(1), 53-69. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00468-7>
- [6] Rzepecki, A. K., Murase, J. E., Juran, R., Fabi, S. G., & McLellan, B. N. (2019). Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *International journal of women's dermatology*, 5(2), 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.01.001>
- [7] Cinelli, M., Do, H., Miley, G., & Silverman, R. (2019). Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Medicinal Research Reviews*, 40(1), 158-189. <https://doi.org/10.1002/med.21599>
- [8] Xue, Q., Yan, Y., Zhang, R., & Xiong, H. (2018). Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3805. <https://doi.org/10.3390/ijms19123805>
- [9] Zhao, R., Guan, D. W., & Lu, B. (2005). Immunohistochemical study on expression of iNOS and eNOS during skin incised wound healing in mice. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 21(3), 161-164.
- [10] De Souza, A. Do P. B., de Oliveira, M. M. R., de Andrade, R. R., de Amorim, R. F. B., Bocca, A. L., & Borin, M. de F. (2017). The in vivo effect of L-arginine on skin elasticity in mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(3). <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300045>
- [11] Samaka, R. M., Bakry, O. A., Shoeib, M. A., & Zaaza, M. M. (2014). Expression of iNOS and NF- κ B in melasma: an immunohistochemical study. *Analytical and quantitative cytopathology and histopathology*, 36(5), 245-257.
- [12] Makurina, G. I., & Baudarbakova, M. M. (2016). Osoblyvosti aktyvnosti iNOS u vohnyshchakh urazhenoi shkiry khvorykh na psoriaz iz suputnoiu arterialnoiu hipertenzieiu [Features of iNOS activity in the skin lesions of patients with psoriasis and concomitant hypertension]. *Pathologia*, (2), 40-46. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.2.80990>
- [13] Ding, Z., Ogata, D., Roszik, J., Qin, Y., Kim, S. H., Tetzlaff, M. T., Lazar, A. J., Davies, M. A., Ekmekcioglu, S., & Grimm, E. A. (2021). iNOS Associates With Poor Survival in Melanoma: A Role for Nitric Oxide in the PI3K-AKT Pathway Stimulation and PTEN S-Nitrosylation. *Frontiers in oncology*, 11, 631766. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.631766>
- [14] Lind, M., Hayes, A., Caprnda, M., Petrovic, D., Rodrigo, L., Kruzliak, P., & Zulli, A. (2017). Inducible nitric oxide synthase: Good or bad?. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 93, 370-375. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.036>
- [15] Lephart, E. D. (2018). A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women. *Journal of cosmetic dermatology*, 17(3), 282-288. <https://doi.org/10.1111/jocd.12508>
- [16] Liu, T., Li, N., Yan, Y. Q., Liu, Y., Xiong, K., Liu, Y., Xia, Q. M., Zhang, H., & Liu, Z. D. (2020). Recent advances in the anti-aging effects of phytoestrogens on collagen, water content, and oxidative stress. *Phytotherapy research : PTR*, 34(3), 435-447. <https://doi.org/10.1002/ptr.6538>

Особливості впливу екзосом, виділених із плазми донорів та з кондиційного середовища мезенхімальних стромальних клітин плаценти, на паракринну секрецію мононуклеарних клітин периферичної крові людини

Л. В. Натрус^{1,A,E,D}, Ю. Г. Клись^{1,C,D}, Д. О. Лабудзинський^{2,C,D},
П. А. Черновол^{1,B}, Р. Н. Хайрнасов^{3,B}, П. Ф. Музиченко^{1,F}, І. М. Рижко^{1,B}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Інститут біохімії імені О. В. Палладіна Національної академії наук України, м. Київ, ³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Позаклітинні дрібно розмірні везикули – екзосоми – привертають увагу дослідників як перспективний інструмент регулювання міжклітинної комунікації. Терапевтичні ефекти, досягнуті за допомогою використання мезенхімальних стовбурових клітин (MSC), традиційно в медицині визначають як перевірену часом, багатовекторну стратегію лікування різних патологій. Так, окрім застосування безпосередньо MSC, актуальним є дослідження продуктів їх секреції.

Мета роботи – вивчити особливості впливу екзосом, виділених із плазми крові здорових донорів і з кондиційного середовища культивування MSC плаценти, на паракринну секрецію мононуклеарних клітин крові пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (XCH) *in vitro*.

Матеріали та методи. Дослідження особливостей паракринної секреції мононуклеарних клітин крові пацієнтів із XCH за вмістом протеїнів VEGF-A, MCP-1, ICAM-1 у середовищі їх культивування здійснили у двох напрямках експерименту: під дією екзосом, виділених із плазми крові здорових донорів, та екзосом, що виділені з середовища культивування MSC плаценти.

Результати. Інкубація мононуклеарних клітин периферичної крові (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) із плазматичними екзосомами сприяла підвищенню секреції VEGF-A у групі здорових донорів у 2,73 раза ($p \leq 0,05$), у пацієнтів із XCH – удвічі ($p \leq 0,05$), а також мала різноспрямований ефект на вміст протеїну ICAM-1: в групі донорів він підвищувався в 1,8 раза ($p \leq 0,05$), а в групі пацієнтів із XCH зменшувався в 1,4 раза ($p \leq 0,05$); секреція MCP-1 у групі донорів недовірно знижувалася на 10 % та вірогідно не змінювалася у пацієнтів. Інкубація PBMC з екзосомами, що виділені з кондиційного середовища MSC, не викликала достовірних змін паракринної секреції PBMC: у групі здорових добровольців спостерігали зменшення секреції VEGF-A на 25 %, ICAM-1 – на 17 %, MCP-1 – на 22 %; у групі пацієнтів із XCH секреція цих протеїнів зменшувалася на 19,7 %, 22,0 % та 25,0 % відповідно. Ефекти, що спостерігали при інкубації мононуклеарних клітин крові з екзосомами, виділеними з плазми крові здорових донорів і з кондиційного середовища культивування MSC плаценти, дають цінну інформацію щодо дизайну майбутніх досліджень у цьому напрямі клітинної біології.

Висновки. Дослідження на моделі *in vitro* показали особливості впливу екзосом, що виділені з плазми донорів і кондиційного середовища, на функціональні властивості мононуклеарних клітин периферичної крові людини.

Ключові слова:
екзосоми, хронічна серцева недостатність, мезенхімальні стромальні клітини плаценти, VEGF-A, MCP-1, ICAM-1.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 431-439

*E-mail:
yulya.klyvs@ukr.net

Characteristics of the effect of exosomes isolated from donor plasma and placenta-derived mesenchymal stromal cell-conditioned medium on the paracrine secretion of human peripheral blood mononuclear cells

L. V. Natrus, Yu. H. Klyvs, D. O. Labudzynskiy, P. A. Chernovol, R. N. Khairnasov, P. F. Muzychenko, I. M. Ryzhko

Extracellular small vesicles – exosomes, attract the attention of researchers as a promising tool for regulating intercellular communication. At the same time, the therapeutic effects achieved through the use of mesenchymal stem cells (MSCs) are traditionally considered by medicine as a time-tested, multi-vector strategy for the treatment of various pathologies. In particular, in addition to the application of MSCs directly, it is important to study the products of their secretion.

Aim. To study characteristics of the influence of exosomes isolated from blood plasma of healthy donors and conditioned medium of placental mesenchymal stromal cell (MSC) culture on paracrine secretion of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in patients with chronic heart failure (CHF) *in vitro*.

Materials and methods. The characteristics of paracrine secretion of PBMCs in patients with CHF by the content of proteins VEGF-A, MCP-1, ICAM-1 in their culture medium were studied in two directions: under the influence of exosomes isolated from plasma of healthy donors and exosomes isolated from placental MSC culture medium.

Results. Incubation of PBMCs with plasma exosomes increased VEGF-A secretion in the group of healthy donors by 2.73 times ($P \leq 0.05$), in patients with CHF – by 2 times ($P \leq 0.05$); but there were a multidirectional effect on the content of ICAM-1 protein: it was 1.8 times ($P \leq 0.05$) increased in the group of donors and 1.4 times ($P \leq 0.05$) decreased in the group of CHF patients; MCP-1 secretion was insignificantly 10 % reduced in the donor group and did not change significantly in patients. Incubation of PBMC with exosomes isolated from MSC conditioned medium did not cause significant changes in paracrine secretion of PBMCs: there

Key words:
exosomes, chronic heart failure, placental mesenchymal stromal cells, VEGF-A, MCP-1, ICAM-1.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (4), 431-439

was a decrease in secretion of VEGF-A by 25 %, ICAM-1 by 17 %, MCP-1 by 22 % in the group of healthy volunteers; secretion of these proteins was 19.7 %, 22.0 % and 25.0 % decreased, respectively, in the group of CHF patients. The effects observed in the incubation of PBMCs with exosomes isolated from blood plasma of healthy donors and conditioned medium of placental MSC culture have provided valuable information for the design of future studies in this area of cell biology.

Conclusions. Our studies have demonstrated *in vitro* the effects of exosomes isolated from donor plasma and conditioned medium on the functional properties of human PBMCs.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – глобальна медична проблема, оскільки в останні кілька десятиліть у всьому світі постійно зростає поширеність і захворюваність на цю патологію. ХСН вважають основною причиною смерті в пацієнтів зі встановленими серцево-судинними та метаболічними захворюваннями. Ефективне лікування, профілактика поглиблення ХСН залишаються не вирішеною проблемою, оскільки сучасне уявлення про розвиток стану виходить за межі механічної дисфункції системи кровообігу та включає взаємодію багатьох патофізіологічних механізмів (запалення, ендотеліальна дисфункція, ремоделювання тканин, нейрогормональна та ендокринна передача сигналів), а також зв'язок із сечовидільною та нервовою системами [1]. Небезпечність цих станів зумовлює актуальність пошуку нових стратегічних підходів до лікування.

Позаклітинні везикули – екзосоми – привертають увагу дослідників як потужні засоби міжклітинної комунікації. Екзосоми – пухирці розміром 40–160 нм, що походять з ендосомних компартментів, складаються з двошарової ліпідної мембрани, містять різноманітні молекулярні компоненти, включаючи ДНК, РНК, ліпіди та білки, а також мають здатність транспортувати свій вміст, впливаючи на різні фізіологічні та патологічні функції клітини-реципієнта [2,3].

Останнім часом терапію на основі мезенхімальних стовбурових клітин (mesenchymal stromal cells, MSC) вважають перспективною стратегією при різних захворюваннях. Аналіз наукових досліджень свідчить про сприятливий терапевтичний вплив, зумовлений проліферативними, антиапоптичними та протизапальними ефектами MSC при хронічних запальних процесах. Дедалі більше досліджень підтверджують, що терапевтичні переваги MSC здебільшого опосередковуються паракринними функціями, секрецією факторів росту, хемокинів і цитокінів, а не їхніми диференційними властивостями. Тому дослідники все більше цікавляться терапевтичною цінністю біоактивних молекул, отриманих із MSC, особливо позаклітинних везикул, які вважають ключовими компонентами паракринного ефекту під час лікувального впливу на основі MSC [4–6]. Опубліковано відомості, що екзосоми, отримані з MSC, характеризуються позитивним терапевтичним ефектом при відновленні пошкоджених тканин на моделях захворювань печінки та нирок, серцево-судинних і неврологічних захворювань [7,8]. Терапія на основі екзосом із MSC здається більш перспективною, оскільки вона з меншою імовірністю спричиняє реакції імунного відторгнення, безпечна для реципієнта, не порушує етичні аспекти, а отже їй властиві важливі прикладні переваги [9,10].

Мета роботи

Вивчити особливості впливу екзосом, виділених із плазми крові здорових донорів і з кондиційного середовища

культивування MSC плаценти, на паракринну секрецію мононуклеарних клітин крові пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю *in vitro*.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження *in vitro* залучили чоловіків, хворих на ХСН (ХСН, n = 28), віком 62 роки [56–76] (44–81) (Me [QI+QIII] (Min-Max)). Пацієнти надходили на лікування у відділення терапевтичного профілю Університетської клініки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, в останні 5 років перенесли інфаркт міокарда. Ступінь ХСН визначали згідно з критеріями: фракція викиду лівого шлуночка – 40–49 % за даними ехокардіографії, натрійуретичний пептид ргоВ-типу – понад 400 пг/л, рівень феритину – менше ніж 100 мкг/л у сироватці. Критерії виключення з дослідження: наявність захворювань печінки, що прогресують; респіраторні захворювання; діагностовані ниркова недостатність, злоякісні захворювання, септицемія; стероїдна терапія, що триває; наявність інших запальних патологій. Кров для дослідження брали під час надходження в стаціонар до початку лікування.

Контрольна група (КГ, n = 24) – добровольці чоловічої статі (віком 35 років [24,5–43,5] (21–49) (Me; [QI+QIII] (Min-Max)), які звернулися до Університетської клініки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця для профогляду. За результатами огляду, опитування, біохімічного та гематологічного дослідження крові вони визначені як відносно здорові особи.

У дослідження залучали лише чоловіків, оскільки в попередній роботі встановлена розбіжність паракринної секреції цитокінів мононуклеарними клітинами периферичної крові під впливом екзосом залежно від статі [11]. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на використання біоматеріалу для дослідження (протокол № 128 від 23.12.2019 р. Комісії з біоетики НМУ імені О. О. Богомольця).

Мононуклеарні клітини периферичної крові (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) виділяли з венозної крові пацієнтів та осіб КГ, досліджували їхні властивості культуральним методом. Екзосоми виділяли з плазми донорів (ЕкзоПл) і з кондиційного середовища MSC плаценти (ЕкзоMSC), що надане ТОВ «Інститут клітинної терапії» згідно з договором про наукове співробітництво № 2 від 02.04.2021 р. Після активації клітин шляхом 24-годинної культивування PBMC із ліпополісахаридами (#L2630, Sigma-Aldrich, США) додавали суспензію екзосом для інкубації протягом доби.

Дослідження паракринної секреції клітин здійснили методом ІФА шляхом визначення біологічних речовин у середовищі культивування PBMC усіх груп на тлі інкубації з екзосомами та без впливу екзосом. Оцінювання паракринної секреції здійснили за рівнями фактора

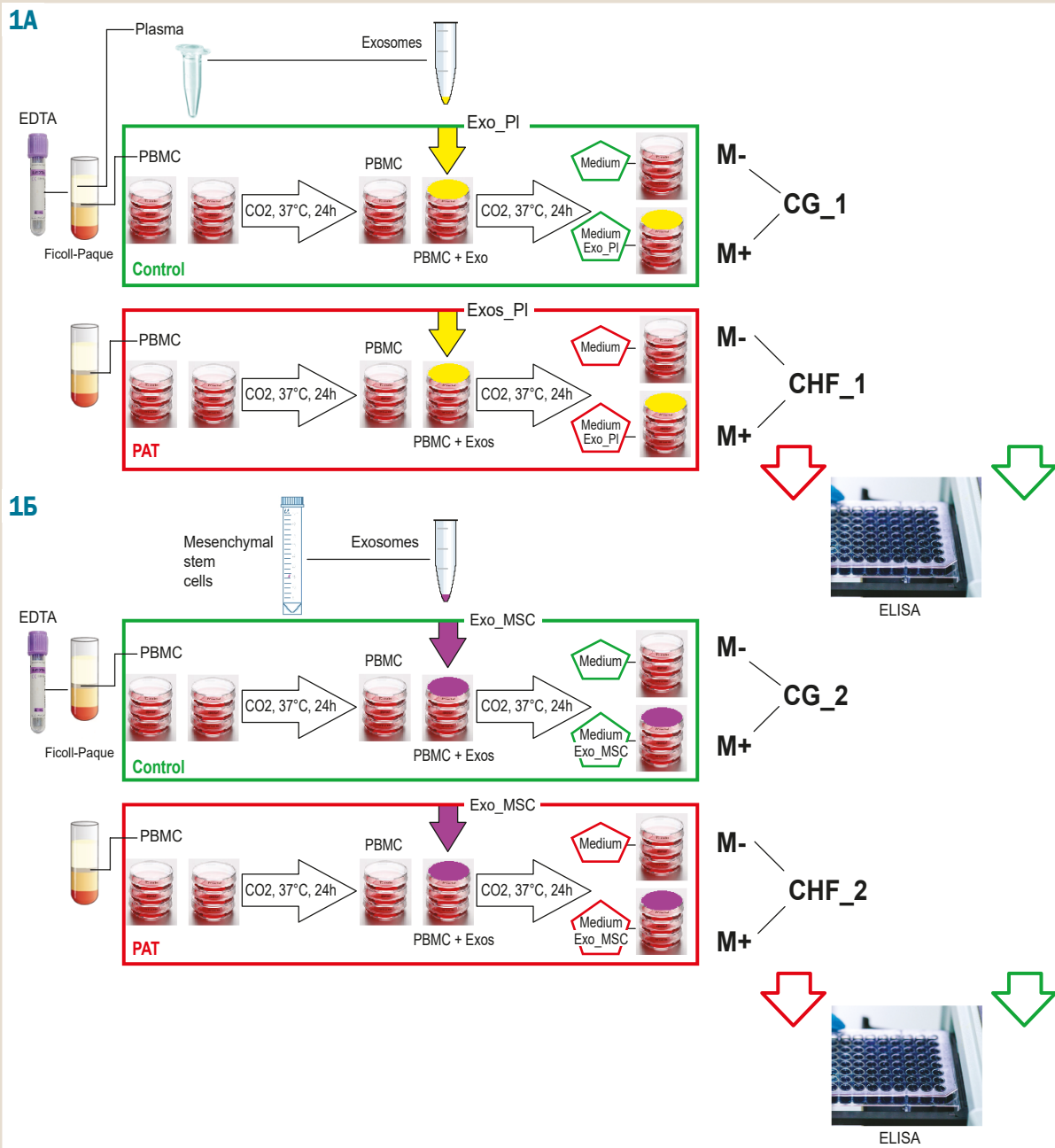


Рис. 1. Дизайн дослідження, що здійснили у 1 серії (А) та 2 серії (Б) із PBMC пацієнтів (PAT) із XCH у двох групах CHF_1, CHF_2, а також здорових добровольців (Control) у двох групах CG_1, CG_2.

PBMC: мононуклеарні клітини периферичної крові; **Exo_PI:** екзосоми, що виділені з плазми осіб КГ; **Exo_MSC:** екзосоми, що виділені з кондиційного середовища MSC плаценти; **Medium (M):** середовище культивування PBMC.

росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF-A), молекул клітинної адгезії (inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1), хемоатрактантного протеїну моноцитів (monocyte chemoattractant protein, MCP-1), що визначені в середовищі культивування мононуклеарів.

У першій серії досліджень вивчали секрецію клітин пацієнтів XCH1 (n = 12) та осіб КГ1 (n = 12) під впливом ЕкзоПл. У другій серії, яку здійснили пізніше, вивчали секрецію клітин пацієнтів XCH2 (n = 13) та осіб КГ2 (n = 12) під впливом ЕкзоMSC.

Дизайн експерименту наведено на схемі (рис. 1).

Для дослідження використовували венозну кров, що брали натще у вакуумні пробірки з антикоагулянтном EDTA. Кров розводили (1:1) стандартним фосфатним буфером (PBS), центрифугували у градієнті фіколу (Ficoll-Paque TM, GE Healthcare, Швеція) у співвідношенні 3:4, 400×g протягом 25 хв за температури 18 °С. Осад клітин після відбирання промивали холодним PBS (вільним від Ca²⁺/Mg²⁺). Клітини кожного пацієнта культивували в 3 мл середовища Roswell Park Memorial Institute medium – RPMI-1640 (Sigma-Aldrich), що до-

повнене 5 % FCS (Gibco® Invitrogen), 1 % пеніциліном/стрептоміцином і 1 % L-глутаміном (Sigma-Aldrich) за температури 37 °C, 5 % CO₂ [12] у двох чашках Петрі (60 mm, Thermo scientific, США, #130181) протягом 24 годин із 50 нг/мл LPS. Після цього в одну з чашок Петрі додавали суспензію екзосом і продовжували інкубацію ще протягом доби. Важлива умова стандартизації експерименту – поміщення до кожної чашки Петрі 2 млн клітин. Для цього кількість лейкоцитів визначили за допомогою гематологічного аналізатора у венозній крові пацієнтів, в ізолюваній популяції РВМС, додатково оцінили в камері Горяєва методом візуального обрахунку. Далі шляхом розрахунку визначали об'єм рідини, якій містив 2 млн клітин, і вносили в кожну чашку Петрі.

Екзосоми (ЕкзоГП) виділяли з плазми осіб КГ, яку збирали шляхом центрифугування цільної крові, за допомогою набору для ізоляції Total Exosome (Invitrogen, США, #4484450) за протоколом виробника. Отримали загальний пул екзосом від кількох донорів. Із 12 здорових донорів рандомно обрали 6 для виділення загального (змішаного) екстракту екзосом із плазми крові. З венозної крові кожного донора отримували 3–4 мл плазми, але брали для експерименту по 1 мл для отримання осаду екзосом і наступного ресуспендування у 500 мкл PBS буфера. За даними виробника, з 1 мл плазми отримують $1,5\text{--}3,0 \times 10^{12}$ екзосом. Отже, 6 осадів екзосом, що містилися у 3 мл розчину, містили $\sim 12 \times 10^{12}$ екзосом. Для стандартизації кількості екзосом суспензію, що одержали, розводили PBS удвічі, в кожну чашку Петрі вносили 50 мкл цієї суспензії з вмістом 1×10^{11} екзосом.

Принцип виділення екзосом полягає в тому, що, зв'язуючи молекули води, ізоляційний реагент витісняє з розчину менш розчинні компоненти, зокрема везикули. Це дає змогу їх збирати за допомогою центрифугування. Після 30 хв інкубації з реагентом за температури 2–8 °C суспензію з екзосомами осаджували центрифугуванням при $10\,000 \times g$ протягом 5 хв за кімнатної температури. Отриманий осад екзосом від різних здорових донорів ретельно ресуспендували у стерильному PBS буфері, вносили 50 мкл суспензії екзосом до кожного зразка культивованих РВМС і 50 мкл PBS буфера як негативного контролю.

MSC вирощено з плацент людини кінцевого терміну гестації, що одержані під час кесаревого розтину з інформованої згоди породіль відповідно до методики [13]. MSC плаценти вирощували в поживному середовищі, що містить alpha-MEM (HyClone, USA) з додаванням 15 % FBS (HyClone, USA), $1 \times \text{RPMI amino acid solution}$ (Sigma, USA) та $1 \times \text{streptomycin/penicillin}$ (Sigma, USA) в умовах 5 % CO₂ за температури 37 °C. Кондиційоване середовище збирали шляхом центрифугування MSC при $400 \times g$ протягом 10 хв і відбиранням надосадової рідини.

Екзосоми із середовища культивування MSC плаценти (ЕкзоMSC) виділяли за допомогою набору для Total Exosome Isolation Reagent from cell culture media (Invitrogen, США, #4478359) згідно з інструкцією виробника. Набір призначений для концентрації екзосом зі зразків середовищ клітинних культур, принцип його дії аналогічний до попереднього, дає змогу зібрати екзосоми як менш розчинні компоненти після низькошвидкісного центрифугування. Відповідно до інструкції, для позбавлення середовища культивування від дебрису

та зруйнованих клітин додатково центрифугували при $2000 \times g$ протягом 30 хв. Потім до отриманого супернатанту додавали реагент для ізолювання екзосом у співвідношенні 2:1 та обережно перемішували. Зразки інкубували протягом ночі за температури 2–8 °C і, охолоджуючи, центрифугували при $10\,000 \times g$ протягом 1 години. Після аспірації супернатанту осад екзосом ресуспендували у стерильному PBS буфері та додавали до культивованих РВМС. За інформацією виробника, з 1 мл культурального середовища лінії клітин HeLa 4×10^7 на матрац T175 у 30 мл середовища отримують $1\text{--}3 \times 10^{10}$ екзосом. Із 100 мл кондиційного середовища MSC одержали осад (із вмістом $\sim 2 \times 10^{12}$), який розчинили в 1 мл PBS. Для інкубації з клітинами використали 50 мкл суспензії ($\sim 1 \times 10^{11}$ екзосом) у кожну чашку Петрі та 50 мкл PBS буфера як негативний контроль. Стандартизацію дози екзосом здійснили за даними виробника наборів для ізоляції, що розраховані на окремі середовища, зважаючи на елективний розмір везикул 30–150 нм, а також за результатами оглядових публікацій, де порівнювали набори для виділення екзосом різних виробників [14].

Використовуючи названі набори для виділення екзосом, розуміємо, що не можна виключати імовірний вплив реагентів на хімічні та механічні властивості ліпідних мембран. Однак навіть якщо мембрани везикул частково руйнувалися під час ліполітичного впливу реактивів, на РВМС чинили дію екзосомальні біоактивні молекули, що містилися всередині цих везикулярних структур. Тому методичний підхід, що обрали, виправданий для дослідження впливу вмісту екзосом/екзосомальних молекул, які виділені з різних середовищ.

Середовище культивування РВМС відбирали після дводобової інкубації та зберігали до здійснення аналізу за температури -20 °C. Для стандартизації дослідження в кожній пробі визначали концентрацію загального протеїну на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BS-3000M (Китай), використовуючи біохімічний набір від Diagnosticum Zrt. (Угорщина). Рівень VEGF-A, ICAM-1, MCP-1 в пробі визначали методом ІФА, застосовуючи набори Elabscience (США) за допомогою аналізатора RT-2100C (КНР). Для наведення даних у діаграмах перераховували значення VEGF-A, ICAM-1, MCP-1 для кожного пацієнта відповідно до концентрації загального протеїну в його зразку.

Статистичний аналіз даних здійснили, застосовавши IBM SPSS Statistics, версія 23.0 (SPSS Inc., США). Результати всіх експериментів наведені як середнє \pm SEM. Для перевірки нормального розподілу використали тест Шапіро–Вілка. Для даних із нормальним розподілом статистичні відмінності за групами аналізували за допомогою одностороннього ANOVA-тесту з наступним тестом Тьюкі post-hoc. Для непараметричних даних використовували критерій χ^2 та Крускала–Воліса. Відмінності вважали значущими при $p \leq 0,05$.

Результати

Базова секреція VEGF-A у середовищі культивування РВМС пацієнтів нижча, ніж у КГ (рис. 2), але різниця невірогідна. В першій серії визначили різницю за вмістом фактора між групою пацієнтів і КГ у 31 %, у другій – 15 %. Вважаємо, відсутність статистичної достовірності при

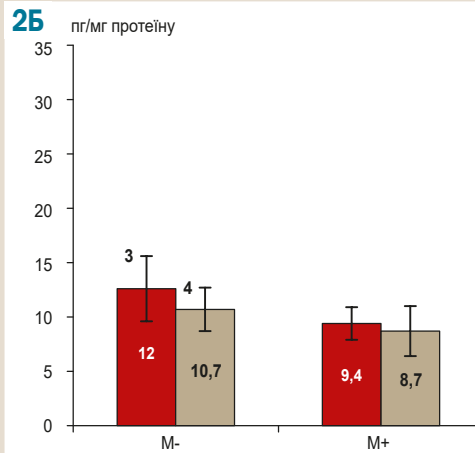
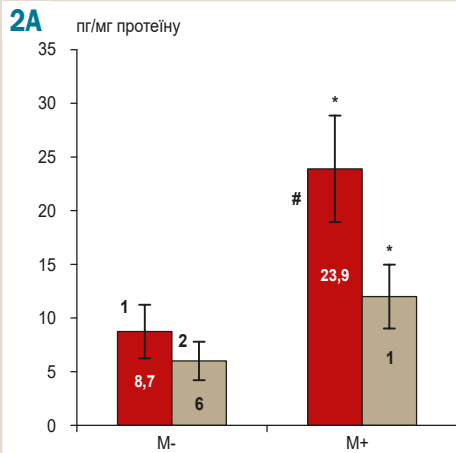


Рис. 2. Вміст VEGF-A у середовищі культивування активованих мононуклеарних клітин крові на базовому рівні (M-) та після інкубації (M+) з екзосомами ЕкзоПл (А) та ЕкзоMSC (Б).

1: показники групи здорових донорів КГ1;
2: пацієнтів ХСН1;
3: здорових донорів КГ2;
4: пацієнтів ХСН2;
*: відмінність показників у кожній групі базового рівня та після впливу екзосом, $p < 0,05$;
#: відмінність показників у групі пацієнтів і контрольній, $p < 0,05$.

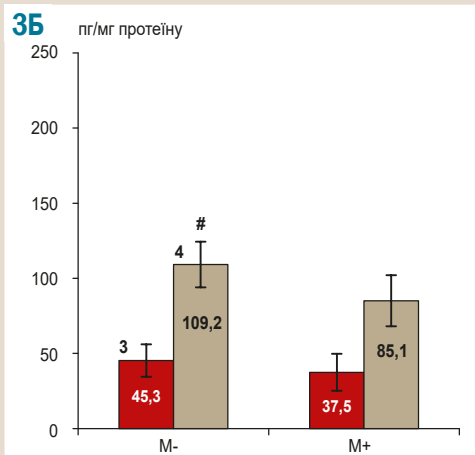
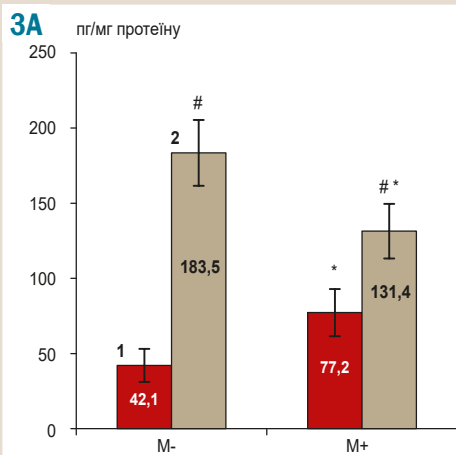


Рис. 3. Вміст ICAM-1 у середовищі культивування активованих мононуклеарних клітин крові на базовому рівні (M-) та після інкубації (M+) з екзосомами ЕкзоПлазма (А) та ЕкзоMSC (Б).

1: показники групи здорових донорів КГ1;
2: пацієнтів ХСН1;
3: здорових донорів КГ2;
4: пацієнтів ХСН2;
*: відмінність показників у кожній групі базового рівня та після впливу екзосом, $p < 0,05$;
#: відмінність показників у групі пацієнтів і контрольній, $p < 0,05$.

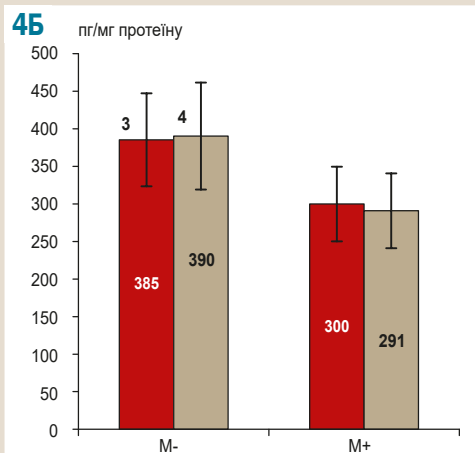
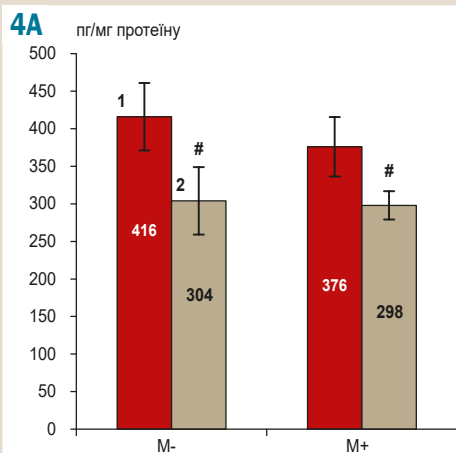


Рис. 4. Вміст MCP-1 у середовищі культивування активованих мононуклеарних клітин крові на базовому рівні (M-) та після інкубації (M+) з екзосомами ЕкзоПлазма (А) та ЕкзоMSC (Б).

1: показники групи здорових донорів КГ1;
2: пацієнтів ХСН1;
3: здорових донорів КГ2;
4: пацієнтів ХСН2; $p < 0,05$;
#: відмінність показників у групі пацієнтів і контрольній, $p < 0,05$.

порівнянні в межах однієї серії експерименту можна пояснити невеликою кількістю зразків для дослідження та істотною індивідуальною варіацією показників.

Інкубація РВМС з екзосомами ЕкзоПл (рис. 2А) призводила до суттєвого зростання рівня VEGF-A: у КГ – в 2,73 раза ($p \leq 0,05$), у пацієнтів із ХСН – удвічі ($p \leq 0,05$). Інкубація клітин з екзосомами ЕкзоMSC (рис. 2Б) не спричиняла істотні зміни VEGF-A, але сприяла недовірному зниженню вмісту VEGF-A в усіх групах: в КГ – на 25,4 %, у хворих на ХСН – на 18,7 %. У цій роботі

наводимо виявлену тенденцію впливу й акцентуємо, що для остаточних висновків необхідно суттєво збільшити об'єм проб і забезпечити відтворюваність даних.

Інкубація РВМС з екзосомами ЕкзоПл по-різному впливала на вміст ICAM-1 (рис. 3А). У КГ рівень протеїну підвищувався в 1,8 раза ($p \leq 0,05$), а в пацієнтів із ХСН зменшувався в 1,4 раза ($p \leq 0,05$). Зазначимо, що базова секреція ICAM-1 на тлі ХСН перевищувала показник КГ в 4,3 раза ($p \leq 0,05$). В другій серії встановили вірогідну різницю базової секреції ICAM-1 на тлі ХСН, що пере-

вищувала показник КГ у 2,4 раза ($p \leq 0,05$). Інкубація клітин з екзосомами ЕкзоMSC (рис. 3Б) не призводила до суттєвих змін секреції ICAM-1 у КГ, невірогідно знижувала вміст ICAM-1: у КГ – на 17 %, у пацієнтів із ХСН – на 22 %.

У першій серії виявили вірогідну різницю базової секреції MCP-1 у донорів і пацієнтів, що становила 27 % ($p < 0,05$). Інкубація РВМС з екзосомами ЕкзоПл (рис. 4А) спричиняла недостовірне зменшення вмісту MCP-1 у КГ на 10 % і майже не змінювала паракринну секрецію в пацієнтів із ХСН, тому після інкубації з екзосомами ЕкзоПл різниця рівня MCP-1 у КГ і групі ХСН зменшувалася до 20 % ($p < 0,05$).

У другій серії не виявили різницю базового рівня MCP-1 секреції клітин КГ і хворих на ХСН, але після інкубації з екзосомами ЕкзоMSC (рис. 4Б) встановили невірогідне зменшення секреції MCP-1 у КГ на 22 %, а в клітинах пацієнтів із ХСН – на 25 %.

Обговорення

Зауважимо, що у цій роботі не наводимо пряме порівняння між даними двох груп пацієнтів із ХСН або двох груп донорів у першій і другій серіях. По-перше, вимірювання рівня секреції речовин для кожної серії здійснювали за допомогою наборів, що призначені лише для наукових досліджень і належать до різних лотів, й результати порівнювати некоректно. Тому, визначені різні базові рівні VEGF-A у групах добровольців і пацієнтів цілком зрозумілі. По-друге, дизайн експерименту не передбачав можливість вивчити та порівняти вплив на одні й ті самі клітини екзосом ЕкзоПл та ЕкзоMSC, оскільки дві серії експерименту здійснені в різний час, у кожній серії використовували біологічний матеріал різних осіб, що не можна зберігати. Тому можемо констатувати лише різні принципів ефекти, що впливають на властивості клітин периферичної крові – екзосоми, виділені з різних біологічних об'єктів, а також визначати майбутній вектор досліджень.

Результати підтверджують істотний стимуляційний вплив екзосом ЕкзоПл на паракринну секрецію клітин VEGF-A. Це можна вважати перспективним шляхом терапевтичної дії на стан ендотелію в пацієнтів із ХСН. Зазначимо, що паракринна секреція виявилася більш вираженою в КГ за умов стимуляції екзосомами, що виділені з плазми цих самих осіб, тобто при аутовпливі. Екзосомальна стимуляція секреції VEGF-A активованими мононуклеарами може свідчити про збільшення ангіогенного потенціалу РВМС і можливий протекторний вплив екзосом на відновлення клітин міокарда. Є гіпотеза про зростання рівнів проангіогенних маркерів, що пов'язане з процесами, спрямованими на відновлення дисфункціонального ендотелію, а не сприяє власне ангіогенезу [15,16]. Ангіогенез відіграє важливу роль для загоєння ран, відновлення міокарда та скелетних м'язів після ішемії, але має патологічний характер при серцево-судинних (як-от при ХСН), онкологічних захворюваннях, віковій макулярній дегенерації сітківки та інших патологіях [17].

Аналіз відомостей фахової літератури свідчить, що маркери ангіогенезу, зокрема всі типи VEGF-A, активно досліджують у пацієнтів із ХСН, визначаючи

перспективні показники для удосконалення діагностики та прогнозування ХСН. Здійснили неодноразові спроби використання VEGF-A в генній терапії хворих на серцево-судинні захворювання, але результати доклінічних і клінічних досліджень суперечливі [18,19]. В експериментальних дослідженнях показано: введення VEGF-A спричиняло агресивний розвиток бляшок через прискорення неоваскуляризації судинної стінки [20]. Це визначає актуальність пошуків механізмів блокування названих процесів.

Виявлене підвищення паракринної секреції протеїну ICAM-1 мононуклеарами здорових осіб на тлі інкубації клітин з екзосомами, що виділені з плазми цих самих донорів, тобто за умов фізіологічної аутоstimуляції, може свідчити про потенційне підвищення адгезивних властивостей лейкоцитів крові та їхньої здатності до проникнення в тканину. Зменшення паракринної секреції протеїну в клітин пацієнтів із ХСН під впливом ЕкзоПл, зважаючи на базовий високий рівень ICAM-1 секреції, можна вважати протекторною дією на клітинно-ендотеліальні зв'язки, але це лише припущення, яке потребує додаткових досліджень. На тлі інкубації РВМС обох груп з ЕкзоMSC спостерігали пригнічення ICAM-1 секреції клітин, незважаючи на відсутність вірогідної різниці, виявлена чітка тенденція до впливу екзосом кондиційного середовища на адгезивні властивості клітин.

ICAM-1 разом з іншими молекулами клітинної адгезії відіграє ключову роль у процесах адгезії нейтрофілів і моноцитів до ендотеліальних клітин, призводячи до розвитку дисфункції ендотелію та прогресування серцево-судинних захворювань [21]. Тому обґрунтованими є пошуки терапевтичних підходів для впливу на ICAM-1 як мішень при захворюваннях серцево-судинної системи [22,23]. Виявлене базове підвищення його секреції в хворих на ХСН показує суттєву активацію процесів адгезії моноцитів та ендотеліальних клітин при патології, що має вирішальне значення для поглиблення запалення інтими судин та прогресування атеросклерозу як важливого фактора, що супроводжує і ангіогенний, і атерогенний механізми. Макрофагам, утвореним із моноцитів, належить ключова роль у відкладенні ліпідів і прогресуванні атеросклерозу, оскільки збільшення бляшок призводить до посилення гіпоксії, що підвищує інфільтрацію запальними клітинами. В цьому аспекті встановлене зниження рівня паракринної секреції ICAM-1 клітинами пацієнтів під впливом екзосом може бути протекторним механізмом «стримування» запалення.

Сучасні дослідження свідчать про неоднозначну роль MCP-1 у перебігу серцево-судинних захворювань. Незважаючи на його ключову роль у хемотаксії моноцитів і макрофагів у вогнище запалення, встановлено: MCP-1 бере участь у ремоделюванні та неоваскуляризації міокарда після інфаркту [24]. В експериментальних дослідженнях показано, що інгібування MCP-1 послаблює процеси ремоделювання лівого шлуночка, а підвищення MCP-1 має прямий ангіогенний вплив, й ендотеліальні клітини експресують його рецептор. Ба більше, встановлена кардіопротекторна дія MCP-1 при гіпоксії кардіоміоцитів *in vitro* [25]. Незважаючи на вирішальну роль MCP-1 у регулюванні хемотаксису моноцитів і остаточно не з'ясовану участь у розвитку серцево-судинних захворювань, науковий інтерес ви-

кликають шляхи фармакологічного інгібування MCP-1 [26]. Результати цього дослідження показують певну пригніченість секреції цитокіну під впливом екзосом та можуть бути цікавими.

Наводячи експериментальні дані, з обережністю ставимося до їх інтерпретації. Виявлений вплив екзосом, що виділені з плазми здорових донорів, на властивості РВМС, зокрема значущий ефект на секрецію фактора росту судин і модулювання секреції цитокінів запалення, можна вважати протекторним, хоча однозначно стверджувати це передчасно через обмежену кількість спостережень, відсутність відтворюваності вмісту цитокінів в однакових групах хворих у двох серіях і невеликий спектр показників, що досліджували.

Дослідження на першому етапі передбачали вивчення впливу екзосом, що виділені з плазми донорів, на властивості РВМС людини. Наступний етап – оцінювання впливу екзосом, що виділені з кондиційного середовища MSC на стимульовані РВМС пацієнтів. Отже, в цій роботі вивчили ефекти, що спостерігають при інкубації клітин крові з різними видами екзосом. Результати додають цінну інформацію щодо дизайну майбутніх досліджень у цьому напрямі клітинної біології, показують природний потенціал екзосом як структур-транспортів регуляторних молекул, підкреслюючи перспективність пошуку і розроблення шляхів ефективних фізіологічних і терапевтичних впливів.

Висновки

1. На моделі (*in vitro*) виявили особливості впливу на функціональні властивості клітин периферичної крові людини екзосом, що виділені з плазми донорів і кондиційного середовища.

2. Інкубація РВМС з екзосомами, які виділені з плазми донорів, призводила до підвищення секреції VEGF-A у групі донорів в 2,73 раза ($p \leq 0,05$), у групі пацієнтів із ХСН – удвічі ($p \leq 0,05$); викликала різноспрямований ефект на рівень ICAM-1: в групі донорів він підвищувався в 1,8 раза ($p \leq 0,05$), у пацієнтів із ХСН зменшувався в 1,4 раза ($p \leq 0,05$); секреція MCP-1 у групі донорів невірогідно знижувалася на 10 %, майже не змінювалась у хворих на ХСН.

3. Інкубація РВМС з екзосомами, виділеними з кондиційного середовища MSC, не викликала достовірних змін паракринної секреції РВМС: у групі здорових добровольців встановили зменшення секреції VEGF-A на 25 %, ICAM-1 – на 17 %, MCP-1 – на 22 %; у групі пацієнтів із ХСН секреція цих речовин зменшувалася на 18,7 %, 22,0 % і 25,0 % відповідно.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Вивчення інтегральних реакцій судин та їх окремих клітинних компонентів у відповідь на застосування терапевтичних екзосом з мезенхімальних клітин людини, у порівнянні з реакцією на ефект екзосом, що отримані з крові хворих при різних патологічних станах», № держреєстрації 0119U101218.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.03.2022

Прийнято до друку / Accepted: 18.05.2022

Відомості про авторів:

Натрус Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-1763-0618](https://orcid.org/0000-0003-1763-0618)

Клиш Ю. Г., канд. біол. наук, зав. лабораторії експериментальних досліджень Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-4401-803X](https://orcid.org/0000-0002-4401-803X)

Лабудзинський Д. О., канд. біол. наук, науковий співробітник, Інститут біохімії імені О. В. Палладіна Національної академії наук України, м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-4389-6049](https://orcid.org/0000-0003-4389-6049)

Черновол П. А., асистент каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-7478-6921](https://orcid.org/0000-0001-7478-6921)

Хайрмасов Р. Н., канд. мед. наук, асистент каф. терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-7092-6752](https://orcid.org/0000-0002-7092-6752)

Музиченко П. Ф., д-р мед. наук, професор каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-7876-106X](https://orcid.org/0000-0001-7876-106X)

Рижко І. М., асистент каф. сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-0588-7969](https://orcid.org/0000-0003-0588-7969)

Information about authors:

Natrus L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Klysh Yu. H., PhD, Head of the Laboratory of Experimental Research of the Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Labudzynskiy D. O., PhD, Researcher of the Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

Chernovol P. A., Assistant of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Khairmasov R. N., PhD, Assistant Professor of Department of Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Muzychenko P. F., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Ryzhko I. M., Assistant of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Inamdar A. A., Inamdar A. C. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of clinical medicine*, 2016. Vol. 5. Issue 7. P. 62. <https://doi.org/10.3390/jcm5070062>
- [2] Bernardi S., Balbi C. Extracellular Vesicles: From Biomarkers to Therapeutic Tools. *Biology*. 2020. Vol. 9. Issue 9. P. 258. <https://doi.org/10.3390/biology9090258>
- [3] van Niel G., D'Angelo G., Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2018. Vol. 19. Issue 4. P. 213-228. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
- [4] Wang A. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Various Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22. Issue 4. P. 1769. <https://doi.org/10.3390/ijms22041769>
- [5] Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy / X. L. Fan, Y. Zhang, X. Li, Q. L. Fu. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2020. Vol. 77. Issue 14. P. 2771-2794. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03454-6>

- [6] Planat-Benard V., Varin A., Casteilla L. MSCs and Inflammatory Cells Crosstalk in Regenerative Medicine: Concerted Actions for Optimized Resolution Driven by Energy Metabolism. *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 626755. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626755>
- [7] Mesenchymal Stem Cell-derived Extracellular Vesicles: Toward Cell-free Therapeutic Applications / S. Rani, A. E. Ryan, M. D. Griffin, T. Ritter. *Molecular therapy*. 2015. Vol. 23. Issue 5. P. 812-823. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.44>
- [8] Yin K., Wang S., Zhao R. C. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomarker research*. 2019. Vol. 7. P. 8. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0159-x>
- [9] Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy / M. Jafarinaia et al. *Immunological investigations*. 2020. Vol. 49. Issue 7. P. 758-780. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1712416>
- [10] Varderdidou-Minasian S., Lorenowicz M. J. Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles in tissue repair: challenges and opportunities. *Theranostics*. 2020. Vol. 10. Issue 13. P. 5979-5997. <https://doi.org/10.7150/thno.40122>
- [11] Plasma exosomes impact on paracrine secretion of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic heart failure / L. V. Natrus et al. *Фізіологічний журнал*. 2020. Vol. 66, N 6. P. 21-32. <https://doi.org/10.15407/fz66.06.021>
- [12] Riedhammer C., Halbritter D., Weissert R. Peripheral Blood Mononuclear Cells: Isolation, Freezing, Thawing, and Culture. *Methods in molecular biology*. 2016. Vol. 1304. P. 53-61. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9902-5_99
- [13] High Proliferative Placenta-Derived Multipotent Cells Express Cytokeratin 7 at Low Level / V. Shablii et al. *BioMed research international*. 2019. Vol. 2019. P. 2098749. <https://doi.org/10.1155/2019/2098749>
- [14] Comparative analysis of exosome isolation methods using culture supernatant for optimum yield, purity and downstream applications / G. K. Patel et al. *Scientific reports*, 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 5335. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41800-2>
- [15] Serum From Advanced Heart Failure Patients Promotes Angiogenic Sprouting and Affects the Notch Pathway in Human Endothelial Cells / M. Pannella et al. *Journal of cellular physiology*. 2016. Vol. 231. Issue 12. P. 2700-2710. <https://doi.org/10.1002/jcp.25373>
- [16] Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal / R. Khurana, M. Simons, J. F. Martin, I. C. Zachary. *Circulation*. 2005. Vol. 112. Issue 12. P. 1813-1824. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535294>
- [17] VEGF attenuates development from cardiac hypertrophy to heart failure after aortic stenosis through mitochondrial mediated apoptosis and cardiomyocyte proliferation / X. H. Xu et al. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2011. Vol. 6. P. 54. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-54>
- [18] High-dose plasmid-mediated VEGF gene transfer is safe in patients with severe ischemic heart disease (Genesis-I). A phase I, open-label, two-year follow-up trial / L. Favalaro et al. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2013. Vol. 82. Issue 6. P. 899-906. <https://doi.org/10.1002/ccd.24555>
- [19] Intramyocardial plasmid-encoding human vascular endothelial growth factor A165/basic fibroblast growth factor therapy using percutaneous transcatheter approach in patients with refractory coronary artery disease (VIF-CAD) / K. Kukula et al. *American heart journal*. 2011. Vol. 161. Issue 3. P. 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.11.023>
- [20] The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis / A. S. Jaipresad, G. Y. Lip, S. Silverman, E. Shantsila. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63. Issue 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.019>
- [21] Circulating Biomarkers of Cell Adhesion Predict Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure / E. Bouwens et al. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 1. P. 195. <https://doi.org/10.3390/jcm9010195>
- [22] Pharmacological blockage of ICAM-1 improves angiotensin II-induced cardiac remodeling by inhibiting adhesion of LFA-1⁺ monocytes / Q. Y. Lin et al. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2019. Vol. 317. Issue 6. P. H1301-H1311. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00566.2019>
- [23] Bui T. M., Wiesolek H. L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *Journal of leukocyte biology*. 2020. Vol. 108. Issue 3. P. 787-799. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0220-549R>
- [24] Morimoto H., Takahashi M. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in myocardial infarction. *International journal of biomedical science : IJBS*. 2007. Vol. 3. Issue 3. P. 159-167.
- [25] Cardiac overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in transgenic mice prevents cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction / H. Morimoto et al. *Circulation research*. 2006. Vol. 99. Issue 8. P. 891-899. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000246113.82111.2d>
- [26] The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1 / V. Bianconi, A. Sahebkar, S. L. Atkin, M. Pirro. *Current opinion in hematology*. 2018. Vol. 25. Issue 1. P. 44-51. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000389>

References

- [1] Inamdar, A. A., & Inamdar, A. C. (2016). Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of clinical medicine*, 5(7), 62. <https://doi.org/10.3390/jcm5070062>
- [2] Bernardi, S., & Balbi, C. (2020). Extracellular Vesicles: From Biomarkers to Therapeutic Tools. *Biology*, 9(9), 258. <https://doi.org/10.3390/biology9090258>
- [3] van Niel, G., D'Angelo, G., & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 19(4), 213-228. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
- [4] Wang, A. (2021). Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Various Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1769. <https://doi.org/10.3390/ijms22041769>
- [5] Fan, X. L., Zhang, Y., Li, X., & Fu, Q. L. (2020). Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 77(14), 2771-2794. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03454-6>
- [6] Planat-Benard, V., Varin, A., & Casteilla, L. (2021). MSCs and Inflammatory Cells Crosstalk in Regenerative Medicine: Concerted Actions for Optimized Resolution Driven by Energy Metabolism. *Frontiers in immunology*, 12, 626755. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626755>
- [7] Rani, S., Ryan, A. E., Griffin, M. D., & Ritter, T. (2015). Mesenchymal Stem Cell-derived Extracellular Vesicles: Toward Cell-free Therapeutic Applications. *Molecular therapy*, 23(5), 812-823. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.44>
- [8] Yin, K., Wang, S., & Zhao, R. C. (2019). Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomarker research*, 7, 8. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0159-x>
- [9] Jafarinaia, M., Alsahebhosoul, F., Salehi, H., Eskandari, N., & Ganjalikhani-Hakemi, M. (2020). Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy. *Immunological investigations*, 49(7), 758-780. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1712416>
- [10] Varderdidou-Minasian, S., & Lorenowicz, M. J. (2020). Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles in tissue repair: challenges and opportunities. *Theranostics*, 10(13), 5979-5997. <https://doi.org/10.7150/thno.40122>
- [11] Natrus, L. V., Muzychenko, P. F., Labudzynski, D. O., Chernovol, P. A., & Klys, Y. G. (2020). Plasma exosomes impact on paracrine secretion of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic heart failure. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 66(6), 21-32. <https://doi.org/10.15407/fz66.06.021>
- [12] Riedhammer, C., Halbritter, D., & Weissert, R. (2016). Peripheral Blood Mononuclear Cells: Isolation, Freezing, Thawing, and Culture. *Methods in molecular biology (Clifton, N. J.)*, 1304, 53-61. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9902-5_99
- [13] Shablii, V., Kuchma, M., Svitina, H., Skrypkina, I., Areshkov, P., Kyryk, V., Bukreieva, T., Nikulina, V., Shablii, I., & Lobytseva, G. (2019). High Proliferative Placenta-Derived Multipotent Cells Express Cytokeratin 7 at Low Level. *BioMed research international*, 2019, 2098749. <https://doi.org/10.1155/2019/2098749>
- [14] Patel, G. K., Khan, M. A., Zubair, H., Srivastava, S. K., Khushman, M., Singh, S., & Singh, A. P. (2019). Comparative analysis of exosome isolation methods using culture supernatant for optimum yield, purity and downstream applications. *Scientific reports*, 9(1), 5335. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41800-2>
- [15] Pannella, M., Caliceti, C., Fortini, F., Aquila, G., Vieceli Dalla Sega, F., Pannuti, A., Fortini, C., Morelli, M. B., Fucili, A., Francolini, G., Voltan, R., Secchiero, P., Dinelli, G., Leoncini, E., Ferracin, M., Hrelia, S., Miele, L., & Rizzo, P. (2016). Serum From Advanced Heart Failure Patients Promotes Angiogenic Sprouting and Affects the Notch Pathway in Human Endothelial Cells. *Journal of cellular physiology*, 231(12), 2700-2710. <https://doi.org/10.1002/jcp.25373>
- [16] Khurana, R., Simons, M., Martin, J. F., & Zachary, I. C. (2005). Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation*, 112(12), 1813-1824. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535294>
- [17] Xu, X. H., Xu, J., Xue, L., Cao, H. L., Liu, X., & Chen, Y. J. (2011). VEGF attenuates development from cardiac hypertrophy to heart failure after aortic stenosis through mitochondrial mediated apoptosis and cardiomyocyte proliferation. *Journal of cardiothoracic surgery*, 6, 54. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-54>
- [18] Favalaro, L., Diez, M., Mendiz, O., Janavel, G. V., Valdivieso, L., Ratto, R., Garelli, G., Salmo, F., Criscuolo, M., Bercovich, A., & Crotogni, A. (2013). High-dose plasmid-mediated VEGF gene transfer is safe in patients with severe ischemic heart disease (Genesis-I). A phase I, open-label, two-year follow-up trial. *Catheterization and cardiovascular interventions*, 82(6), 899-906. <https://doi.org/10.1002/ccd.24555>

- [19] Kukuła, K., Chojnowska, L., Dąbrowski, M., Witkowski, A., Chmielak, Z., Skwarek, M., Kądziela, J., Teresińska, A., Malecki, M., Janik, P., Lewandowski, Z., Kłopotowski, M., Wnuk, J., & Rużyło, W. (2011). Intramyocardial plasmid-encoding human vascular endothelial growth factor A165/basic fibroblast growth factor therapy using percutaneous transcatheter approach in patients with refractory coronary artery disease (VIF-CAD). *American heart journal*, 161(3), 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.11.023>
- [20] Jaipersad, A. S., Lip, G. Y., Silverman, S., & Shantsila, E. (2014). The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.019>
- [21] Bouwens, E., van den Berg, V. J., Akkerhuis, K. M., Baart, S. J., Caliskan, K., Brugts, J. J., Mouthaan, H., Ramshorst, J. V., Germans, T., Umans, V., Boersma, E., & Kardys, I. (2020). Circulating Biomarkers of Cell Adhesion Predict Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of clinical medicine*, 9(1), 195. <https://doi.org/10.3390/jcm9010195>
- [22] Lin, Q. Y., Lang, P. P., Zhang, Y. L., Yang, X. L., Xia, Y. L., Bai, J., & Li, H. H. (2019). Pharmacological blockage of ICAM-1 improves angiotensin II-induced cardiac remodeling by inhibiting adhesion of LFA-1⁺ monocytes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 317(6), H1301-H1311. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00566.2019>
- [23] Bui, T. M., Wiesolek, H. L., & Sumagin, R. (2020). ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *Journal of leukocyte biology*, 108(3), 787-799. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0220-549R>
- [24] Morimoto, H., & Takahashi, M. (2007). Role of monocyte chemoattractant protein-1 in myocardial infarction. *International journal of biomedical science : IJBS*, 3(3), 159-167.
- [25] Morimoto, H., Takahashi, M., Izawa, A., Ise, H., Hongo, M., Kolatukudy, P. E., & Ikeda, U. (2006). Cardiac overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in transgenic mice prevents cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation research*, 99(8), 891-899. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000246113.82111.2d>
- [26] Bianconi, V., Sahebkar, A., Atkin, S. L., & Pirro, M. (2018). The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. *Current opinion in hematology*, 25(1), 44-51. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000389>

Perception of operational environment conditions and situations as a prediction of adaptive potential in servicemen

V. V. Kalnysh ¹A,C,D,E, A. V. Shvets ¹*1,C,D,E,F, O. V. Maltsev ¹B,C,D, I. K. Sereda ¹C,D,
A. Yu. Kikh ²C,D, K. Yu. Marushchenko ¹C,D

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine, ²Military Medical Clinical Treatment & Rehabilitation Center, Kyiv, 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:

military personnel, adaptive potential, perception of operational environment factors, hypersensitivity, hyposensitivity, heart rate variability.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (4), 440-447

*E-mail:
shvetsandro@gmail.com

The aim of the study is to define the adaptive potential of servicemen participating in warfare based on the formation of their perceptions related to operational environment conditions and characteristics of heart rate variability (HRV).

Materials and methods. 70 combatants – men aged 22–30 years were examined. According to a specially designed questionnaire that reflected the issue of combat and deployment life factors among servicemen in the operational environment, an assessment of their perceptions related to the impact of internal and external factors was conducted. The HRV parameters of the studied servicemen were determined by standard methods using computer rhythmograph. Statistical analysis of the data was performed using the methods of parametric (Student's t-test) and non-parametric statistics (Wilcoxon's T-test), cluster, step-by-step multiple correlation and step-by-step discriminant analysis using software package Statistica 13.3.

Results. The studied contingent was divided into two “hypersusceptible” and “hyposusceptible” groups based on the use of their perceptions related to the operational environment factors. It has been noted that group 1 had greater values of median profiles than group 2. The differentiation of the studied contingent into groups of “hypersusceptible” and “hyposusceptible” to harmful operational environment factors was more noticeable when applying criteria of deployment life factors. HRV values (LFnorm, HFnorm and LF/HF) differed significantly in both examined groups. It has been found that the multiple correlation coefficient value for group 1 was $R = 0.61$ ($P < 0.007$), and for group 2 – $R = 0.83$ ($P < 0.00009$), indicating the presence of a stronger link between the level of adaptability and the parameters of heart rate regulation among “hyposusceptible” servicemen. The developed decisive rules allow identifying the adaptive potential level in servicemen by assessing the effects of combat factors and deployment life.

Conclusions. Among the operational environment factors, the deployment factors have been found to be the most significant, suggesting that these characteristics were the most susceptible to harmful operational environment factors in combatants. The analysis of the HRV characteristics in servicemen with “hypersusceptibility” and “hyposusceptibility” to the operational environment factors has shown the higher adaptive potential in representatives of “hyposusceptible” serviceman group. The decision support model for individual assessment of the adaptive potential of servicemen according to the parameters of their perceptions of the operational environment factors (combat and deployment life factors) has been developed.

Ключові слова:

військовослужбовці, адаптаційний потенціал, чутливість до чинників операційного середовища, гіперчутливість, гіпочутливість, варіабельність серцевого ритму.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 440-447

Сприйняття впливу умов і ситуацій операційного середовища як відображення адаптаційного потенціалу військовослужбовців-учасників бойових дій

В. В. Кальниш, А. В. Швец, О. В. Мальцев, І. К. Серeda, А. Ю. Кіх, К. Ю. Марущенко

Мета роботи – встановити адаптаційний потенціал організму військовослужбовців-учасників бойових дій на основі формування їхніх вражень від умов операційного середовища та характеристик варіабельності серцевого ритму.

Матеріали та методи. Обстежили 70 комбатантів, чоловіків віком 22–30 років. За спеціально розробленою анкетною, що передбачала запитання щодо бойових і побутових проблем, які виникли у військовослужбовців у зоні проведення бойових дій на початку збройного конфлікту на Сході України, оцінили їхні враження щодо дії факторів внутрішнього та зовнішнього середовища. За допомогою комп'ютерного ритмографа визначили параметри варіабельності серцевого ритму обстежених військовослужбовців за стандартними методами. Статистичний аналіз даних здійснили, застосувавши методи параметричної (t-критерій Стьюдента) та непараметричної статистики (t-критерій Вілкоксона), кластерного, покрокового множинного кореляційного та покрокового дискримінантного аналізу з допомогою пакету програм Statistica 13.3.

Результати. Контингент обстежених поділили групи «гіперчутливих» і «гіпочутливих» військовослужбовців, ґрунтуючись на їхніх враженнях про дію факторів операційного середовища. Виявили, що в цьому разі група 1 має більші значення медіан профілів, ніж група 2. Поділ контингенту на групи умовно «гіперчутливих» і «гіпочутливих» до дії шкідливих факторів середовища більш виражений у разі застосування критеріїв побуту. Показники ВСР (LFnorm, HFnorm і LF/HF) вірогідно відрізнялися у групах дослідження. Встановлено, що величина коефіцієнта кореляції для групи 1 становить $R = 0,61$ ($p < 0,007$), а для групи 2 – $R = 0,83$ ($p < 0,00009$). Це свідчить про наявність сильнішого зв'язку між рівнем адаптивності та параметрами серцевого ритму «гіпочутливих» військовослужбовців. Розроблені правила дають змогу встановити рівень адаптаційного потенціалу військовослужбовця за оцінками відчуттів дії на нього факторів бойового середовища і життєзабезпечення.

Висновки. Найважливішими з-поміж факторів операційного середовища були чинники побуту, а отже ці характеристики можна вважати найбільш чутливими до дії шкідливих факторів довкілля в учасників бойових дій. Аналіз характеристик

серцевого ритму в осіб із «гіперчутливістю» і «гіпочутливістю» до дії чинників бойового середовища показав: вищий адаптаційний потенціал мають представники групи «гіпочутливих» військовослужбовців. Розробили модель підтримки ухвалення рішення щодо індивідуального оцінювання адаптаційного потенціалу військовослужбовця за параметрами його чутливості до дії чинників бойового середовища.

In the current conditions of socio-economic and political processes taking place in Ukraine, there is a growing need for more adaptable, universal and uncertain employees. This one is due to the fact that the capacity of used equipment increases every day, and there are extreme situations in the implementation of professional activities, an intensification of communication interactions, and other factors. As a result, certain individuals have an inadequate reflection on reality, which corresponds to the level of their adaptive potential, of course, this also applies to military personnel. However, the vast majority of the army specialties and in the civilian sector are significantly different from each other, so it is natural that the requirements for employees are also different [7].

Many scientific works of researchers from different countries are focused on the problem of increasing adaptability in the workplace, but it is known that the concept of adaptability is quite difficult to measure, and even more effective to predict [22,25].

A number of scientific papers on predicting the adaptation of military personnel to service show that most of them adapt well, but some people have some difficulties of varying degrees, which can manifest themselves in the form of increased stress and mental disorder [2,6,11,21]. Studies of scientists from the Netherlands have demonstrated that the rate of adaptability in servicemen was higher than that in civilians [20].

Naturally, the service in combat conditions increases the emotional tension of servicemen, and, consequently, affects the level of their adaptation to the working environment. Readiness to service in such extreme conditions, which characterizes the dynamic concentration of internal resources of the soldiers and the stability of their psyche in situations when needed different depth, strength and level of physiological reserves involvement, activation of body functions, reflects on the level of their adaptation to specific occupational conditions [19,29].

Other authors support and expand on these findings. Thus, there is an opinion that the severity of harmful factors largely depends on the characteristics of the extreme situation (its power, duration of action, unpredictability, etc.), as well as the willingness of people to work in difficult conditions due to their individual typological features, occupational and psychological resilience, volitional and physical training [3]. In this case, an individual's psyche implements procedures for the acquisition, accumulation and saturation of certain ideas, imaginings and attitudes that are unique to this person and are determined by the psychophysiological processes in a body, manifested in specific conditions [18]. Also, the most important are the following factors: living conditions: physical, technical, chemical, hydrometeorological (natural), socio-psychological; extreme situations; suddenness and duration of action, as well as the level of conflict, frustration, stress, endurance, agility, anxiety, well-being, activity, mood and motivation, an even greater list of harmful factors that affect the psycho-emotional stress studied in our previous work [14].

At present, it is extremely important to develop the still insufficiently studied issue of assessing the adaptive potential of persons engaged in performing tasks at high-risk conditions. In this sense, the formation of approaches based on the assessment of the perception of conditions and situations that arise in the process of work is relevant.

Aim

The aim of the study is to define the adaptive potential of servicemen participating in warfare based on the formation of their perceptions related to operational environment conditions and characteristics of heart rate variability (HRV).

Materials and methods

70 servicemen – men aged 22–30 years, who served in the combat zone for a long time were examined. Valuable information about the external and internal environment factors influence on the human and its adaptation potential are its perceptions (reflection of individual properties of objects, phenomena of external and internal environment) and perception (visual-figurative reflection of objects and phenomena of reality that are currently acting on the senses). The level of perceptions fixed in researches helps to allocate the basic signs concerning characteristics of external environment with simultaneous elimination of insignificance from all complex of the received data [5,10]. The experience of military mission in “hotspots” confirms that it depends on the intensity of event perception, the level of knowledge, mood, experience and perceptions experienced in the present and past, the expectation and desire to see something in the perceived phenomena [13]. Therefore, the success of occupational adaptation depends on the peculiarities of perception and its compliance with the conditions of occupational activity.

To assess the adaptive reserves of human, it is advisable to use techniques that allow us to analyze the perception of servicemen experienced extreme situations, which are determined by the specific nature of their activities. So, at the beginning of the armed conflict in Eastern Ukraine, a specially designed questionnaire “Questionnaire for evaluation of operational environment factors’ influence on combatants” that consisted of two blocks reflected the issue of combat environment and deployment life factors (livelihoods) among servicemen in the operational environment has been developed, tested and used by us earlier [11,14,15]. To construct this questionnaire, the semantic differential technique developed by C. E. Osgood (1957) and improved by C. C. Cogliser (1994), with polar values expressed on a scale from 0 to 100 points (c. u.), was used. The questionnaire included characteristics of complexity, inconsistency, uncertainty and dynamism of the operational environment, difficulties in making decisions in short time and lack of information, the likelihood of imminent danger to their lives and lives of friends, duration of physical and informational discomfort, domestic inconvenience and others.

The evaluation of combatants' perceptions on the impact of these factors has been studied retrospectively after of being assigned to military units outside the combat zone.

The study of the autonomic nervous system was carried out according to "international standards" analysis of HRV (Heart Rate Variability, 1996 [28]) for two minutes in the first standard lead. The psychophysiological characteristics were recorded using a special hardware and software system "MPFY Rhythmograph 1" elaborated at the Kharkov National University of Radioelectronics [16,17]. The system was designed to monitor the heart rhythm from the ECG signals in the first standard lead with time and spectral statistical analysis of heart rate. The HRV study was performed on the basis of the military unit at the same time of day – from 9 to 14 o'clock in comfortable conditions (specially equipped room at an air temperature of 20–22 °C, with maximum elimination of all irritants: telephone, other persons, etc.) in a sitting position.

The following characteristics of HRV data were investigated in this research:

1. Statistical parameters – (mode of RR – intervals (mRR, ms), standard deviation of RR – intervals (SDNN, ms), Baevsky stress index (SI %/s²), mode amplitude (AMo, %), Mode – the value of the most common cardio interval RR (ms), BetaT – symmetry of the T wave of the PQRST cardiocomplex, HR – heart rate (beats/min.);

2. Parameters of HR spectral analysis – total spectral power (TP) in the range 0.003–0.4 Hz characterizes the overall absolute level of human regulatory system activity; VLF – spectral power in the very low frequency range 0.015–0.04 Hz – relative assessment of sympathetic regulation of activity level; LF – spectral power in the low frequency range of 0.04–0.15 Hz – relative assessment of the vasomotor center activity; HF – spectral power in the high-frequency range 0.15–0.4 Hz – relative assessment of the parasympathetic regulation of activity level (respiratory waves), pNN50 – an indicator of the degree of the parasympathetic nervous system predominance over the sympathetic (relative value) (%); W – the width of the scatterogram (ms); CC0 – the degree of the central control circuit activity; VRI – vegetative rhythm index (1/s²).

All examinations were performed in accordance with ethical standards of the responsible committee and the Helsinki Declaration and were approved by the Bioethics Commission of Ukrainian military medical academy.

Statistical analysis of the data was performed using the methods of parametric (Student's t-test) and non-parametric statistics (Wilcoxon's T-test), cluster analysis (*k*-means) for categorization of studied group, step-by-step multiple correlation and step-by-step discriminant analysis [12] using software package Statistica 13.3 (license No. AXA9051924220FAAC).

Results

In modern conditions of constant instability of the operational environment, which is especially evident in the area of hostilities, it is important to obtain additional information about the transformations in the serviceman organism, which are formed in the process of service. One of the most valuable sources of information about these transformations are servicemen perceptions on the conditions of their oc-

cupational activities. The imprint left by these perceptions is stored in human memory for more or less a long time, in some way reflects the objective reality and is the material for the formation on the psychological level of its behavioral reactions, and on the psychophysiological – functional state of the human body systems, especially cardiovascular system. This imprint of emotional experiences affects the level of adaptation of a serviceman to the conditions of the existing working environment and can be used to identify mechanisms for its adaptation to the operational environment.

It was shown earlier that the perceptions of environmental factors differ significantly in the surveyed group of servicemen [11,15,25], dividing them into "hypersusceptible" and "hyposusceptible" groups. Therefore, using cluster analysis (*k*-means), the studied contingent was divided into two groups based on the use of their perceptions of the operational environment factors. Additionally, based on the use of the perceptions of servicemen about the effects of life being on them – so called deployment life factor, the studied contingent was divided into two groups. According to the obtained groups, statistical indicators of combat factor or deployment life factor perceptions are presented in *Table 1* and *Table 2*. The size of the groups according to categorization factors (perceptions) was not equal. In categorization by combat factors of warfare, the vast majority (60 %) conditionally (by most indicators) "hyposusceptible" persons were observed, at the same time, these persons became less (48.6 %) in categorization by deployment life factors. That is why these groups were not equivalent.

The distribution of combat factors was based on several scales, the levels of which were radically different ($P < 0.001$): "artillery shelling", "sniper shelling" and "friend wounding". Another group of scales distinguished their average scores at $P < 0.05$. These scales were: "Fear of direct contact with enemy infantry in defense", "Constant expectation of possible direct contact with the enemy while performing tasks", "Fear of injury", "Fear of disability (as a result of injury)" and "Concern about the consequences of personal mistakes (fear of making a mistake, own incompetence)". As can be seen from this list, the vast majority of combatants (60 %) were most affected by the results of the certain weapon use and the consequences of injuring a friend. Less polar were the factors of damage to personal health and life, as well as factors of certain situations of deployment. Perceptions were not at all different in such: "Hail volley fire", "Hurricane", etc., "Mortar shelling", "Tank shelling", «Fear of direct contact with enemy infantry in the offensive», "Fear of stepping on a mine (stretching)", "Fear of hitting a landmine", "Fear of being captured", "Uncertainty in the forecasts of commanders", "Unpredictability of the real situation", "Incompetence of commanders", the consequences of which were unalterable and very bad. One might think that the effect of these factors was so strong that the impressions of their influence became saturated and therefore did not differ significantly from each other in different groups of servicemen.

The distribution of perceptions related to the influence of operating environment factors based on the criteria of life factors gave a slightly different picture (*Table 1*). First of all, in this case, the size of groups was approximately equal. Secondly, groups became noticeable on scales' complex

Table 1. The value of combat factors' perceptions among surveyed servicemen in operational environment in its categorization by the criteria of combat factors and deployment life factors, c. u.

Characteristics	Categorization by combat factors		Categorization by deployment life factors	
	Gr. 1 (n = 28) "Hypersusceptible"	Gr. 2 (n = 42) "Hyposusceptible"	Gr. 1 (n = 34) "Hypersusceptible"	Gr. 2 (n = 36) "Hyposusceptible"
Reactive system volley fire "Hail", "Hurricane", etc.	29.4 ± 4.0	21.4 ± 3.5	28.8 ± 4.1	20.7 ± 3.4
Mortar shelling	19.1 ± 3.3	23.1 ± 3.5	28.4 ± 4.0 ^{^^}	15.0 ± 2.7
Shelling from a tank	20.9 ± 3.7	19.2 ± 2.9	26.8 ± 3.8 ^{^^}	13.3 ± 2.1
Artillery shelling	36.2 ± 4.0 ^{***}	17.8 ± 2.6	28.2 ± 3.6	22.3 ± 3.3
Sniper shelling	47.8 ± 4.7 ^{***}	26.8 ± 3.1	37.0 ± 4.4	33.4 ± 3.9
Fear of direct contact with enemy infantry in the offensive	30.7 ± 4.4	21.6 ± 3.2	32.4 ± 4.2 ^{^^}	18.5 ± 2.8
Fear of direct contact with enemy infantry in defense	37.2 ± 3.9 [*]	24.6 ± 3.1	33.3 ± 4.0	26.2 ± 3.1
Constant expectation of possible direct contact with the enemy when performing tasks	39.7 ± 3.6 [*]	26.5 ± 3.4	37.5 ± 3.9 [^]	26.3 ± 3.2
Friend wounding	44.4 ± 4.2 ^{***}	24.9 ± 3.3	33.0 ± 4.0	32.5 ± 4.0
Death of a friend-in-arms	38.9 ± 4.1 [*]	25.0 ± 3.3	29.8 ± 3.6	31.2 ± 4.0
Fear of injury	35.9 ± 3.8 [*]	23.9 ± 3.2	36.0 ± 4.0 ^{^^}	21.8 ± 2.7
Fear of disability (as a result of injury)	42.9 ± 4.5 [*]	30.8 ± 3.3	41.7 ± 3.5 [^]	29.9 ± 4.0
Fear of stepping on a mine (stretching)	34.1 ± 4.8	26.8 ± 4.1	30.9 ± 4.3	28.6 ± 4.6
Fear of hitting a landmine	41.5 ± 6.4	29.0 ± 4.1	32.2 ± 4.1	35.7 ± 5.9
Fear of being taken as prisoner	30.1 ± 5.5	21.2 ± 3.3	35.1 ± 4.7 ^{^^^}	14.9 ± 2.9
Uncertainty in the forecasts of commanders, unpredictability of the real development of the situation	25.4 ± 5.2	17.2 ± 3.1	27.1 ± 4.7 [^]	14.2 ± 2.8
Incompetence of commanders	21.4 ± 3.6	13.5 ± 2.6	21.4 ± 3.4 [^]	12.2 ± 2.5
Lack of combat training, fighting spirit of friends	49.4 ± 6.3 [*]	32.1 ± 4.3	38.8 ± 4.8	39.2 ± 5.8
Concern about the consequences of personal mistakes (fear of making a mistake, own incompetence)	41.5 ± 5.0 [*]	26.7 ± 3.6	42.5 ± 4.4 ^{^^}	23.3 ± 3.7

Gr.1, Gr.2, Grd1, Grd2: are groups 1 and 2 which were divided according to combat factor characteristics (c) or deployment life factor characteristics (d); *, ***, the significant difference of mean data between Group 1_c (Gr.1) and Group 2_c (Gr.2) in the parameters of combat factors according to Student's t-test, levels of P < 0.05 and P < 0.001 respectively; ^, ^^, ^^, ^^, the significant difference of mean data between Group 1_d (Gr.1) and Group 2_d (Gr.2) in the parameters of deployment life factors according to the Student's t-test, levels of P < 0.05, P < 0.01 and P < 0.001, respectively.

that was completely different than it was in the first case. This led to the opinion that the perceptions unity using different classification criteria based on one set of scales (combat factors) was not observed. Thus, different criteria covered different areas of perceptions formation. The most striking perceptions in this case were: emotions caused by "Fear of being taken as prisoner" (P < 0.001). Less noticeable were the following perceptions: "Mortar shelling", "Tank shelling", "Fear of direct contact with enemy infantry in the offensive", "Fear of injury", "Concern about the consequences of personal mistakes (fear of making a mistake, own incompetence)" with a significance of P < 0.01.

Even less significant (P < 0.05) was the difference in indicators: "Constant expectation of possible direct contact with the enemy when performing tasks", "Fear of disability (as a result of injury)", "Uncertainty in the forecasts of commanders, unpredictability of the real development of the situation", "Incompetence of commanders". Statistically, such perceptions did not differ: "Hail volley fire", "Hurricane", etc., "Fear of direct contact with the enemy infantry in defense", "Friend wounding", "Fear of stepping on a mine (stretching)", "Fear of hitting a landmine", "Lack of combat training, fighting spirit of friends". The lack of agreement on most indicators (5 out of 8) of the last list with the previous one (according to the criteria of combat factors) indicated that the "saturation" of servicemen perceptions divided by deployment life factor indexes was different than when dividing servicemen by combat factors.

A completely different structure among servicemen was observed in terms of deployment life factors (Table 2). In this case, the difference in combat factors was observed in only one indicator that caused the arrangement of this contingent

into two groups with a significance of P < 0.05: "Comfort of stay in the team (at home)". This confirmed the poor distinction of combat factor criteria in terms of their impact on the perception's formation on deployment life factors.

On the other hand, the differentiation by the characteristics of deployment life factors made it possible to obtain a reliable result on the vast majority classification of characteristics, except for one indicator – "Comfort of stay in the team (at combat)", which was statistically different in all groups. The later result illustrated the fact that surveyed military personnel during deployment period in combat zone had no problems with joint cooperation in combat conditions. In addition, it should be noted that the differentiation according to the characteristics of deployment life factors was weightier than to the characteristics of combat factors. This thesis was confirmed by more undeviating differentiation of surveyed servicemen perceptions when we used combat factors (10 out of 19 in both cases) and exceptionally large discrepancy in the differentiation of surveyed persons by deployment life factors (19 out of 20 in the case of deployment life factors and 1 out of 20 in the case of characteristics of combat factors).

Thus, it is worth noting that the most significant differential ability had the characteristics of the deployment life factor than the combat factors. This indisputable fact can be confirmed once again by comparing the profiles of the perception expression in the respective groups 1 and 2 when applying the non-parametric Wilcoxon T-test (Table 3).

If we totally analyze the developed profiles of perception related to the combat factors and deployment life factors, which were obtained by dividing into groups, we can consider them in terms of the concept of "confidence".

Table 2. The value of deployment life factors' perceptions among surveyed servicemen in operational environment in its categorization by the criteria of combat factors and deployment life factors, c. u.

Characteristics	Categorization by combat factors		Categorization by deployment life factors	
	Gr _c 1 (n = 28) "Hypersusceptible"	Gr _c 2 (n = 42) "Hyposusceptible"	Gr _d 1 (n = 28) "Hypersusceptible"	Gr _d 2 (n = 42) "Hyposusceptible"
Accommodation in a dugout	33.8 ± 4.3	23.6 ± 3.2	35.3 ± 3.8	20.5 ± 3.2 ^{AA}
Accommodation in a tent	54.8 ± 4.5	60.2 ± 3.9	68.0 ± 3.5	48.7 ± 4.1 ^{AAA}
Living in destroyed buildings	50.7 ± 4.9	47.5 ± 3.8	57.2 ± 4.1	40.8 ± 3.9 ^{AA}
Malnutrition (due to irrational and inconsistent nutrition)	40.8 ± 4.9	45.0 ± 3.2	52.8 ± 4.1	34.3 ± 3.0 ^{AAA}
Prolonged stay in low temperatures	49.7 ± 4.3	53.8 ± 3.2	65.4 ± 2.9	39.6 ± 3.0 ^{AAA}
Prolonged stay in hot conditions	36.3 ± 5.2	42.6 ± 3.8	51.7 ± 4.3	29.0 ± 3.6 ^{AAA}
High humidity, precipitation	34.4 ± 4.7	35.8 ± 3.3	50.1 ± 3.2	21.2 ± 2.8 ^{AAA}
Staying in mud underfoot	26.7 ± 4.1	33.1 ± 3.5	41.9 ± 3.9	19.8 ± 2.7 ^{AAA}
Lack of possibility of regular washing	41.8 ± 4.9	31.7 ± 3.7	43.7 ± 4.0	28.2 ± 4.1 ^{AA}
Lack of opportunity to always wear clean clothes	51.1 ± 5.5	52.5 ± 4.1	62.3 ± 3.8	42.1 ± 4.8 ^{AA}
Disorders of habitual sleep (duration, continuity)	70.4 ± 5.1	61.3 ± 4.7	76.2 ± 3.9	54.3 ± 5.2 ^{AA}
Lack of equipment	45.7 ± 3.9	36.1 ± 3.5	47.8 ± 4.2	32.5 ± 2.9 ^{AA}
Comfort of stay in the team (at combat)	64.6 ± 5.4	98.0 ± 22.8	75.2 ± 3.2	93.7 ± 27.0
Comfort of stay in the team (at home)	64.1 ± 4.5 *	50.5 ± 3.7	62.0 ± 3.5	50.2 ± 4.5 ^A
Frequent conflicts with commanders	59.2 ± 4.9	55.7 ± 3.9	67.5 ± 2.8	47.2 ± 4.7 ^{AAA}
Conflict situations with colleagues	71.2 ± 4.9	57.9 ± 4.6	76.6 ± 2.9	50.5 ± 5.3 ^{AAA}
Social isolation: inaccessibility to the media (TV, Internet, press), etc.	36.2 ± 5.1	39.5 ± 3.8	53.2 ± 4.3	24.0 ± 2.6 ^{AAA}
Remoteness and anxiety about family	36.7 ± 6.0	40.6 ± 4.2	56.2 ± 5.0	22.8 ± 3.0 ^{AAA}
Quality of medical care (lack of individual first aid kits, etc.)	27.2 ± 5.3	38.3 ± 3.6	43.8 ± 4.4	24.5 ± 3.7 ^{AA}
Long monotonous work	40.2 ± 4.8	43.4 ± 4.5	59.7 ± 4.1	25.5 ± 3.2 ^{AAA}

Gr_c1, Gr_c2, Gr_d1, Gr_d2: are groups 1 and 2 which were divided according to combat factor characteristics (c) or deployment life factor characteristics (d); *, ***, the significant difference of mean data between Group 1_c (Gr_c1) and Group 2_c (Gr_c2) in the parameters of combat factors according to Student's t-test, levels of P < 0.05 and P < 0.001 respectively; ^{A, AA, AAA}: the significant difference of mean data between Group 1_d (Gr_d1) and Group 2_d (Gr_d2) in the parameters of deployment life factors according to the Student's t-test, levels of P < 0.05, P < 0.01 and P < 0.001, respectively.

Table 3. Medians of perception profiles of combat and deployment life factors, c. u.

Differentiation by characteristics of factors	Profiles of factor susceptibility			
	Combat factors		Deployment life factors	
	Gr _c 1 "Hypersusceptible"	Gr _c 2 "Hyposusceptible"	Gr _d 1 "Hypersusceptible"	Gr _d 2 "Hyposusceptible"
Battle	36.2 [20.9–47.8] ^{***}	24.6 [17.2–30.8]	43.7 [30.5–67.5]	44.2 [32.4–60.7]
Life	32.4 [26.8–41.7] ^{***}	23.3 [13.3–35.7]	56.7 [42.8–75.7] ^{***}	33.4 [20.8–52.4]

Wilcoxon T-test corresponds to the P < 0.001 level; Gr_c1, Gr_c2, Gr_d1, Gr_d2: are groups 1 and 2 divided according to combat factor characteristics (c) or deployment life factor characteristics (d); in square brackets – percentile range 10–90 % of data.

This concept is usually considered to be derived from the situationally generalized experience of the subject. This experience is a significant factor in the reception and processing of information on an unconscious level, as well as for decision-making process, which is interpreted as an individual experience of alternatives' significance balance with available evidence and time to choose any of them [26].

Considering the obtained data, it could be conditionally declared that a person who perceives harmful operational environment factors evaluates them with more or less high confidence in ranges of 0–44 % and 56–100 %, i. e. when the opinion about the effect of the factor is accurately low or high. An estimate in the range of 45–55 % may indicate less confidence in the quality of the studied factor. If we consider the formulated opinion, then considerable confidence in making the appropriate decision is observed in differentiations of groups 1 and 2 based on the deployment life factors for several reasons. At first, the profiles of groups 1 and 2 according to these characteristics differed with high significance. Secondly, the differentiation according to the characteristic of deployment life factors was more noticeable than according to the combat conditions, indicating a greater confidence of servicemen in deciding on the action of operational environment factors. Such considerations

can serve as a basis for recognizing such deployment life factors as more adequate to solve the problem. If we accept this statement, it can be noted that in this case group 1 had greater values of median profiles than group 2. In other words, the differentiation of the studied contingent into groups of "hypersusceptible" and "hyposusceptible" to harmful operational environment factors was more noticeable when applying criteria of deployment life factors. Probably, certain criteria were more natural because when they were used, there were no factors that directly affected the lives and safety of combatants. Therefore, when assessing operational environment factors, their perceptions are not very polar and contradictory. Thus, the most reliable conclusions about the action of operational environment factors can be obtained by the criteria of deployment life factors, which allows us to consider these criteria the most susceptible to the effects of harmful operational environment factors among combatants.

To further analyze the differences in adaptation potential of combatants "hypersusceptible" and "hyposusceptible" to harmful operational environment factors, a technique to determine the correlations between the adaptability of servicemen and their heart rate regulation using stepwise multiple regression analysis was used. The results of

the analysis are presented in Fig. 1. The beta regression coefficients show a part which can change the average value of the dependent variable when changing the value of independent at constant level of values of other independent variables. In other words, this coefficient allows to define the relative contribution of the corresponding independent variable to the dependent variable [12].

First of all, it should be noted that the value of the multiple correlation coefficient for group 1 was $R = 0.61$ ($P < 0.007$), and for group 2 – $R = 0.83$ ($P < 0.00009$) indicating the presence of stronger link between the level of adaptability and the parameters of heart rate regulation among “hyposusceptible” servicemen.

The analysis of obtained data allowed formulation of several requirements detailing the interpretation of the adaptive capabilities of “hypersusceptible” (Group 1) and “hyposusceptible” (Group 2) servicemen. First, there was a closer relationship between adaptability and heart rate parameters in the group of “hyposusceptible” servicemen that may indicate a greater susceptibility to random abnormalities in the external and internal environment on the human body due to the rigidity of its regulatory systems. Second, the connection of a large number of human regulatory capabilities, which was reflected in the greater number of HRV parameters covered by the regression model, indicated a plurality of channels influencing the functional state of the body to ensure its ability for adaptation to changes in external and internal environment. Increasing the number of interacting regulatory systems led to increased inertia, slow adaptation processes in the body due to the need for coordination of a larger number of activity parameters. Third, the presence of both regression model characteristic (groups of “hypersusceptible” and “hyposusceptible”) might prove a certain coincidence of adaptation mechanisms in the surveyed groups of servicemen. Fourth, the most important in ensuring the adaptability of “hyposusceptible” servicemen (according to the largest values of regression coefficients) were the HF and SI parameters, which represented mainly the strength of the parasympathetic heart rate regulation and the degree of predominance of heart rate regulators.

Confirmation of formulated thesis were the data received from estimation of heart rate spectral analysis, presented in Fig. 2.

First of all, it is worth mentioning that all HRV values in both surveyed groups differed significantly: the LFnorm index with a significance of $P < 0.05$; HFnorm with a significance of $P < 0.05$; by LF/HF with a significance of $P < 0.01$. These data showed that the group of “hypersusceptible” servicemen had higher values of LF/HF, indicating a violation of the spasmodic balance, higher physiological cost of living and lower potential for adaptation in this group.

As a result of the heart rhythm analysis among people with “hypersusceptibility” and “hyposusceptibility” to the action of combat factors, it was found that representatives of the “hyposusceptible” servicemen group had a higher potential for adaptation.

For the practical use of the obtained results using step-by-step discriminant analysis, the decisive rules that allow to determine the level of adaptive potential of the serviceman

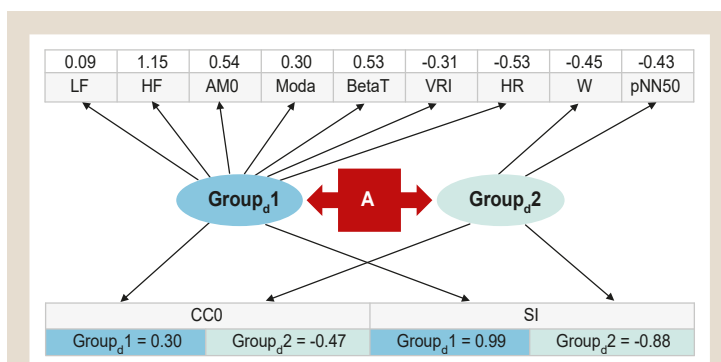


Fig. 1. Correlation between the adaptability indicator of servicemen (A) and indicators of their heart rate variability.

LF: power spectrum of the low-frequency component of HRV (ms^2); **HF:** power spectrum of the high-frequency component of HRV (ms^2); **AMO:** the number of cardio intervals corresponding to the values of mode, as a percentage of the sample size (%); **Mode:** the value of the most common cardio interval RR (ms); **BetaT:** symmetry of the T wave of the PQRSST cardiocomplex; **SI:** stress index of the heart regulatory systems ($\%/s^2$); **HR:** heart rate (beats/min.); **pNN50:** an indicator of the degree of predominance of the parasympathetic nervous system over the sympathetic (relative value) (%); **W:** the width of the scatterogram (ms); **CC0:** the degree of the central control circuit activity; **VRI:** vegetative rhythm index ($1/s^2$).

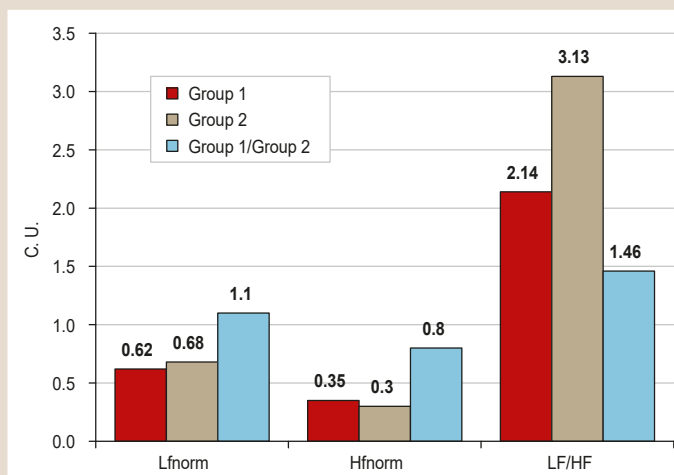


Fig. 2. Heart rate spectral characteristics of the “hypersusceptible” (Group P 1) and “hyposusceptible” (Group 2) to the effects of harmful operational environmental factors of servicemen.

LFnorm: normalized power of the low-frequency domain of the HRV spectrum; **HFnorm:** normalized power of the high-frequency domain of the HRV spectrum; **LF/HF:** a measure of sympathetic balance; **on the abscissa:** studied indicators of HRV; **on the ordinate:** levels of indicators, c. u.

by assessing the effects of combat and deployment life factors have been developed.

After assessing the impact of the factors in operational environment, it was necessary to make appropriate calculations according to the following rules to support the decision for defining the adaptation capacity level:

$$VA = -8.037 + 0.049 \times X1 + 0.218 \times X2 + 0.049 \times X3 + 0.022 \times X4 - 0.045 \times X5 + 0.105 \times X6 - 0.080 \times X7 + 0.068 \times X8 + 0.007 \times X9 + 0.007 \times X10 - 0.018 \times X11 + 0.045 \times X12 + 0.044 \times X13 + 0.001 \times X14;$$

$$NA = -25.389 - 0.114 \times X1 + 0.418 \times X2 + 0.064 \times X3 + 0.122 \times X4 - 0.117 \times X5 + 0.174 \times X6 - 0.119 \times X7 + 0.101 \times X8 - 0.046 \times X9 + 0.068 \times X10 - 0.050 \times X11 - 0.011 \times X12 - 0.028 \times X13 + 0.064 \times X14;$$

where X1 – high humidity, precipitation; X2 – long stay in low temperatures; X3 – social isolation: inaccessibility to the media (TV, Internet, press), etc.; X4 – long monotonous work; X5 – living in destroyed buildings; X6 – artillery shelling; X7 – rocket-propelled grenade fire “Hail”, “Hurricane”, etc.; X8 – no possibility of regular washing; X9 – fear of stepping on a mine (stretching); X10 – remoteness and anxiety about family; X11 – fear of direct contact with enemy infantry in the offensive; X12 – quality of medical care (lack of individual first aid kits, etc.); X13 – wounding friends; X14 – fear of injury.

The result of estimating the level of adaptive potential could be obtained after comparing the results of solution to both equations. If $NA \geq VA$, it was necessary to make a conclusion about low adaptive potential or if the contrary – the high adaptive potential.

The application of obtained equations allowed to estimate the value of the adaptive potential to the action of harmful operational environmental factors with an accuracy of 98.6 %.

Discussion

The influence of combat experience on psychologically healthy soldiers' attentiveness to environmental threats was studied by B. Ranes et al. in 2017 [23]. In this study, the authors examined one such change that could occur in otherwise psychologically healthy soldiers: how prolonged or intense experiences with war-related stressors can increase the proclivity of individuals to exhibit threat-attention biases. However, this study did not assess whether participants with more combat experience exhibited a psychologically healthy (or unhealthy) level of attention to environmental threats.

Fani N. et al. [9] reported that during a dot-probe task, individuals who exhibited threat-attention biases demonstrated exaggerated startle responses when shown both threatening and neutral perceptions. Individuals who exhibited threat-attentional biases often had to manage significant psychological and physiological challenges [1,8]. Because individuals with threat-attention biases had difficulty shifting their attention away from perceived threats, they expended excessive cognitive resources in monitoring the real and potential threats that they perceive in their environments [1]. They also tended to use significant physical resources for regulating their often strong and negative behavioral reactions to stimuli they perceived as threatening [8].

The point of view of many scientists on the need for a systematic approach to deepen research processes of operational environment, in particular – human behavior as a subject and its physiological support, becomes clear from the above. According to R. Briner and Dr. G. Balamurugan, the level of stress at the work place can be indicated by threatening or aggravating situations that manifest themselves in difficult operating conditions [4]. Its development is facilitated by the following provoking factors: high workload, high duration, tense interpersonal relationships in the team and others. The human response is the formation of appropriate physical, psychological and behavioral symptoms [24].

Most of these studies characterize various aspects of the impact of the operating environment on the functional

(psychological) state of people, as well as the development of PTSD. However, an important aspect of the study is the combination of psychological reflection of reality with the physiological cost of adaptation, studied, for example, by the parameters of HRV.

That is why the fact of the harmony of subjective perceptions and the functional state of the person being evaluated objectively was noted by us earlier [15,27]. Its practical use became relevant in conditions where it was difficult to conduct detailed physiological studies. In healthy, adapted people, the predominance of parasympathetic effects on heart rate has been noted by many authors [19]. This study has shown the results of multiple regression analysis in the group of “hyposusceptible” servicemen (group 2) on certain parameters of interaction between adaptability and heart rate characteristics, demonstrating less adaptive potential compared to the group of “hypersusceptible” servicemen. Therefore, an attempt made by individual use of subjective assessments to determine the adaptive potential of combatants can be considered useful for practical application in the combat zone.

Thus, as a result of the study, significant sensitivity and informativeness of assessments of the harmful deployment life factor impact on servicemen in the combat zone have been shown. On this basis, it has been proved that the adaptive potential of servicemen who were “hyposusceptible” to the influence of these factors was higher than that in “hypersusceptible”. The established fact allowed to develop a model for support the decision-making assessment of servicemen adaptive potential according to the parameters of their susceptibility to combat factors.

Conclusions

1. Among the operational environment factors, the most significant were the deployment factors, which has allowed us to consider these characteristics as the most susceptible to harmful operational environment factors in combatants.

2. The analysis of the heart rate variability characteristics of servicemen with “hypersusceptibility” and “hyposusceptibility” to the operational environment factors has shown higher adaptive potential in representatives of “hyposusceptible” servicemen group.

3. The decision support model for individual assessment of the adaptive potential in servicemen according to the parameters of their perceptions of the operational environment factors (combat and deployment life factors) has been developed.

Perspectives for further research. It is planned to study the adaptive potential as a complex hierarchical-parity system of interaction between environmental factors with psychophysiological features of human: ontogenetic (individual-typological), personal (emotional, physical, volitional, self-actualization potentials), psychodynamic features of central nervous system in modeling contradictory information as well as the factor of its uncertainty.

Funding

The study is a fragment of the research project “Development of modern methods of physical and rehabilitation medicine for combat wounds and injuries”, state registration No. 0121U109354.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.04.2022
 Після доопрацювання / Revised: 14.05.2022
 Прийнято до друку / Accepted: 19.05.2022

Information about authors:

Kalynsh V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Aviation, Maritime Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-5033-6659](https://orcid.org/0000-0002-5033-6659)

Shvets A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief for Science of Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-9461-7129](https://orcid.org/0000-0002-9461-7129)

Maltsev O. V., MD, PhD, Head of the Research Department of Special Medicine and Psychophysiology of the Research Institute of Military Medicine of Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-5432-8701](https://orcid.org/0000-0002-5432-8701)

Sereda I. K., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Armed Forces Medical Support of Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0003-4013-6941](https://orcid.org/0000-0003-4013-6941)

Kikh A. Yu., MD, PhD, Head of the Military Medical Clinical Treatment & Rehabilitation Center, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1746-7996](https://orcid.org/0000-0003-1746-7996)

Marushchenko K. Yu., MD, Senior Lecturer of the Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0001-5411-6912](https://orcid.org/0000-0001-5411-6912)

Відомості про авторів:

Кальніш В. В., д-р біол. наук, професор каф. авіаційної, морської медицини та психофізіології, Українська військово-медична академія, м. Київ.

Швець А. В., д-р мед. наук, професор, заступник начальника, Українська військово-медична академія, м. Київ.

Мальцев О. В., канд. мед. наук, начальник науково-дослідного відділу спеціальної медицини та психофізіології, Науково-дослідний інститут проблем військової медицини Української військово-медичної академії, м. Київ.

Середя І. К., канд. мед. наук, доцент каф. організації медичного забезпечення збройних сил, Українська військово-медична академія, м. Київ.

Кіх А. Ю., канд. мед. наук, начальник, Військово-медичний клінічний лікувально-реабілітаційний центр, м. Київ, Україна.
 Марущенко К. Ю., старший викладач каф. військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ.

References

- [1] Dennis-Tiwary, T. A., Roy, A. K., Deneffro, S., & Myruski, S. (2019). Heterogeneity of the Anxiety-Related Attention Bias: A Review and Working Model for Future Research. *Clinical psychosomatic science*, 7(5), 879-899. <https://doi.org/10.1177/21677026198384741>
- [2] Nakkas, C., Annen, H., & Brand, S. (2016). Psychological distress and coping in military cadre candidates. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 2237-2243. <https://doi.org/10.2147/NDT.S113220>
- [3] Boulos, D., & Fikretoglu, D. (2018). Influence of military component and deployment-related experiences on mental disorders among Canadian military personnel who deployed to Afghanistan: a cross-sectional survey. *BMJ open*, 8(3), e018735. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018735>
- [4] Balamurugan, G., & Divyabharathi, S. (2021). Emotional Dissonance and Job Satisfaction – A Review of Empirical studies. *International Journal of Scientific Development and Research*, 6(4), 126-130.
- [5] Brisinda, D., Venuti, A., Cataldi, C., Efremov, K., Intorno, E., & Fenici, R. (2015). Real-time Imaging of Stress-induced Cardiac Autonomic Adaptation During Realistic Force-on-force Police Scenarios. *Journal of Police and Criminal Psychology*, 30(2), 71-86. <https://doi.org/10.1007/s11896-014-9142-5>
- [6] Dell, L., Casetta, C., Benassi, H., Cowlishaw, S., Agathos, J., O'Donnell, M., Crane, M., Lewis, V., Pacella, B., Terhaag, S., Morton, D., McFarlane, A., Bryant, R., & Forbes, D. (2022). Mental health across the early years in the military. *Psychological medicine*, 1-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291722000332>
- [7] Choi, K., Im, H., Kim, J., Choi, K. H., Jon, D. I., Hong, H., Hong, N., Lee, E., & Seok, J. H. (2013). Relationship of early-life stress and resilience to military adjustment in a young adulthood population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 48(11), 1767-1776. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0647-x>
- [8] Eysenck, M. W., & Keane, M. T. (2020). *Cognitive Psychology: A Student's Handbook* (8th ed.). Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781351058513>
- [9] Fani, N., Tone, E. B., Phifer, J., Norrholm, S. D., Bradley, B., Ressler, K. J., Kamkwalala, A., & Jovanovic, T. (2012). Attention bias toward threat is associated with exaggerated fear expression and impaired extinction in PTSD. *Psychological medicine*, 42(3), 533-543. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001565>
- [10] García-León, M. Á., Pérez-Mármol, J. M., Gonzalez-Pérez, R., García-Ríos, M., & Peralta-Ramírez, M. I. (2019). Relationship between resilience and stress: Perceived stress, stressful life events, HPA axis response during a stressful task and hair cortisol. *Physiology & behavior*, 202, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.02.001>
- [11] Hichun, V. S., Kyrychenko, A. H., Kornatsky, V. M., Myasnykov, H. V., Nayda, S. A., Osodlo, V. I., Steblyuk, V. V., & Shvets, A. V. (2019). *Stres-asotsiiovani rozlady zdorovia v umovakh zbroynoho konfliktu* [Stress-Associated Health Disorders in Armed Conflict]. Dnipro: Aktsent PP. [in Ukrainian].
- [12] Hill, S. A. (2006). Statistics. In *Foundations of Anesthesia* (pp. 207-217). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03707-5.50024-3>
- [13] Bowles, S. V., Feely, M. S. A., Weis, E. J., DiBella, A., Bartone, P. T., Kimmel, K. (2017). Adaptive Leadership in Military and Government Settings. In S. Bowles, P. Bartone (Eds.). *Handbook of Military Psychology* (pp. 301-329). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-66192-6_19
- [14] Kalnish, V. V. (2017). Professional'naya deyatel'nost' v ekstremal'nykh usloviyakh sredy: opredelenie, klassifikatsiya [Occupational activity in extreme work conditions: definition and classifications]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*, (3), 23-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33573/ujoh2017.03.023>
- [15] Kalnish, V. V., & Maltsev, O. V. (2020). Vplyv psyhhotravmuichykh chynnykiv zovnishnoho seredovyshcha na perezhyvanniya kombataniv, sluzhba yakych prokhydyla v umovakh boiovykh dii [The influence of psychotraumatic factors of the external environment on the survival of combatants, the service of which was performed in combat conditions]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (5), 1-4. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.139.191218>
- [16] Kochina, M. L., Kaminsky, A. A., & Malenkin, V. A. (2012). Informatsionnaya tekhnologiya prognoza funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy [Information technology for predicting the functional state of the cardiovascular system]. *Kibernetika ta obchysluvalna tekhnika*, 170, 15-27. [in Russian].
- [17] Kochina, M. L., & Kaminsky, A. A. (2010). Computer rhythmograph. *Radio engineering*, 160, 263-267. [in Ukrainian].
- [18] Lazarus, Richard S. Dadsetan, Parirok; Jahangiri, Hamideh (2018). Stress Treatment and Management. *Lap Lambert*. 660. ISBN 978-613-9-44797-8.
- [19] Meredith, L. S., Sherbourne, C. D., Gaillot, S. J., Hansell, L., Ritschard, H. V., Parker, A. M., & Wrenn, G. (2011). Promoting Psychological Resilience in the U.S. Military. *Rand health quarterly*, 1(2), 2.
- [20] Oprins, E. A. P. B., van den Bosch, K., & Venrooij, W. (2018). Measuring adaptability demands of jobs and the adaptability of military and civilians. *Military Psychology*, 30(6), 576-589. <https://doi.org/10.1080/08995605.2018.1521689>
- [21] O'Suilleabháin, P. S., Hughes, B. M., Oommen, A. M., Joshi, L., & Cunningham, S. (2019). Vulnerability to stress: Personality facet of vulnerability is associated with cardiovascular adaptation to Development of modern methods of physical and rehabilitation medicine for combat wounds and injuries stress. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 144, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.06.013>
- [22] Park, S., & Park, S. (2019). Employee Adaptive Performance and Its Antecedents: Review and Synthesis. *Human Resource Development Review*, 18(3), 294-324. <https://doi.org/10.1177/1534484319836315>
- [23] Ranes, B., Long, C. P., Traynham, S., & Hayes, A. (2017). The Influence of Combat Experience on Psychologically Healthy Soldiers' Attentiveness to Environmental Threats. *Military medicine*, 182(7), e1787-e1793. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00261>
- [24] Ross, R., & Altmaier, E. A. (2014). *Handbook of Counseling for Stress at Work*. Sage Publications.
- [25] Shvets, A. V. (2019). Psychomedical Intervention Model for Servicemen Based on a Study of Mental Disorders. *Cybernetics and computer engineering*, (2), 80-100. <https://doi.org/10.15407/kvt196.02.080>
- [26] Karpinski, A. C., Cogo, D. C., Antonelli, R. A., & Meurer, A. M. (2020). Relationship between the self-efficacy and the stages of the decision-making process: analysis of the future managers' perception. *Revista de Administração da UFSM*, 13(4), 792-807. <https://doi.org/10.5902/1983465934132>
- [27] Trinka, I. S., Kalynsh, V. V., Shvets, A. V., & Maltsev, O. V. (2016). Osoblyvosti vplyvu chynnykiv boiovyoho seredovyshcha na viiskovosluzhbovtiv [Features of the influence of combat environment factors on servicemen]. *Viiskova medytsyna Ukrainy*, 16(2), 73-80. [in Ukrainian].
- [28] Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C., & Bugiardini, R. (2012). Heart rate variability today. *Progress in cardiovascular diseases*, 55(3), 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.09.001>
- [29] Zinn, J. O. (2016). 'In-between' and other reasonable ways to deal with risk and uncertainty: A review article. *Health, risk & society*, 18(7-8), 348-366. <https://doi.org/10.1080/13698575.2016.1269879>

Перспектива та сучасний стан впливу міжнародних стандартів на профілактику та лікування захворювань через призму створення якісних і безпечних лікарських засобів

О. Г. Алексєєв *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

гармонізація законодавства, кримінальна відповідальність, найвищий рівень здоров'я, фальсифіковані ліки, фармацевтичний ринок.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 448-453

*E-mail: agagroup@ukr.net

Мета роботи – дослідження міжнародного законодавства з питань юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері; аналіз діяльності міжнародних організацій у сфері протидії розповсюдженню фальсифікованих лікарських препаратів.

Матеріали та методи. Матеріал дослідження – міжнародні стандарти, спрямовані на забезпечення правової визначеності щодо того, що вважати фальсифікацією лікарських засобів і схожими злочинними діяннями, та встановлення кримінальної відповідальності за діяльність, пов'язану з фальсифікацією лікарських засобів. Протягом роботи використали методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати. Актуальною проблемою сучасної медицини є застосування для лікування та профілактики захворювань якісних і безпечних лікарських засобів. Відповідність стандартам, зокрема міжнародним, під час створення лікарських засобів – запорука не тільки ефективного лікування, але й здійснення наукових досліджень в аспекті фундаментальної клінічної медицини, а саме отримання нових наукових даних, удосконалення методів профілактики, діагностики та лікування.

Трансформаційні процеси, пов'язані з європейською інтеграцією України, розвиток ринку фармацевтичної промисловості, встановлення додаткових вимог до якості та безпечності лікарських засобів зумовлюють необхідність реалізації державної політики, спрямованої на імплементацію правових норм Європейського Союзу (ЄС), які регламентують юридичну відповідальність за правопорушення, що вчиняються під час фармацевтичної діяльності. Особливу увагу приділяють питанням щодо гармонізації національного законодавства України та міжнародного законодавства регіонального рівня, що розроблене Радою Європи та ЄС для протидії фальсифікації лікарських засобів, зокрема встановленню кримінальної відповідальності.

Висновки. Імплементація в вітчизняне законодавство норм актів міжнародного законодавства, що передбачають юридичну відповідальність за правопорушення у фармацевтичній діяльності, відіграє позитивну роль, оскільки усуваються недоліки відповідних українських законодавчих актів.

Key words:

harmonization of legislation, criminal liability, the highest level of health, counterfeit medicines, pharmaceutical market.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 448-453

Perspective and current state of international standards influence on prevention and treatment of diseases through the prism of developing high-quality and safe medicines

O. H. Aleksieiev

The aim of the work was to examine international legislation covering the legal responsibility in the pharmaceutical field; to analyze activities of international organizations in the area of combating counterfeit drug distribution.

Materials and methods. The study was based on international legal instruments aimed at ensuring legal certainty concerning consideration of drug falsification and similar crimes and imposition of criminal liability for activities related to the falsification of medicines. During the work we used methods of information retrieval, analysis, systematization and generalization.

Results. An urgent problem of modern medicine is the use of high-quality drugs for the treatment and prevention of diseases. Compliance with standards, in particular international ones, during the development of drugs is the key to both effective treatment and further research in the field of basic clinical medicine, including obtaining new scientific data, improving methods of prevention, diagnosis and treatment of internal diseases.

Transformation processes related to Ukraine's European integration, development of the pharmaceutical industry market, establishment of additional requirements for the quality and safety of medicines necessitate the implementation of state policy aimed at implementing European Union (EU) legal regulations governing legal liability for offenses, committed in pharmaceutical activities. Special attention is paid to the issues of harmonization of the Ukrainian national legislation with the international legislation on the regional level developed by the Council of Europe and the EU on combating the falsification of medicines, including the imposition of criminal liability.

Conclusions. The implementation of the international legislation norms of providing legal liability for offenses in pharmaceutical activity into the national legislation plays a positive role, eliminating the shortcomings of the relevant Ukrainian legislative acts.

Забезпечення основних прав і свобод людини – найважливіша складова діяльності будь-якої демократичної держави. Схвалені міжнародним співтовариством і закріплені у міжнародних актах принципи та стандарти у галузі прав людини встановлюють верховенство загальнолюдських цінностей над усіма іншими. Вони безпосередньо впливають і на законодавство окремих держав, і на певні його інститути.

Окремі аспекти інституту юридичної відповідальності в міжнародному законодавстві щодо незаконної фармацевтичної діяльності досліджували такі фахівці з юридичних і фармацевтичних наук: О. Г. Алексєєв, І. В. Бушуєва, С. В. Васильєв, Н. О. Гуторова, С. О. Лебедь, І. С. Демченко, О. О. Молодогонова, С. П. Митич, І. І. Митрофанов, В. М. Пашков, А. М. Питула, О. О. Рищенко, О. С. Соловійов, Є. Л. Стрельцов, В. І. Теремець-

кий, О. С. Ховпун, В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов тощо [1–13]. Але прискорення темпів економічного розвитку світового фармацевтичного ринку та зростання зловживань у сфері обігу лікарських засобів роблять необхідним продовження наукової дискусії щодо сучасного стану міжнародного законодавства, яким регулюється юридична відповідальність за правопорушення у фармацевтичній діяльності, для врахування його положень у національному законодавстві України.

Мета роботи

Дослідження міжнародного законодавства з питань юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері; аналіз діяльності міжнародних організацій у сфері протидії розповсюдженню фальсифікованих лікарських препаратів.

Матеріали і методи дослідження

Матеріал дослідження – міжнародні стандарти, спрямовані на забезпечення правової визначеності щодо того, що вважати фальсифікацією лікарських засобів і схожими злочинними діяннями, та встановлення кримінальної відповідальності за діяльність, пов'язану з фальсифікацією лікарських засобів. Протягом роботи використали методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати

Стаття 25 Загальної декларації прав людини, що схвалена і проголошена резолюцією 217 А (III) Генеральної Асамблеї ООН від 10 грудня 1948 року, закріплює право кожної людини на такий життєвий рівень, включно із медичним доглядом і необхідним соціальним обслуговуванням, який є необхідним для підтримання її здоров'я, добробуту та її сім'ї, а також право на забезпечення у разі хвороби [14].

У преамбулі Статуту (Конституції) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), що схвалений 22 липня 1946 року та набрав чинності 7 квітня 1948 року, проголошено принцип, за яким підтримання найвищого рівня здоров'я – одне з основних прав кожної людини. Тому передбачено, що уряди держав несуть відповідальність за здоров'я своїх народів, і ця відповідальність диктує необхідність вжиття відповідних заходів соціального характеру в галузі охорони здоров'я.

У статті 8 Декларації про право на розвиток, що схвалена резолюцією 41/128 Генеральної Асамблеї ООН від 4 грудня 1986 року, визначено: держави мають вживати на національному рівні всіх необхідних заходів для здійснення права на розвиток і забезпечити рівність можливостей для всіх у тому, що стосується доступу, в тому числі, до охорони здоров'я. У рамках резолюції Генеральної Асамблеї ООН «Перетворення нашого світу: Порядок денний у сфері сталого розвитку на період до 2030 року» від 25 вересня 2015 року однією із 17 затверджених цілей є забезпечення здорового способу життя та добробуту людей будь-якого віку. Досягнення цієї мети ґрунтується на наданні доступу до безпечних лікарських засобів і вакцин. Головна роль у захисті,

підтримці та відновленні здоров'я людей належить лікарським засобам, а доступ до них – частина права на найвищий досяжний рівень здоров'я.

В Україні нині відбувається процес становлення сфери фармацевтичної діяльності, зокрема системи забезпечення якості лікарських засобів. Ефективність захисту життя та здоров'я громадян від шкоди, якої завдає застосування фальсифікованих лікарських засобів, залежить від дієвих заходів із запобігання та протидії злочинам у цій сфері. У Стратегії національної безпеки України, що затверджена указом Президента України від 14 вересня 2020 року № 392/2020 [15], визначено: для розвитку людського капіталу України необхідно удосконалити систему контролю якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.

Фальсифікація лікарських засобів як явище не обмежується лише фармацевтичним ринком України, а є проблемною загрозою світового масштабу, що вже давно отримала міжнародний статус. На це явище як на загрозу міжнародного рівня вказували ще на міжнародній Конференції експертів щодо раціонального використання лікарських засобів, яка відбулась у Найробі 1985 року. Фальсифіковані лікарські засоби «підривають» довіру суспільства до методів лікування та системи охорони здоров'я загалом, є загрозою для життя та здоров'я людини. Потенційно небезпечними для здоров'я людини є абсолютно всі фальсифіковані лікарські засоби, оскільки під час їх виробництва не дотримуються вимог до контролю якості. Крім соціальних і людських втрат, фальсифіковані лікарські засоби спричиняють економічні втрати, що призводять до зменшення оподаткованої бази, виникнення нової форми недобросовісної конкуренції, зниження доходів виробників.

Темпи глобалізації виробництва й обігу контрафактної продукції тісно пов'язані з діяльністю організованих злочинних угруповань, що зумовлює посилення передусім кримінальної відповідальності за контрафактну діяльність, зокрема у сфері підроблення лікарських препаратів. Отже, саме правове регулювання фармацевтичної діяльності на міжнародному рівні відіграє важливу роль у забезпеченні якості, безпечності й ефективності лікарських засобів.

Обговорення

Необхідність постійного міжнародного контролю виробництва, реєстрації та обігу лікарських засобів, управління їхньою якістю і безпекою, забезпечення захисту прав споживачів лікарських засобів спричинена і неоднаковим ступенем регулювання фармацевтичної діяльності у країнах із різними рівнями соціально-економічного розвитку, і встановленою монополією транснаціональних корпорацій. До транснаціональних корпорацій належать суб'єкти економічної діяльності, що здійснюють свої операції більш ніж в одній країні. Монопольне становище транснаціональних корпорацій на міжнародному фармацевтичному ринку та їхня відповідальність за небезпечні та неефективні лікарські засоби, які завдають шкоди здоров'ю людей у всьому світі, актуалізує питання про їхню відповідальність за порушення прав людини.

Діяльність великих транснаціональних фармацевтичних компаній заважає державам у повній мірі реалізувати право на найвищий рівень здоров'я, зокрема ускладнює їхні зусилля щодо забезпечення доступу населення до лікарських засобів. Серед основних перепон необхідно виокремити надто високі ціни, недостатній рівень уваги до наукових розробок у сфері лікування орфанних (рідкісних) захворювань, некоректну рекламу лікарських засобів і сумнівні методи здійснення клінічних випробувань. Провадячи подібну політику і практику, фармацевтичні компанії несуть солідарну юридичну й етичну відповідальність за порушення прав людини. Комітет ООН з економічних, соціальних і культурних прав у Зауваженні загального порядку № 14 (2000 р.) підтвердив, що представники приватного сектора разом із державами несуть відповідальність за реалізацію права людини на найвищий досяжний рівень здоров'я.

За ініціативою ООН, що спрямована на сприяння соціальної відповідальності бізнесу і підтримку вирішення підприємницькими колами проблем глобалізації та створення більш стабільної та всеохопної економіки, у 2000 році схвалено Глобальний договір ООН. Цей договір, до якого станом на 2021 рік приєдналося понад 12765 компаній та організацій із більш ніж 160 країн світу, – найбільша в світі добровільна ініціатива у сфері соціальної відповідальності бізнесу. Україна приєдналася до Глобального договору ООН у 2013 році. Договір спрямований на повсюдне досягнення відповідності ділових операцій, стратегій та принципів у сфері прав людини. Особливий інтерес у контексті відповідальності фармацевтичних компаній викликають принципи, що стосуються захисту прав людини та протидії корупції. Так, компанії зобов'язані забезпечувати та поважати захист прав людини, що проголошені на міжнародному рівні (принцип 1); забезпечувати, щоб їхня власна діяльність не спричиняла порушення прав людини (принцип 2); протидіяти будь-яким формам корупції, разом із вимогам та хабарництвом.

Традиційно у міжнародному законодавстві розрізняють три рівні закріплення права на охорону здоров'я: універсальний, регіональний і спеціалізований. Універсальним міжнародно-правовим актам здебільшого властивий декларативно-рекомендаційний характер, звернений до світової спільноти. Проте цими документами на держави-учасниці покладено юридичні обов'язки щодо вжиття законодавчих й адміністративних заходів, що спрямовані на реалізацію закріплених у них прав. Універсальність закріплення права на охорону здоров'я – гарантія його визнання світовим співтовариством, що забезпечується зобов'язанням кожної держави використовувати відповідні механізми для його дотримання. На регіональному рівні стандарти, встановлені у законодавчих актах певної міжнародної організації, є обов'язковими до виконання державами-учасницями та, як правило, супроводжуються політико-правовим механізмом реалізації. Спеціалізовані міжнародно-правові акти у сфері охорони здоров'я характеризуються тим, що вони схвалюються міжнародними організаціями, діяльність яких спрямована на розв'язання спільних питань у певній галузі.

У статті 9 Конституції України визначено: чинні міжнародні договори, згода на обов'язковість яких надана

Верховною Радою України, – частина національного законодавства України. Частиною другою статті 19 закону України «Про міжнародні договори України» від 29 червня 2004 року № 1906-IV, що набрав чинності 3 серпня 2004 року, встановлено: якщо міжнародним договором України, який набрав чинності в установленому порядку, встановлено інші правила, ніж ті, що передбачені у відповідному акті законодавства України, то застосовуються правила міжнародного договору. Отже, в Україні закріплений принцип пріоритету міжнародного законодавства перед національним.

У статті 79 закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» наведено, що Україна є учасником міжнародного співробітництва у сфері охорони здоров'я, членом ВООЗ та інших міжнародних організацій, гарантує цим організаціям належні умови діяльності на території України, сприяє розширенню і поглибленню участі України у заходах, що ними провадяться. Зазначено, що, відповідно до своїх міжнародно-правових зобов'язань, держава бере участь у реалізації міжнародних програм охорони здоров'я; здійснює обмін екологічною, медичною та реабілітаційною інформацією; сприяє професійним і науковим контактам працівників охорони здоров'я, фахівців з реабілітації, обміну прогресивними методами і технологіями, експорту та імпорту медичного обладнання, лікарських препаратів, технічних та інших засобів реабілітації, інших товарів, необхідних для здоров'я, діяльності спільних підприємств у сфері охорони здоров'я; організовує спільну підготовку фахівців, розвиває і підтримує всі інші форми міжнародного співробітництва, що не суперечать міжнародному праву та законодавству України.

Стаття 28 закону України «Про лікарські засоби» конкретизує міжнародне співробітництво держави саме у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів. У цій нормі наведено: Україною розробляються і виконуються міжнародні наукові програми, здійснюються обмін інформацією, прогресивними методами та технологіями створення і виробництва лікарських засобів, їх експорт та імпорт, професійний і науковий контакт працівників охорони здоров'я тощо; розвиваються і підтримуються всі форми міжнародного співробітництва у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів, що не суперечать законодавству України.

У 1999 році ВООЗ під егідою проєкту «Фальсифіковані лікарські засоби» опублікувала Рекомендації з розроблення заходів щодо боротьби з фальсифікованими лікарськими засобами. На основі цих рекомендацій підготовлено й затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 17 липня 2003 року № 1075 Програму боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003–2008 роки.

Закріплення у Конституції України стратегічного курсу держави на набуття повноправного членства в ЄС та Організації Північноатлантичного договору визначає імплементацію відповідного міжнародного законодавства до національного законодавства України. Процес інтеграції України до ЄС відповідно до Угоди про асоціацію передбачає гармонізацію основних елементів правових систем і створення поглибленої та всеохопної зони вільної торгівлі. В аспекті обігу лікарських засобів

це означає, що нормативно-правові системи ЄС, країн-членів ЄС та України мають узгоджуватися на основі кращого європейського досвіду державотворення. Отже, законодавство України та ЄС щодо лікарських засобів мають впроваджувати і використовувати єдині правила регулювання фармацевтичного ринку.

Зважаючи на те, що нині Україна не є країною-членом ЄС, його норми не застосовуються в Україні автоматично. Тому національне законодавство має бути адаптоване до законодавства ЄС згідно з Угодою про асоціацію між Україною та ЄС і додатками до неї. У пункті 8 Резолюції АР (2001)2, що схвалена 21 березня 2001 року Комітетом міністрів Ради Європи, звернено увагу на небезпеку фальсифікації лікарських засобів. Парламентська асамблея Ради Європи у Рекомендації 1673 (2004) «Підроблення: проблеми та вирішення» підкреслила необхідність посилення законодавчих та адміністративних заходів із протидії підробкам; а у Рекомендації 1793 (2007) «Про необхідність ухвалення конвенції Ради Європи про припинення виробництва та обігу контрафактної продукції» рекомендувала Комітету міністрів доручити профільному міжурядовому комітету, за погодженням з Європейським Союзом й іншими зацікавленими сторонами, вироблення європейської конвенції про припинення виробництва та обігу контрафактної продукції, якою охоплюються цивільно- та кримінально-правові аспекти проблеми.

9 грудня 2010 року Комітет міністрів Ради Європи на виконання Резолюції АР (2001)2 про роль фармацевтів у рамках заходів із забезпечення безпеки здоров'я, відповідей, схвалених Комітетом міністрів 6 квітня 2005 року та 26 вересня 2007 року щодо Рекомендацій Парламентської Асамблеї 1673 (2004) «Підроблення: проблеми та вирішення» та 1794 (2007) «Якість лікарських засобів у Європі», а також для запобігання загрози охороні здоров'я та боротьби зі злочинністю, що включає підроблення медичної продукції та подібні злочини, які загрожують охороні здоров'я, зокрема шляхом закріплення нових злочинів і кримінальних санкцій, що стосуються цих злочинів, схвалив Конвенцію Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я (далі – Конвенція «Медікрім»). Україна підписала Конвенцію «Медікрім» 28 жовтня 2011 року, ратифікувала законом України від 7 червня 2012 року № 4908-VI [16]. Вона набрала чинності для України 1 січня 2016 року.

Конвенція «Медікрім» – перший міжнародний кримінально-правовий документ, що зобов'язує кожну державу-учасницю удосконалити законодавство щодо обігу лікарських засобів шляхом уведення кримінальної відповідальності за фальсифікацію та обіг фальсифікованих лікарських засобів. Так, кожна держава-учасниця має встановити у національному законодавстві кримінальну відповідальність за:

- будь-яку умисну фальсифікацію лікарських препаратів (стаття 5);
- умисно скоєне постачання або пропозицію стосовно постачання, у тому числі посередництва, торгівлі, у тому числі зберігання на складі, імпорту та експорту фальсифікованих лікарських препаратів (стаття 6);
- умисне створення підроблених документів, які мають стосунок до медичного продукту, активної речо-

вини, ексципієнту, частини, матеріалу або аксесуару або підроблення відповідних документів (стаття 7);

– подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я, зокрема за виготовлення, зберігання на складі для постачання, імпорт, експорт, постачання, пропозицію стосовно постачання або розміщення на ринку лікарських препаратів без дозволу у випадках, коли такий дозвіл вимагається відповідно до національного законодавства (стаття 8).

Положення Конвенції «Медікрім» поширюють інститут юридичної відповідальності на юридичних осіб. На кожну державу-учасницю покладається зобов'язання вжити необхідних законодавчих та інших заходів для забезпечення можливості притягнення до відповідальності юридичних осіб за злочини, встановлені відповідно до цієї конвенції, що скоєні на їхню користь будь-якою фізичною особою, яка діяла особисто чи в складі органу юридичної особи та обіймала керівну посаду в межах цієї юридичної особи, на підставі повноважень представництва юридичної особи; повноважень ухвалювати рішення від імені юридичної особи; повноважень здійснювати контроль у межах юридичної особи. Крім цих випадків, кожна держава-учасниця має вживати необхідних законодавчих та інших заходів для забезпечення можливості притягнення до відповідальності юридичної особи, коли відсутність нагляду або контролю з боку фізичної особи призвело до можливості скоєння злочину, встановленого відповідно до цієї Конвенції, в інтересах цієї юридичної особи фізичною особою, яка діє під її керівництвом. Також визначено, що відповідальність юридичної особи може бути кримінальною, цивільною або адміністративною, проте така відповідальність не впливає на кримінальну відповідальність фізичних осіб, які скоїли злочин (стаття 11).

Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів» від 8 вересня 2011 року № 3718-VI, що набрав чинності 1 листопада 2011 року, у закон України «Про лікарські засоби» введено термін «фальсифікований лікарський засіб» і наведено значення, в якому він вживається у законодавстві про лікарські засоби; посилено адміністративну відповідальність за фальсифікацію лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів (стаття 44-2 Кодексу України про адміністративні правопорушення); введено кримінальну відповідальність за контрабанду фальсифікованих лікарських засобів (стаття 305 Кримінального кодексу України), за фальсифікацію лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів (стаття 321-1 Кримінального кодексу України).

Серед інших правових актів ЄС, спрямованих на запобігання вчиненню злочинів у сфері виготовлення та обігу лікарських засобів, у тому числі щодо протидії фальсифікації лікарських засобів, треба назвати:

1. Директиву 2001/83/ЄС Ради Європи від 06 листопада 2001 року «Про Кодекс спільноти відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми», яка регламентує детальні правила безпеки, що містяться на пакуванні лікарських засобів для медичного застосування;
2. Делегований регламент Комісії (ЄС) № 2016/161 від 2 жовтня 2015 року, яким встановлено порядок

маркування кожної упаковки лікарського засобу індивідуальним кодом для забезпечення безпеки лікарських засобів і запобігання їх фальсифікації. Цей регламент із 9 лютого 2019 року є обов'язковим до застосування державами-членами ЄС.

Підкреслимо, що для удосконалення державного контролю якості лікарських засобів в Україні на законодавчому рівні враховують названі правові акти Європейського Союзу. Так, у Державній стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року, що затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 5 грудня 2018 року № 1022, наведено: оскільки чинна система державного регулювання у сфері обігу лікарських засобів не повною мірою відповідає сучасним вимогам, адже виконання законодавства України здійснюється не за всіма напрямками, а моніторинг не має системного характеру, то вона потребує удосконалення шляхом гармонізації законодавства України із законодавством ЄС [17]. Враховуючи вимоги Директиви 2001/83/ЄС розроблено Порядок встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22 листопада 2011 року № 809 (зареєстрований у Міністерстві юстиції України 30 січня 2012 року № 126/20439).

Із посиланням на Делегований регламент Комісії (ЄС) № 2016/161 розпорядженням Кабінету Міністрів України від 3 квітня 2019 року № 301-р схвалено Концепцію реалізації державної політики щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів протягом 2019–2023 років. У цій концепції визначено, що її реалізація здійснюється з урахуванням принципу удосконалення нормативно-правової бази відповідно до європейських стандартів.

Отже, нині в Україні відбуваються процеси гармонізації, конвергенції вітчизняного законодавства та загальноєвропейських правил і стандартів у фармацевтичній діяльності, зокрема щодо запобігання злочинам, які вчиняються у сфері виготовлення та обігу лікарських засобів.

Висновки

1. Україна як член міжнародного співтовариства взяла на себе зобов'язання виконувати міжнародні вимоги щодо забезпечення безпеки, якості, ефективності лікарських засобів на всіх етапах їхнього обігу, сприяти та зміцнювати міжнародне співробітництво у фармацевтичній діяльності.

2. Імплементация в українське законодавство положень міжнародного законодавства, якими встановлюється юридична відповідальність за правопорушення у фармацевтичній діяльності, має загалом позитивний ефект, що проявляється в усуненні прогалин, які існують у вітчизняних законодавчих актах.

3. Наступний розвиток та удосконалення фармацевтичної діяльності в Україні має відбуватися з урахуванням у національному законодавстві міжнародно-правових норм, якими зокрема встановлюється юридична відповідальність за підроблення лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. Для розвитку фармацевтичної діяльності в Україні вважаємо необхідним продовження врахування у національному законодавстві міжнародно-правових (європейських) норм, включно із тими, що встановлюють юридичну відповідальність за підроблення лікарських засобів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2022

Після доопрацювання / Revised: 26.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 04.05.2022

Відомості про автора:

Алексєєв О. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-4947-4998](https://orcid.org/0000-0003-4947-4998)

Information about author:

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- Алексєєв О. Г. Фармацевтичний сектор України: сучасний стан правового регулювання. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1. С. 115-121. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198185>
- Молодогонова О. О., Суховий Г. П., Бушуєва І. В. Національний досвід становлення вимог до зберігання та дистрибуції лікарських засобів. *ScienceRise*. 2016. № 3/4. С. 51-56. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.65079>
- Лебедь С. О., Немченко А. С. Експертна оцінка ефективності боротьби з фальсифікацією лікарських засобів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 4. С. 30-38. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.03>
- Демченко І. С., Соловійов О. С. *Попередження поширення фальсифікованих лікарських засобів на міжнародному та національному рівнях*. Київ : ТОВ «Новий друк», 2014. 128 с.
- Коваленко І. А. Фальсифікація та обіг фальсифікованих лікарських засобів: кримінально-правове дослідження : монографія. Одеса : Видавничий дім «Гельветика», 2018. 232 с.
- Митич С. П. Злочини, що вчиняються у сфері виготовлення та обігу лікарських засобів в Україні: кримінологічна характеристика, детермінація та запобігання : дис. ... канд. юрид. наук: спец. 12.00.08 / Держ. НДІ МВС України. Київ, 2019. 258 с.
- Молодогонова О. О. Узагальнення судової практики про юридичну відповідальність у фармації. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1. С. 87-89. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.62044>
- Митрофанов І. І., Притула А. М., Стрельцов Є. Л. Злочини проти здоров'я населення, що порушують право на якісне забезпечення лікарськими засобами : монографія / за заг. ред. Є. Л. Стрельцова. Одеса : Фенікс, 2015. 158 с.
- Пашков В. М., Гуторова Н. О. Правове регулювання фармацевтичної діяльності: перспективи імплементції законодавства ЄС. *Адаптація правової системи України до права Європейського Союзу: теоретичні та практичні аспекти* : матеріали IV Всеукр. за міжнар. участю наук.-практ. конф. (м. Полтава, 23-24 жовт. 2019 р.) : у 2-х ч. Полтава: Россава, 2019. Ч. 2. 166 с.
- Пашков В. М. Правове забезпечення імплементції законодавства ЄС щодо обігу лікарських засобів. *Медичне право*. 2016. № 2. С. 55-62.
- Рищенко О. О., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В. Конвенція Ради Європи «Про боротьбу з фальсифікацією медичної продукції та подібними злочинами, які загрожують здоров'ю населення» як джерело розвитку судової фармації. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 39-46.

- [12] Соловій О. С. Конвенція «Медикрим» як інструмент протидії підробленню медичної продукції в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 3. С. 57-64. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.158>
- [13] Теремецький І. В., Ховпун О. С. Вплив міжнародних організацій на розвиток та функціонування світового фармацевтичного ринку. *Актуальні проблеми вітчизняної юриспруденції*. 2020. № 2. С. 109-113. <https://doi.org/10.15421/392055>
- [14] Загальна декларація прав людини. Декларация Организации Объединенных Наций від 10.12.1948 р. URL : https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015?lang=uk#Text
- [15] Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 30 грудня 2021 року «Про Стратегию забезпечення державної безпеки»: Указ Президента України від 16.02.2022 № 56/2022 в. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/56/2022#Text>
- [16] Про ратифікацію Конвенції Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я : Закон України від 07.06.2012 р. № 4908-VI. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4908-17?lang=uk#Text>
- [17] Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року : постанова Кабінету міністрів України від 05.12.2018 р. № 1022. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>
- crimes that threaten public health» as a source of development forensic pharmacy]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (4), 39-46. [in Ukrainian].
- [12] Soloviov, O. S. (2019). Konventsia "Medykrym" yak instrument protydyi pidroblenniu medychnoi produktsii v Ukraini [The "Medicrime Convention" as an anti-crime instrument in the field of the counterfeiting of medical products in Ukraine]. *Sotsialna farmatsia v okhoroni zdorovia*, 5(3), 57-64. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.158>
- [13] Teremetskiy, I. V., & Khovpun, O. S. (2020). Vplyv mizhnarodnykh orhanizatsii na rozvytok ta funktsionuvannya svitovoho farmatsevtichnoho rynku [The impact of international organizations on the development and functioning of the world pharmaceutical market]. *Aktualni problemy vitchyznyanoi yurysprudentsii*, (2), 109-113. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15421/392055>
- [14] United Nations. (1948, December 10). *Zahalna deklaratsiia prav liudyny*. Deklaratsiia Orhanizatsii Obiednanykh Natsii vid 10.12.1948 r. [Universal Declaration of Human Rights]. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015#Text
- [15] President of Ukraine. (2022, February 16). *Pro rishennia Rady natsionalnoi bezpeky i oborony Ukrainy vid 30 hrudnia 2021 roku "Pro Stratehiiu zabezpechennia derzhavnoi bezpeky"*. Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 16.02.2022 No. 56/2022 [On the decision of the National Security and Defense Council of Ukraine of December 30, 2021 «On the Strategy for State Security» (No. 56/2022)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/56/2022?lang=uk#Text>
- [16] Verkhovna Rada of Ukraine. (2012, June 7). *Pro ratyfikatsiiu Konventsii Rady Yevropy pro pidroblennia medychnoi produktsii ta podobni zlochyny, shcho zahrozhuiut okhoroni zdorovia* : Zakon Ukrainy vid 07.06.2012 No. 4908-VI [On Ratification of the Council of Europe Convention on the Counterfeiting of Medical Products and Similar Crimes Involving Threats to Public Health (No. 4908-VI)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4908-17?lang=uk#Text>
- [17] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, December 5). *Pro zatverdzhennia Derzhavnoi stratehii realizatsii derzhavnoi polityky zabezpechennia naselennia likarskymy zasobamy na period do 2025 roku*: postanova Kabinetu ministriv Ukrainy vid 05.12.18 r. No. 1022 [On approval of the State strategy for the implementation of the state policy of providing the population with medicines for the period up to 2025 (No. 1022)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF?lang=uk#Text>

References

- [1] Aleksieiev, O. H. (2020). Farmatsevtichnyi sektor Ukrainy: suchasnyi stan pravovoho rehulivannia [Pharmaceutical sector of Ukraine: current state of legal regulation]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(1), 115-121. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198185>
- [2] Molodozhonova, O. O., Sukhovyy, H. P., & Bushuieva, I. V. (2016). Natsionalnyi dosvid stanovlennia vymoh do zberihannia ta dystrybutsii likarskykh zasobiv [National experience of formation the storage and distribution of drugs requirements]. *ScienceRise*, (3/4), 51-56. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.65079>
- [3] Lebed, S. O., & Nemchenko, A. S. (2020). Ekspertna otsinka efektyvnosti borotby z falsyfikatsiieiu likarskykh zasobiv v Ukraini [Expert evaluation of the effectiveness of the anti-counterfeiting of medicines in Ukraine]. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 75(4), 30-38. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.03>
- [4] Demchenko, I. C., & Soloviov, O. C. (2014). Poperedzhennia poshyrennia falsyfikovanykh likarskykh zasobiv na mizhnarodnomu ta natsionalnomu rivniakh [Prevent the spread of counterfeit medicines at the international and national levels]. Kyiv: TOV "Novyi druk". [in Ukrainian].
- [5] Kovalenko, I. A. (2018). *Falsyfikatsiia ta obih falsyfikovanykh likarskykh zasobiv: kryminalno-pravove doslidzhennia* [Falsification and circulation of falsified drugs: criminal law research]. Odesa: Helvetica Publishing House. [in Ukrainian].
- [6] Mytych, S. P. (2019). *Zlochyny, shcho vchyniautsia u sferi vyhotovlennia ta obihu likarskykh zasobiv v Ukraini: kryminolohichna kharakterystyka, determinatsiia ta zapobihannia* : : dys. ... kand. yuryd. nauk: spets. 12.00.08 [Crimes Committed in the Sphere of Production and Circulation of Medicines in Ukraine: Criminological Character Determination and Prevention (Dissertation for the Candidate of Legal Sciences)]. Kyiv, State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine
- [7] Molodozhonova, O. O. (2016). Uzahalnennia sudovoi praktyky pro yurydychnu vidpovidalnist u farmatsii [Compilations of court decisions of legal responsibility in the pharmaceutical industry]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 87-89. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.62044>
- [8] Mytrofanov, I. I., Prytula, A. M., & Streltsov, Ye. L. (2015). *Zlochyny proty zdorovia naseleennia, shcho porushuiut pravo na yakisne zabezpechennia likarskymy zasobamy* : monohrafiia [Crimes against the health of the population that violate the right to quality supply of medicines]. Odesa: Feniks. [in Ukrainian].
- [9] Pashkov, V. M., & Hutorova, N. O. (2019, October 23-24). Pravove rehulivannia farmatsevtichnoi diialnosti: perspektyvy implementatsii zakonodavstva YeS [Legal regulation of pharmaceutical activity: prospects for the implementation of EU legislation] *Adaptatsiia pravovoi systemy Ukrainy do prava Yevropeiskoho Soiuzu : teoretychni ta praktychni aspekty*. Proceedings of the 4th All-Ukrainian correspondence scientific-practical conference (Vol. 2). Poltava: Rossava [in Ukrainian].
- [10] Pashkov, V. M. (2016). Pravove zabezpechennia implementatsii zakonodavstva YES shchodo obihu likarskykh zasobiv [Legal support for the implementation of EU legislation on the circulation of medicines]. *Medychne pravo*, (2), 55-62. [in Ukrainian].
- [11] Ryschenko, O. A., Shapovalova, V. A., & Shapovalov, V. V. (2013). Konventsia Rady Yevropy «Pro borotbu z falsyfikatsiieiu medychnoi produktsii ta podobnyimi zlochynamy, yaki zahrozhuiut zdoroviu naseleennia» yak dzherelo rozvytku sudovoi farmatsii [Council of Europe Convention «On fighting falsification of medical products and similar

Динаміка поширеності метицилін-резистентних золотистих стафілококів у пацієнтів Чернівецької області

О. О. Бліндер¹*, А. В. Бліндер², Д. В. Ротар¹, А. В. Гуменна¹

¹«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, ²ТОВ Лабораторний центр «Клініка Санте», м. Чернівці, 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:

резистентність до метициліну, чутливість, поширеність, метицилін-резистентний золотистий стафілокок.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 454-458

*E-mail: olenablinder@gmail.com

Мета роботи – аналіз поширеності метицилін-резистентних *Staphylococcus aureus* (MRSA) упродовж 2018–2020 рр. у пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації в Чернівецькій області.

Матеріали та методи. Загалом дослідили 804 штами *S. aureus*. Ізоляти ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними та фізіолого-біохімічними ознаками, вивчили їхню чутливість до антибіотиків. Постановку та оцінювання антибіотикограм виконали відповідно до рекомендацій Clinical & Laboratory Standards Institute (2017), як і контроль якості кожної партії дисків з антибіотиками (Oxoid, Велика Британія). Резистентність до метициліну визначали сурогатним тестом, використовуючи диск із 30 мкг цефокситину.

Результати. Виявили різке зростання частоти виділення MRSA у 2020 році порівняно з попередніми роками – в 1,6–2,0 раза щодо показників 2018 і 2019 років. Різниця між 2019 і 2020 роками статистично вірогідна – $t_p = 2,49$ ($p < 0,05$). Схожу динаміку спостерігали для штамів, які виділені зі слизових оболонок рота, язика, піднебінних мигдаликів: порівняно з 2018 і 2019 роками у 2020 році частота виділення MRSA штамів зростає в 2,5–3,6 раза. Різниця між 2020 і 2019 роками статистично вірогідна – $t_p = 2,02$ ($p < 0,05$). Встановили чітку тенденцію до збільшення частоти виділення полірезистентних штамів упродовж періоду спостереження.

Висновки. За роки спостережень не виявлені суттєві зміни за частотою виділення штамів золотистого стафілококу з вогнищ гнійно-запальних процесів різної локалізації. У Чернівецькій області в 2020 році визначили збільшення частоти виділення штамів MRSA від пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями передусім внаслідок виділення зі слизових оболонок ротової порожнини та піднебінних мигдаликів. За період спостережень істотно (майже вдвічі) збільшилася частка полірезистентних штамів MRSA; це вказує на доцільність моніторингу їх поширення.

Key words:

methicillin resistance, sensitivity, prevalence, MRSA.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 454-458

Dynamics of methicillin-resistant staphylococcus aureus prevalence among patients of the Chernivtsi region

O. O. Blinder, O. V. Blinder, D. V. Rotar, A. V. Humenna

The aim of this study was to analyze the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) during 2018–2020 among patients with purulent-inflammatory diseases of different localization in the Chernivtsi region.

Materials and methods. A total of 804 strains of *S. aureus* were studied. Isolates were identified by morphological, tinctorial, physiological and biochemical characteristics, and their sensitivity to antibiotics was tested. Preparation and the susceptibility testing were performed in accordance with the recommendations of the Clinical & Laboratory Standards Institute (2017), as well as quality control of each batch of antibiotic discs (Oxoid, UK). Determination of methicillin resistance was performed by a surrogate test using a disk of 30 µg cefoxitin.

Results. The significant increasing in the frequency of MRSA were found in 2020 as compared to previous years – a total of 1.6–2.0 times compared to 2018 and 2019. The difference between 2019 and 2020 was statistically significant: $t_p = 2.49$ ($P < 0.05$). There was also a clear upward tendency in the isolation frequency of poly-resistant strains during the observation period.

Conclusions. Significant changes in the frequency of isolation of *Staphylococcus aureus* strains from foci of purulent-inflammatory processes of different localization were not detected over the years of observations. There was an increase in the isolation frequency of the MRSA strains from patients with purulent-inflammatory diseases in the Chernivtsi region in 2020 mainly due to isolation of such strains from the mucous membranes of the oral cavity and tonsils. The proportion of MRSA poly-resistant strains increased significantly (almost twice) during the observation period suggesting that their spread should be monitored.

В останні роки в Україні, як і в усьому світі, спостерігають зростання антимікробної резистентності серед бактерій. Цю проблему Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила як одну з 10 глобальних загроз здоров'ю людства. У лютому 2017 року ВООЗ опублікувала перелік із 12 бактерій, що становлять найбільшу загрозу, й оголосила про нагальну потребу розроблення нових антибіотиків для боротьби з інфекціями, що ними спричинені. До другої групи з цього переліку – «високої

пріоритетності» – класифіковано метицилін-резистентні *Staphylococcus aureus* (MRSA) [1,2].

За даними оглядів фахової літератури, про формування серед золотистих стафілококів стійких до пеніциліну штамів було відомо уже через два роки активного використання цього антибіотика. Наприкінці 1950 рр. відкрито напівсинтетичний антибіотик метицилін, й уже в 1960 р. повідомляли про метицилін-резистентні клінічні штами *S. aureus*. З початку 1980 рр. спалахи

внутрішньолікарняних інфекцій все частіше пов'язували саме з такими золотистими стафілококами. Виявили, що штами MRSA виробляють змінений пеніцилін-зв'язувальний білок, пов'язаний зі зниженою спорідненістю до більшості напівсинтетичних пеніцилінів. Нині відомо, що цей білок кодується набутим геном (*mecA*), що міститься на мобільному генетичному елементі (MGE), який названий стафілоковою касетною хромосою *mec* (SCC*mec*) [3,4]. Отже, поява стійких до метициліну штамів стафілококів зумовлена набуттям і «вставленням» цих рухливих генетичних елементів у хромосоми сприйнятливих штамів. На MRSA здебільшого припадає щонайменше 25–50 % інфекцій *S. aureus* у лікарняних умовах [3,4].

У 1990 рр. епідеміологія MRSA дещо змінилася. Стійкість до метициліну частіше виявляли у штамів, що виділені від пацієнтів не з груп ризику (амбулаторних або зі стаціонарив денного перебування, більше з ураженням м'яких тканин тощо). Такі штами позначили як Community associated MRSA (CA-MRSA) – побутові, а пов'язані з лікарняними установами – Hospital-acquired MRSA (HA MRSA) [3–5].

Лікування гнійно-запальних захворювань, що спричинені MRSA, складне, оскільки такі штами стійкі до всіх β-лактамних антибіотиків, крім цефтароліну та цефтобіпролу (чутливість до яких, за рекомендаціями Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI), слід визначати окремо) [6]. Зазвичай це потребує продовження терміну госпіталізації пацієнтів, призводить до збільшення витрат на лікування, нерідко – до зростання смертності [7–9].

У фаховій літературі наведено географічні особливості та відмінності чутливості бактерій до антибіотиків, зокрема особливості поширеності MRSA у різних регіонах [3,4,10]. Даних щодо поширення MRSA в Україні та Чернівецькій області зокрема не достатньо.

Очевидно, що поширення таких збудників зумовлює необхідність постійного контролю й аналізу для вчасного реагування та створення умов для зменшення їх циркуляції в лікарняних закладах [3,4,7,9]. Це дає змогу зменшити ризики селекції полірезистентних штамів та оптимізувати лікування.

Враховуючи мінливість формування стійкості до антибіотиків, важливість виокремлення, а також для привернення уваги до цієї актуальної теми спеціалістів різних галузей здійснили це дослідження.

Мета роботи

Аналіз поширеності метицилін-резистентних *S. aureus* упродовж 2018–2020 рр. у пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації в Чернівецькій області.

Матеріали і методи дослідження

Предмет дослідження – штами *S. aureus*, виділені від пацієнтів Чернівецької області з гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації впродовж 2018–2020 рр. Загалом вивчили 804 штами *S. aureus*. Виділення й ідентифікацію штамів здійснили в бактеріологічному відділі медичної лабораторії ТОВ «Клініка Санте»

(м. Чернівці). Особливості антибіотикорезистентності ізолятів вивчали в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету.

Виділення культур здійснили за стандартною методикою, ідентифікацію ізолятів – за морфологічними, тинкторіальними та фізіолого-біохімічними ознаками: пігментоутворення, наявність плазмокоагулази та лецитиназної активності, здатність окислювати маніт [11]. У всіх виділених штамів диско-дифузійним методом визначили чутливість до таких антибіотиків: бензилпеніцилін, гентаміцин, амікацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин, кліндаміцин, тетрациклін, ко-тримоксазол. Постановку й облік антибіотикограм виконали за рекомендаціями CLSI (2017 р.), використовуючи диски з антибіотиками виробництва фірми Oxoid (Велика Британія). Контроль якості кожної партії дисків здійснили також згідно з рекомендаціями CLSI, застосувавши стандартні штами бактерій (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853). Метицилін-резистентність визначали сурогатним тестом, використовуючи диск із 30 мкг цефокситину [6].

Середні значення порівняли, застосувавши параметричний t-критерій Фішера (оскільки вибірки суттєво відрізнялися за кількістю, а обраховані середні значення здебільшого виходять за межі інтервалу 25–75 %). Для обчислення вірогідності різниці між відносними показниками використали метод кутової трансформації (φ-перетворення Фішера) як такий, що не залежить від величини відносних показників.

Результати

У *таблиці 1* наведено розподіл виділених культур золотистих стафілококів відповідно до локалізації запального процесу.

У результаті аналізу даних з'ясували: за термін спостереження відносна кількість штамів *S. aureus*, що виділені з різних біотопів, змінювалася мало. За даними, що наведені в *таблиці 1*, упродовж років спостереження найбільшу кількість штамів золотистого стафілококу виділили зі слизової оболонки рота та мигдаликів – 47,26 %, 48,69 % і 55,55 % від усіх виділених ізолятів у 2018, 2019 і 2020 роках відповідно.

Також частіше, ніж з інших екологічних ніш *S. aureus* виділяли з фекалій – 21,0–26,0 % від усіх ізолятів. Зауважимо, що у цій роботі фекалії досліджували у пацієнтів із симптомами, що відповідали попереднім клінічним діагнозам гастроентероколіту або дисбіозу.

З майже однаковою частотою та тенденцією до зменшення за роки спостереження *S. aureus* виділяли зі слизової оболонки піхви.

У нашому дослідженні золотистий стафілокок виділяли із вмісту ран у середньому в 12,5 % випадків.

З інших мікроекологічних ніш кількість випадків виявлення *S. aureus* незначна, за час спостереження змінювалася мало.

Результати вивчення частоти виділення MRSA наведено в *таблиці 2*.

За даними, що наведені в *таблиці 2*, у 2020 році частота виділення MRSA загалом збільшилася в 1,6–2,0

Таблиця 1. Кількість штамів *S. aureus*, що виділені з різних мікроекологічних ніш

Локалізація	2018 рік		2019 рік		2020 рік	
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Рот, язик, піднебінні мигдалики	69	47,26	149	48,69	192	54,55
Ніс	10	6,85	20	6,54	20	5,68
Шкіра	2	1,37	0	0,00	2	0,57
Гнійні виділення (рани, фурункули, пустули)	6	4,11	20	6,54	18	5,11
Піхва	17	11,64	31	10,13	20	5,68
Сеча	2	1,37	9	2,94	15	4,26
Уретра	1	0,68	1	0,33	0	0,00
Фекалії	38	26,03	67	21,90	74	21,02
Харкотиння	1	0,68	0	0,00	0	0,00
Ліквор	0	0,00	1	0,33	0	0,00
Зовнішній слуховий прохід	0	0,00	7	2,29	6	1,70
Кон'юнктива ока	0	0,00	1	0,33	1	0,28
Загалом за рік	146	100,00	306	100,00	352	100,00

Таблиця 2. Частота виділення метицилін-резистентних штамів *S. aureus*

Локалізація штамів	2018 рік		2019 рік		2020 рік	
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
Рот, язик, піднебінні мигдалики	2	2,90 ± 3,58	9	4,10 ± 2,37*	20	10,40 ± 3,91*
Фекалії	5	13,20 ± 9,72	6	6,50 ± 4,52	11	14,90 ± 7,33
Піхва	1	5,90 ± 10,11	4	8,70 ± 7,36	4	20,00 ± 15,85
Ніс	0	0,00	3	9,10 ± 8,87	2	10,0 ± 11,89
Гній (рани, фурункули, пустули)	2	33,30 ± 34,11	0	0,00	1	5,60 ± 9,57
Зовнішній слуховий прохід	0	0,00	1	12,50 ± 20,72	1	16,70 ± 26,97
Шкіра	0	0,00	1	50,00 ± 62,67	0	0,00
Сеча	0	0,00	1	9,10 ± 15,36	1	6,70 ± 11,42
Уретра	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Харкотиння	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ліквор	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Око	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Загалом за рік	10	6,90 ± 3,71	25	5,70 ± 1,95*	40	11,40 ± 3,00*

*: різниця статистично вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Частота поширення полірезистентних штамів серед виділених MRSA

Показник	Рік		
	2018	2019	2020
Кількість виділених штамів MRSA	10	25	40
Кількість виділених штамів полірезистентних MRSA	4	18	28
Відсоток від загальної кількості MRSA	40,00 ± 28,94	72,00 ± 16,24	70,00 ± 12,84

раза порівняно з 2018 і 2019 роками. Різниця між 2019 і 2020 роками статистично вірогідна – $t_p = 2,49$ ($p < 0,05$). Схожу динаміку спостерігали для штамів, що виділені зі слизових оболонок рота, язика, піднебінних мигдаликів: порівняно з 2018 і 2019 роками у 2020 році частота виділення MRSA штамів збільшилася в 2,5–3,6 раза. Різниця між 2020 і 2019 роками статистично вірогідна – $t_p = 2,02$ ($p < 0,05$). Серед штамів золотистих стафілококів, що виділені з піхви, відносна кількість MRSA також зросла у 2,3–3,4 раза в 2020 році щодо показників, що встановлені у попередні роки спостережень. Але різниця статистично невірогідна, вочевидь, через значно менші абсолютні кількості виділених штамів. Для штамів, що виділені з фекалій, виявили хвилеподібну динаміку частоти виділення MRSA: у 2020 році відносна кількість ізолятів близька до показника за 2018 рік, а в 2019 році це значення було нижчим. Статистично вірогідні зміни не виявили.

Для штамів *S. aureus*, що виділені з інших мікроекологічних ніш, зокрема зі слизових оболонок порожнини носа, не встановили закономірності щодо динаміки частоти виділення MRSA штамів.

Аналізуючи чутливість виділених штамів MRSA до антибіотиків, виявили: частина з них резистентні не тільки до β -лактамних антибіотиків, але й до антибіотиків інших груп. У таблиці 3 наведено дані, що вказують на чітку тенденцію до зростання абсолютної та відносної кількості штамів MRSA, які мають широкий спектр резистентності до антибіотиків.

Кількість полірезистентних штамів MRSA порівняно з 2018 роком зросла в 1,75 раза в 2019 році та 1,8 раза в 2020. Результати статистично невірогідні, імовірно, через малу кількість спостережень.

Обговорення

Результати виявлення *S. aureus* на слизових оболонках рота та мигдаликів корелюють із даними інших авторів, адже саме ця локалізація типова для заселення стафілококами та їхнього здорового носійства [3,4]. Як умовно-патогенний організм *S. aureus* залишається одним із провідних збудників гнійно-запальних процесів верхніх дихальних шляхів і ротової порожнини [3,4,8,10].

Золотисті стафілококи з фекалій у наших спостереженнях виділяли у значеннях, які корелюють із відомостями фахової літератури щодо виявлення фекальних *S. aureus* та їхньої ролі в поширенні інфекцій. У середньому частка MRSA від виділених фекальних *S. aureus* у наших дослідженнях становила 11,5 %. Цей показник вищий, ніж результати досліджень, що опубліковані у доступній фаховій літературі, – 4,5 % при показнику поширеності *S. aureus* 20,0 % [12].

Показники колонізації *S. aureus* слизової піхви, встановлені у нашій роботі на рівні 5,7–11,6 % випадків, виявилися нижчими за дані, що наведені в науковій літературі (20–27 % для пацієнток із запальними процесами репродуктивної системи). Але більшість авторів визначили географічні особливості та мінливість цієї характеристики з тенденцією до повільного і поступового збільшення серед числа ізолятів штамів, стійких до антибіотиків [13,14]. Такий висновок робимо і за результатами нашого дослідження.

На нашу думку, низька частота виявлення золотистого стафілокока в матеріалі з ран (4,1–6,5 %) зумовлена характером ран, адже здебільшого це були амбулаторні пацієнти. Так, із фахової літератури відомо про виділення *S. aureus* з опікових ран у майже 98 % випадків, а з ран пацієнтів хірургічних стаціонарів – 26,00 %, 18,38 % [2,4,7,9].

Від усієї кількості MRSA, що виділили у 2020 році, 50 % ізолятів – зі слизових оболонок ротової порожнини, піднебінних мигдаликів та язика (табл. 2). Отже, ці результати підтверджують провідну роль як джерела інфекції саме пацієнтів із запальними процесами цього біотопу [3,15]. Відомо, що під час розмови чи кашлю бактерії з ротової порожнини у складі аерозолів потрапляють у повітря та можуть інфікувати оточуючих, створюючи ризик наступного поширення штамів у цьому середовищі.

Різне збільшення частоти виділення штамів MRSA у 2020 році відбулося на фоні пандемії, що викликана SARS-CoV-2. У 2019 і 2020 роках різко зросла кількість полірезистентних штамів порівняно з показником 2018 року (табл. 3). Однією з причин такого збігу може бути широке використання антибіотиків під час лікування пацієнтів із COVID-19-інфекцією. Подібні факти наведені в науковій літературі. Так, дослідники, які вивчали вплив COVID-19 на інфекції в США, опублікували попередні дані за останній квартал 2020 року. Автори виявили істотне зростання частоти виявлення MRSA порівняно з відповідним періодом 2019 року – на 34 %. В окремих штатах цей показник виявився ще вищим: в Аризоні – на 80 %, Нью-Джерсі – на 99 % [16].

У щорічному звіті Комісії з контролю стійкості до антимікробних препаратів Європейського офісу ВООЗ (The Regional Office for Europe of the World Health Organization, Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) за 2017 рік показано зниження відсотка поширеності MRSA. Але оскільки рівні їхнього поширення все ще були високими в низці країн ЄС, MRSA залишили в переліку важливих збудників у ЄС/ЄЕЗ. У звіті за 2019 рік показано: в Україні поширеність MRSA нижча за показники сусідніх країн [17]. Зважаючи на результати здійсненого дослідження, можна передбачити зміни цих показників у гірший бік у найближчі роки.

Висновки

1. За роки спостережень істотно зміни за частотою виділення штамів золотистого стафілококу з вогнищ гнійно-запальних процесів різної локалізації не виявили.

2. У Чернівецькій області у 2020 році виявили збільшення частоти виділення штамів MRSA від пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями передусім внаслідок виділення зі слизових оболонок ротової порожнини та піднебінних мигдаликів.

3. За період спостережень істотно (майже вдвічі) збільшилася частка полірезистентних штамів MRSA; це вказує на доцільність моніторингу їхнього поширення.

Перспективи подальших досліджень. Дуже актуальним є контроль за поширенням штамів MRSA в регіоні. Доцільно продовжити вивчення змін чутливості до антибіотиків, застосовувати новітні методи молекулярної діагностики для виявлення та типізації штамів MRSA, визначити поширення побутових CA-MRSA. Результати сприятимуть розробленню ефективних протоколів лікування інфекцій, що спричинені золотистими стафілококами, а також варіантів профілактики та контролю інфекцій MRSA. Результати дослідження дали підстави припустити, що збільшення частоти виділення полірезистентних штамів – один із негативних наслідків пандемії COVID-19 для здоров'я людини. Для з'ясування природи цього явища доцільний ретроспективний моніторинг антибіотикорезистентності серед інших бактерій, збудників інфекцій людини.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Цілеспрямоване конструювання потенційно біоактивних систем на основі нітрогеновмісних гетероциклів», № держреєстрації 0120U101532.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 18.05.2022

Відомості про авторів:

Бліндер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5855-5549](https://orcid.org/0000-0002-5855-5549)

Бліндер О. В., лікар-бактеріолог вищої атестаційної категорії, ТОВ Лабораторний центр «Клініка Санте», м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0091-0253](https://orcid.org/0000-0002-0091-0253)

Ротар Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8557-5206](https://orcid.org/0000-0001-8557-5206)

Гуменна А. В., канд. мед. наук, асистент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2685-1375](https://orcid.org/0000-0003-2685-1375)

Information about authors:

Blinder O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Blinder O. V., MD, bacteriologist of higher attestation category, LLC "Clinica Sante", Chernivtsi, Ukraine.
 Rotar D. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
 Humenna A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Список літератури

- [1] WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Geneva : WHO, 2017. URL : <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [2] Vadivoo Shanmuga N., Usha B. ESKAPE pathogens: Trends in antibiotic resistance pattern. *MedPulse International Journal of Microbiology*. 2018. Vol. 7. Issue 3. P. 26-32. <https://doi.org/10.26611/1008732>
- [3] Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018. Vol. 31. Issue 4. P. e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
- [4] Gajdács M. The Continuing Threat of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)*. 2019. Vol. 8. Issue 2. P. 52. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020052>
- [5] Ali E. A., Alshuaibi O. N. M., Ali K. S. Evaluation of some antibiotic resistance in staphylococcus aureus isolated by medical laboratories Aden, Yemen. *Electronic Journal of University of Aden for Basic and Applied Sciences*. 2021. Vol. 2. Issue 1. P. 49-53. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020052>
- [6] Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100 / J. B. Patel et al. 27th ed. Wayne, PA, USA : Clinical Laboratory Standards Institute, 2017. 250 p.
- [7] Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є. Мікробіологічний моніторинг як складова ефективної профілактики і лікування гнійно-септичних інфекцій в умовах ортопедо-травматологічного відділення. *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3. С. 381-387. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229667>
- [8] Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання / Л. Б. Романюк та ін. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 4. С. 63-71. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10965>
- [9] Salmanov A. G. Ukrainian Strategy and Action Plan for the Prevention of Healthcare Association Infections (HAIs) and Antimicrobial Resistance. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*. 2018. Vol. 2. Issue 2-3. P. 6-23. <https://doi.org/10.31405/ijap.2-3.18.01>
- [10] CA-MRSA and HA-MRSA coexist in community and hospital settings in Uganda / D. P. Kateete et al. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2019. Vol. 8. P. 94. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0551-1>
- [11] Bergey D. H., Holt J. G. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 787 p.
- [12] Prevalence, Characterization, and Drug Resistance of *Staphylococcus Aureus* in Feces From Pediatric Patients in Guangzhou, China. *Frontiers in Medicine*. 2020. Vol. 7. P. 127. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00127>
- [13] Identification of key determinants of *Staphylococcus aureus* vaginal colonization / L. Deng et al. *mBio*. 2019. Vol. 10. Issue 6. P. e02321-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02321-19>
- [14] Gajdács M., Urbán E. Epidemiology and resistance trends of *Staphylococcus aureus* isolated from vaginal samples: a 10-year retrospective study in Hungary. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2019. Vol. 28. Issue 4. P. 143-147.
- [15] Cong Y., Yang S., Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *Journal of advanced research*. 2019. Vol. 21. P. 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.005>
- [16] Dyer J. The Long Arm of MRSA. *Infection Control Today*. 2021. Vol. 25. Issue 9. P. 20-21.
- [17] Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020 / World Health Organization. Copenhagen : WHO, 2020. URL : https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf
- [2] Vadivoo Shanmuga, N., & Usha, B. (2018). ESKAPE pathogens: Trends in antibiotic resistance pattern. *MedPulse International Journal of Microbiology*, 7(3), 26-32. <https://doi.org/10.26611/1008732>
- [3] Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
- [4] Gajdács, M. (2019). The Continuing Threat of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)*, 8(2), 52. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020052>
- [5] Ali, E. A., Alshuaibi, O. N. M., & Ali, K. S. (2021). Evaluation of some antibiotic resistance in staphylococcus aureus isolated by medical laboratories Aden, Yemen. *Electronic Journal of University of Aden for Basic and Applied Sciences*, 2(1), 49-53. <https://doi.org/10.47372/ejua-ba.2021.1.89>
- [6] Patel, J. B., Weinstein, M. P., Eliopoulos, G. M., Jenkins, S. G., Lewis II, J. S., Limbago, B., Mathers, A. J., Mazzulli, T., Patel, R., Richter, S. S., Satlin, M., Swenson, J. M., Traczewski, M. M., Turnidge, J. D., & Zimmer, B. L. (2017). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100* (27th ed.). Clinical Laboratory Standards Institute.
- [7] Polishchuk, N. M., Kyryk, D. L., & Yurchuk, I. Ye. (2021). Mikrobiologichniy monitorynyy yak skladova efektyvnoy profylaktyky i likuvannya hniino-septychnykh infektsiy v umovakh ortopedo-travmatolohichnoho viddilennia [Microbiological monitoring as a component of efficient prevention and treatment of purulent-septic infections in an orthopedics and traumatology department]. *Zaporozhye medical journal*, 23(3), 381-387. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229667>
- [8] Romaniuk, L. B., Kravets, N. Ya., Klymniuk, S. I., Kopcha, V. S., & Dronova, O. Y. (2020). Antybiotykorезystentnist umovno-patohennykh mikroorganizmiv: aktualnist, umovy vynykennia, shliakhy podolannia [Antibiotic-resistance of opportunistic microorganisms: topicality, conditions of emergency, ways of overcome]. *Infektsiini khvorboby*, (4), 63-71. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10965>
- [9] Salmanov, A. G. (2018). Ukrainian Strategy and Action Plan for the Prevention of Healthcare Association Infections (HAIs) and Antimicrobial Resistance. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*, (2-3), 6-23. <https://doi.org/10.31405/ijap.2-3.18.01>
- [10] Kateete, D. P., Bwanga, F., Seni, J., Mayanja, R., Kigozi, E., Mujuni, B., Ashaba, F. K., Baluku, H., Najjuka, C. F., Källander, K., Rutebemberwa, E., Asiimwe, B. B., & Joloba, M. L. (2019). CA-MRSA and HA-MRSA coexist in community and hospital settings in Uganda. *Antimicrobial resistance and infection control*, 8, 94. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0551-1>
- [11] Bergey, D. H., & Holt, J. G. (2000). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- [12] Ai, X., Gao, F., Yao, S., Liang, B., Mai, J., Xiong, Z., Chen, X., Liang, Z., Yang, H., Ou, Z., Gong, S., Long, Y., & Zhou, Z. (2020). Prevalence, Characterization, and Drug Resistance of *Staphylococcus Aureus* in Feces From Pediatric Patients in Guangzhou, China. *Frontiers in medicine*, 7, 127. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00127>
- [13] Deng, L., Schilcher, K., Burcham, L. R., Kwiecinski, J. M., Johnson, P. M., Head, S. R., Heinrichs, D. E., Horswill, A. R., & Doran, K. S. (2019). Identification of Key Determinants of *Staphylococcus aureus* Vaginal Colonization. *mBio*, 10(6), e02321-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02321-19>
- [14] Gajdács, M., & Urbán, E. (2019). Epidemiology and resistance trends of *Staphylococcus aureus* isolated from vaginal samples: a 10-year retrospective study in Hungary. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 28(4), 143-147.
- [15] Cong, Y., Yang, S., & Rao, X. (2019). Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *Journal of advanced research*, 21, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.005>
- [16] Dyer, J. (2021). The Long Arm of MRSA. *Infection Control Today*, 25(9), 20-21.
- [17] World Health Organization. (2020). *Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020*. WHO. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf

References

- [1] World Health Organization. (2017). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

The role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with urinary tract infections considering the etiological factor

H. O. Lezhenko  *A,E,F, N. A. Zakharchenko  B-D

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The aim of the study was to investigate the main etiological factors of urinary tract infections in children, the role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with acute and chronic urinary tract infections.

Materials and methods. The study groups consisted of 84 children (mean age – 10.0 ± 1.3 years). The main group was divided into subgroups: the first subgroup – 17 children with acute pyelonephritis, the second subgroup – 21 patients with chronic pyelonephritis, the third subgroup – 16 patients with acute cystitis, the fourth subgroup – 10 patients with unspecified urinary tract infections.

The control group consisted of 20 relatively healthy children. The levels of inducible NO-synthase (NOS2) and cystatin C were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The etiological pathogen was identified in the urine of 200 patients with urinary tract infections.

Results. *Escherichia coli* was identified as the dominant pathogen in 46.7 % of cystitis patients and in 66.6 % of chronic pyelonephritis patients. The next most frequently detected etiological agent in children with acute (27.3 % of cases) and chronic (25.6 %) pyelonephritis and unspecified urinary tract infection (32.2 %) was *Enterococcus faecium*. *Proteus mirabilis* was found in 26.6 % of patients with cystitis.

The level of NOS2 in all the studied subgroups was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). A statistically significant increase in the level of cystatin C in the main group ($P < 0.05$) was determined. The cystatin C-to-NOS2 ratios in the studied subgroups were 1.5–2.0 times lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusions. The change in the spectrum of pathogens has been determined, which was a premise of the need for constant bacteriological monitoring. The development of the primary inflammatory process in the urinary tract occurred amidst a certain dysfunction of the immune system, which was manifested in an insufficient quantitative response of cystatin C, as well as high serum levels of inducible NO-synthase in the patients.

Key words:

children, urinary tract infections, cystatin C, inducible nitric oxide synthase.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (4), 459-463

*E-mail:
genalezh@gmail.com

Роль синтази оксиду азоту та цистатину С у механізмах антимікробного захисту в дітей з інфекціями сечовивідної системи, враховуючи етіологічний фактор

Г. О. Леженко, Н. А. Захарченко

Мета роботи – дослідити основні етіологічні чинники розвитку інфекцій сечовивідної системи у дітей, роль синтази оксиду азоту та цистатину С у механізмах антимікробного захисту в дітей, хворих на гострі та хронічні інфекції сечовивідної системи.

Матеріали та методи. Група дослідження – 84 дитини (середній вік – $10,0 \pm 1,3$ року). Основну групу поділили на підгрупи: перша – 17 хворих на гострий пієлонефрит; друга – 21 пацієнт із хронічним пієлонефритом; третя – 16 дітей, хворих на гострий цистит; четверта – 10 осіб із неуточненими інфекціями сечовивідної системи.

У контрольну групу включили 20 умовно здорових дітей. Дослідження вмісту індукційної NO-синтази (NOS2) та цистатину С здійснили методом імуноферментного аналізу. Етіологічний патоген визначили в сечі 200 хворих на інфекції сечовивідної системи.

Результати. Патоген, що домінує, у 46,7 % хворих на цистит та 66,6 % пацієнтів із хронічним пієлонефритом – *Escherichia coli*. Наступний за частотою виявлення етіологічний збудник у дітей, хворих на гострий (27,3 % випадків), хронічний (25,6 %) пієлонефрит і неуточнену інфекцію сечової системи (32,2 %), – *Enterococcus faecium*. *Proteus mirabilis* виявили у 26,6 % хворих на цистит.

Рівень NOS2 у всіх підгрупах дослідження достовірно вищий за показник контрольної групи ($p < 0,01$). Визначили статистично значуще підвищення вмісту цистатину С в основній групі ($p < 0,05$). Коефіцієнти співвідношення рівня цистатину С щодо NOS2 у групах спостереження нижчі в 1,5–2,0 раза порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Висновки. Визначили зміну спектра патогенів, що обґрунтовує необхідність здійснення постійного бактеріологічного моніторингу. Розвиток первинного запального процесу в сечовивідних шляхах відбувається на тлі певної дисфункції імунної системи, що виявляється як недостатня кількісна реакція з боку цистатину С, а також на тлі високого вмісту індукційної NO синтази в сироватці крові хворих.

Ключові слова:

діти, інфекції сечовивідної системи, цистатин С, індукційна NO синтаза.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 459-463

Urinary tract infection (UTI) is the leading disease in childhood [14], second only to acute respiratory diseases. Research on the bacterial factor spectrum of urinary tract infection and also on the peculiarities of certain parts of the immune system functioning could help to understand the links in the disease pathogenesis. That would also serve to identify the factors that contribute to the chronicity of the process, especially when it occurs without premorbid abnormalities (developmental defects of the system) and, of course, help improve the quality of care for this cohort of children [6].

Despite the fact that bacteria regularly enter the bladder, UTI does not always develop due to the local mechanisms of the bladder wall protection, such as mucus production and secretion of antimicrobial peptides by the uroepithelium, which limit or prevent the attachment of bacteria to uroepithelial cells [10]. Uroepithelium has many antibacterial factors that increase the synthesis and effectiveness of antibacterial factors. Nitric oxide (NO) is one such factor that is an element of innate immune protection [16].

NO is a small hydrophobic molecule with antibacterial properties, which easily penetrates by diffusion through bilayer lipid membranes. NO is formed by the enzyme nitric oxide synthase (NOS) in the reaction when the amino acid L-arginine and oxygen are converted to NO and L-citrulline. There are three main isoforms of NOS derived from individual genes: two constitutive isoforms and one inducible (iNOS) isoform. However, different host cells enzymatically produce NO by inducing NO-synthase (NOS2/iNOS) during infection, and NO plays a key role in the innate immune response [9,17]. Numerous studies also indicate that the toxic radical of NO, produced via the activation of iNOS, plays an important role in protecting the host from bacterial infections, including UTI [10], and iNOS can be induced in a wide variety of immune cells, including macrophages, neutrophils, and epithelial cells. According to data [12], an increase in both NO and iNOS levels was found during bacterial infection in patients with UTI, which is a logical confirmation. But the main source of antibacterial NO is the activity of the host's iNOS [16]. Given the fact that the NO molecule is unstable and has a very short half-life, in order to assess the activity of the "punishing sword of the immune system", it is desirable to study NO by the activity of iNOS [16].

Cystatin C is another important protein for the immune system. Although clinically it is mainly used as a biomarker of renal function [8], more and more scientific evidence suggests that cystatin C is involved in numerous immune processes [13], performs an immunoregulatory role at both the cellular and molecular levels, including antigen presentation, cytokine secretion, nitric oxide synthesis, etc. [19]. Under the influence of various mediators of inflammation, cystatin C, in turn, affects inflammation and the immune response induced by it, which protects the macroorganism from the penetration of microorganisms and parasites that use cysteine proteases to enter the body. Studies in mice have confirmed that cystatin C can significantly induce the formation of NO from macrophages, but its role in NO production depends on the activation of the iNOS pathway [21]. All of the above was the factor that motivated us to conduct this study of the urinary system.

Aim

The aim of the study was to investigate the main etiological factors of urinary tract infections in children, the role of nitric oxide synthase and cystatin C in the mechanisms of antimicrobial protection in children with acute and chronic urinary tract infections.

Materials and methods

We examined 84 children aged 6 to 14 years (the mean age was 10.0 ± 1.3) who were hospitalized to the Zaporizhzhia Regional Children's Clinical Hospital during 2018–2020. The main study group included 64 children with primary urinary tract infections. Patients with urinary tract abnormalities, as well as patients who received antibacterial therapy prior to the experiment, were excluded from the study. The children were divided into groups according to the classification and taking into account the criteria for the diagnosis of UTI, according to the EUA guidelines, 2021 (levels of evidence I, II) [5] and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 dated 03.11.2008 [20].

The main group children were divided into four sub-groups: the first included 17 children with acute pyelonephritis, the second – 21 patients with chronic pyelonephritis, the third – 16 patients with acute cystitis, the fourth – 10 patients with urinary tract infections unspecified. The control group included 20 relatively healthy children, representative by sex and age, without any inflammatory signs of the urinary system.

The serum NOS2 concentrations in patients included in the study were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial kit for NOS2 (Cloud-Clone Corp., USA).

Measurement of serum cystatin C in patients included in the study was performed using a commercial ELISA kit BioVendor Human Cystatin C (Czech Republic).

Additionally, we determined the presence of the pathogen in the urine of 200 children aged 3 to 18 years (the mean age was 12.0 ± 1.4 years) with UTI who were hospitalized to the Zaporizhzhia Regional Children's Clinical Hospital during 2018–2020. Conventional methods of inoculating urine into ready-made nutrient media (Columbia Blood Agar, BioMerieux, France, and Selective Chocolate Agar, BioMerieux, France) were used to identify bacterial strains. Verification of the pathogen was performed on a microbial detection analyzer "BioMerieux", France. Pathogenic flora was detected in 185 (95.5 %) patients through bacteriological examination, an etiological factor was not identified in 15 (7.5 %), therefore, they were excluded from further participation in the study.

The results obtained were processed by the method of variation statistics using statistical packages Excel and Statistica 13.0 (StatSoftInc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). The method of correlation analysis with the calculation of Spearman's rank correlation coefficient was applied. The non-parametric Mann–Whitney test (U) was used to assess differences between indicators. Differences were considered significant at P values of <0.05 .

All human studies complied with the ethical standards of the Institutional and National Research Committee and the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments or comparable ethical standards. Informed consent

Table 1. The main pathogens of UTI taking into account the clinical form of the disease

Pathogens/nosological entity	Unspecified UTI, n = 87		Acute pyelonephritis, n = 44		Chronic pyelonephritis, n = 39		Cystitis, n = 15	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<i>Escherichia coli</i>	44	50.6	27	61.3	26	66.6	7	46.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2.3	–	–	–	–	–	–
<i>Enterococcus faecium</i>	28	32.2	12	27.3	10	25.6	1	6.7
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3.4	2	4.5	–	–	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	8.1	2	4.5	2	5.1	3	20
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3.4	1	2.2	1	2.5	4	26.6

Table 2. The serum levels of NOS2 and Cystatin C in the examined children

Indicator, units of measurement	Control group, n = 20	Study group, n = 64	Subgroup 1, n = 17	Subgroup 2, n = 21	Subgroup 3, n = 16	Subgroup 4, n = 10
NOS2, ng/ml	0.160 (0.100; 0.195)	0.32 (0.24; 0.42)**	0.39 (0.27; 0.45)**	0.36 (0.23; 0.43)**	0.26 (0.20; 0.31)*	0.31 (0.25; 0.41)**
Cystatin C, ng/ml	572 (543.7; 663.2)	738.8 (586.7; 846.3)*	708.3 (580.4; 832.6)*	772.3 (622.3; 851.5)*	718.9 (635.5; 784.2)*	584.6 (536.3; 704.2)
Cystatin C-to-NOS2 ratio, c. u.	3575 (5430; 3400)	2308.75 (2444.60; 2015.00)*	1816.1 (2149.6; 1850.0)**	2145.3 (2705.6; 1980.2)*	2765.0 (3177.5; 2529.6)*	1885.8 (2145.2; 1717.5)**

*; P < 0.05 compared with the control group; **; P < 0.01 compared with the control group.

was obtained from all individual participants included in the study. A complete set of data on children, their parents and physicians confirming the results of this study was not publicly available due to limited initial ethics approvals.

Results

The results of the study on the spectrum of pathogens that dominated as the etiological factor in the development of UTI in children are presented in *Table 1*.

As can be seen from *Table 1*, *Escherichia coli* was the dominant pathogen and occurred with a frequency of 46.7 % in cystitis and 66.6 % in chronic pyelonephritis. Therefore, *Escherichia coli* continued to occupy a leading place in the structure of pathogens, although this prevalence was significantly lower as compared to reports of other authors [7]. According to the results of further ranking of the etiological significance of pathogens, *Enterococcus faecium* took second place, which with varying frequency, but still was the second in the groups of children with acute and chronic pyelonephritis and UTI. At the same time, the analysis showed that children with acute cystitis comprised a distinct group with only 6.7 % of Gram-positive isolates, while all other nosological entities represented Gram-positive flora in 25.6–37.9 % of cases. In our opinion, the obtained fact should be taken into account when prescribing empirical therapy.

The next stage of our work was to study the level of serum iNOS in patients with inflammatory diseases of the urinary tract. The examination results are given in *Table 2*.

As can be seen from the data in *Table 2*, the development of UTI was accompanied by a 2-fold increase in serum NOS2. The data obtained seem logical, especially if we take into account the protective nature of the NOS2 increase aimed at inactivating the bacterial agent. Afterwards, we analyzed the serum NOS2 level, considering the selected groups. As expected, the level of NOS2 in patients of all subgroups was significantly higher than that in the control group (P < 0.01), but without statistical intersubgroup differences.

In the next stage of our study, the cystatin C level was measured as a marker of immune system activation.

It should be noted that the results obtained were slightly different from those as to the analysis of the iNOS level. For example, we noted a significantly increased cystatin C level in the main study group (P < 0.05) due to its statistically significant increase in subgroups of children with acute cystitis and chronic pyelonephritis. In children with unspecified UTI, its level did not differ statistically from the control group (P > 0.05).

Based on the data indicating that cystatin C induces NO production by macrophages regardless its inhibitor activity [21], and the realization of this role is due to activation of the iNOS pathway [21], we additionally calculated the cystatin C-to-NOS2 ratio. The data obtained are shown in *Table 2*. As shown in the table, the figures derived by calculating this ratio in the study subgroups were 1.5–2.0 times lower than those in the control. It is worth noting that the highest ratio was revealed in the subgroup of patients with acute cystitis.

Discussion

In general, *Escherichia coli*, of course, remains the leader among the pathogens that cause UTI in children, but the percentage of its detection is much lower (56.2 %) than described in the world literature (80–90 %) [7]. This has been confirmed by the data on 54–67 % of *Escherichia coli* reported by Balighian E., Burke M. in children with UTI [1].

Instead, the role of enterococci in the development of inflammatory diseases of the genitourinary system is underestimated. For instance, according to data published by the American Academy of Pediatrics (Pediatrics in Review, 2018), only 3–9 % of patients had bacteria of the genus *Enterococcus*. Budnik T. V. et al. [3] have found that enterococci accounted for approximately 7 % of cases. Bezruk V. V. [2] has revealed that cocci caused UTI from 1 % to 12 % of cases. At the same time, we have found that bacteria of the genus *Enterococcus* were the cause of inflammatory diseases of the genitourinary system in 25.6–35.6 % of cases. And only in 6.7 % of patients with cystitis, it was isolated as a leading pathogen. The data obtained indicate that in the case of ineffective traditional initial empirical antibiotic

therapy, the inflammatory process should be suspected to be caused by bacteria of the genus *Enterococcus*. This, in turn, requires appropriate replacement of antibiotic therapy.

The results obtained regarding the role of bacteria of the genus *Klebsiella* have been confirmed in other studies. So, Eric Balighian et al. [1] have shown in a work that it accounts for 6–7 % of UTI cases. But meanwhile, S. Sadeghi-bojd et al. [15] have reported that *Klebsiella* was the leading pathogen in approximately 12 % of patients with UTI. However, T. V. Budnik et al. [3] and J. R. Watson et al. [18] have reported that this pathogen occurred in 2.0 % and 3.3 % of UTI, respectively.

The percentage of *Proteus mirabilis* as an etiological factor of UTI was quite high in patients with cystitis (26.6 %), while it accounted for only 4.5 % in previous studies of G. O. Lezhenko, O. E. Pashkova [11]. In a study of R. Eremenko et al. [4], the percentage of the genus *Proteus isolates* was 11.2 % of all UTI. This suggests that *Proteus mirabilis* remains an atypical microflora in upper UTI but becomes one of the leading pathogens in lower UTI.

Therefore, at the present stage, the microbial spectrum of UTI pathogens is very diverse, and the data of researchers are heterogeneous, and sometimes opposite, indicating the need for constant local bacterial monitoring to improve the effectiveness of antibacterial therapy.

According to the literature, low levels of iNOS are present in the blood under normal physiological conditions, but it is expressed in response, for example, to microbes and/or inflammatory cytokines. After induction, iNOS produces constantly high amounts of NO, which can limit bacterial growth or help to defend against invading pathogens [16]. These data were logically confirmed by the results of our work, as we indicated the increased level of iNOS within 200 % in all studied groups of children in response to bacterial agent contamination.

The aim of the study on the cystatin C level in children of these groups was, first of all, to identify its possible effect on NO generation by activating the iNOS pathway. The comparisons definitely showed the increased level of cystatin C in the main study group. However, we later found that this increase was due to children with chronic pyelonephritis and acute cystitis, while in children of other groups, its values did not differ statistically from those obtained in the control group. Moreover, the calculated ratio showed a relative decrease in the level of cystatin C in relation to the amount of iNOS allowing to predict the activation of other signaling pathways.

It is possible that the lack of quantitative response of cystatin C in acute inflammatory processes of the urinary tract is a prerequisite for the development of bacterial inflammation, especially given its integral role in the immune response, both innate and adaptive immunity. In this context, disorders of expression and localization of cystatin C may be both accidental and effector factors of pathological processes [21].

Conclusions

1. At present, there is a change in the range of pathogens – agents of urinary tract infections in children, and this is a premise of the need for constant bacteriological monitoring for effective antimicrobial therapy.

2. The development of urinary tract infection occurs amidst high levels of serum inducible NO synthase in patients. This reaction is aimed at activating the synthesis of NO in order to limit the bacterial growth and defend against invading pathogens.

3. The development of the primary inflammatory process in the urinary tract occurs amidst a certain dysfunction of the immune system, which is manifested in an insufficient quantitative response of cystatin C, which may be an effector factor in the pathology.

Funding

The work was performed within the research work “Forecasting the course of the most common inflammatory diseases of childhood”, state registration No. 0121U107520.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 17.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.05.2022

Information about authors:

Lezhenko H. O., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0851-4586](https://orcid.org/0000-0003-0851-4586)

Zakharchenko N. A., MD, PhD Student of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3956-8571](https://orcid.org/0000-0002-3956-8571)

Відомості про авторів:

Леженко Г. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Захарченко Н. А., PhD аспірант каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- Balighian, E., & Burke, M. (2018). Urinary Tract Infections in Children. *Pediatrics in Review*, 39(1), 3-12. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0007>
- Bezruk, V. V. (2015). Infektsii sechovoi systemy u ditei: etiologichna struktura, vikovi ta henderni osoblyvosti [Urinary tract infection in children: etiological structure, age and gender characteristics]. *Zdorov'e rebenka – Child's Health*, (7), 113-117. [in Ukrainian].
- Budnik, T. V., & Mordovets, Ye. M. (2016). Rezultaty vyvchennia mikrobiologichnoho portreta infektsii sechovoi systemy v ditei m. Kyieva ta Kyivskoi oblasti [The results of the study of microbiologic pattern of the urinary tract infection in children from Kyiv and Kyiv region]. *Pochky – Kidneys*, (2), 21-25. [in Ukrainian].
- Eremenko, R., Barmatz, S., Lumelsky, N., Colodner, R., Strauss, M., & Alkan, Y. (2020). Urinary Tract Infection in Outpatient Children and Adolescents: Risk Analysis of Antimicrobial Resistance. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 22(4), 236-240.
- 't Hoen, L. A., Bogaert, G., Radmayr, C., Dogan, H. S., Nijman, R., Quaedackers, J., Rawashdeh, Y. F., Silay, M. S., Tekgul, S., Bhatt, N. R., & Stein, R. (2021). Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *Journal of pediatric urology*, 17(2), 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.01.037>
- Khan, A., Jhaveri, R., Seed, P. C., & Arshad, M. (2019). Update on Associated Risk Factors, Diagnosis, and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 8(2), 152-159. <https://doi.org/10.1093/pids/pty065>
- Korbel, L., Howell, M., & Spencer, J. D. (2017). The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatrics and international child health*, 37(4), 273-279. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1382046>

- [8] Lameire, N., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2017). Epidemiology of acute kidney injury in children worldwide, including developing countries. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 32(8), 1301-1314. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3433-2>
- [9] Lee, M., Rey, K., Besler, K., Wang, C., & Choy, J. (2017). Immunobiology of Nitric Oxide and Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Results and problems in cell differentiation*, 62, 181-207. https://doi.org/10.1007/978-3-319-54090-0_8
- [10] Leung, A. K. C., Wong, A. H. C., Leung A. A. M., & Hon, K. L. (2019). Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 13(1), 2-18. <https://doi.org/10.2174/1872213X13666181228154940>
- [11] Lezhenko, G. O., Pashkova, O. Ye., Rudova, O. I., & Rubanova, Ye. I. (2014). Dosvid zastosuvannya tsefiksimu v likuvanni infektsii sechovoi systemy u ditei. [Experience of Cefixime application for the treatment of urinary tract infection in children]. *Zdorov'e rebenka – Child's*, (3), 12-16. [in Ukrainian].
- [12] Logadottir, Y., Hallsberg, L., Fall, M., Peeker, R., & Delbro, D. (2013). Bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C: high expression of inducible nitric oxide synthase in inflammatory cells. *Scandinavian journal of urology*, 47(1), 52-56. <https://doi.org/10.3109/00365599.2012.699100>
- [13] Magister, S., & Kos, J. (2013). Cystatins in immune system. *Journal of Cancer*, 4(1), 45-56. <https://doi.org/10.7150/jca.5044>
- [14] Millner, R., & Becknell, B. (2019). Urinary tract infections. *Pediatric Clinics of North America*. 66(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.002>
- [15] Sadeghi-Bojd, S., Naghshizadian, R., Mazaheri, M., Ghane Sharbaf, F., & Assadi, F. (2020). Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(3), 305-310. <https://doi.org/10.1093/pids/piz025>
- [16] Svensson, L., Poljakovic, M., Demirel, I., Sahlberg, C., & Persson, K. (2018). Host-Derived Nitric Oxide and Its Antibacterial Effects in the Urinary Tract. *Advances in microbial physiology*, 73, 1-62. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2018.05.001>
- [17] Vumma, R., Bang, C. S., Kruse, R., Johansson, K., & Persson, K. (2016). Antibacterial effects of nitric oxide on uropathogenic *Escherichia coli* during bladder epithelial cell colonization—a comparison with nitrofurantoin. *The Journal of antibiotics*, 69(3), 183-186. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.112>
- [18] Watson, J. R., Sánchez, P. J., Spencer, J. D., Cohen, D. M., & Hains, D. S. (2018). Urinary Tract Infection and Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Pediatric emergency care*, 34(2), 93-95. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000688>
- [19] Xu, Y., Ding, Y., Li, X., & Wu, X. (2015). Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunology and cell biology*, 93(5), 442-451. <https://doi.org/10.1038/icb.2014.121>
- [20] Ministry of Health of Ukraine. (2008, November 3). *Pro zatverdzhennia protokolu likuvannia ditei z infektsiamy sechovoi systemy i tubulointerstytialnym nefrytom* [On the approval of the treatment protocol for children with urinary system infections and tubulointerstitial nephritis (No. 627)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text>
- [21] Zi, M., & Xu, Y. (2018). Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunology letters*, 196, 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.006>

Clinical-epidemiologic and serologic characteristics of Lyme disease in the Zaporizhzhia region (a retrospective analysis for 2015–2019 according to the Municipal Institution “Regional Infectious Hospital” of Zaporizhzhia Regional Council)

O. O. Furyk^{ID}^{B,C,D}, K. A. Pak^{ID}^B, O. V. Riabokon^{ID}^{*A,C,D,F},
D. A. Zadyraka^{ID}^{D,E}, Yu. Yu. Riabokon^{ID}^{D,E}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

Lyme disease, clinic, serodiagnosis.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (4), 464-469

*E-mail:
ryabokon.zsmu@ukr.net

The aim of the work is to clarify the clinical and laboratory features of Lyme disease in the Zaporizhzhia region on the basis of a retrospective clinical, epidemiological and serological analysis of this disease cases in the period from 2015 to 2019.

Materials and methods. A retrospective analysis of 62 medical cards of stationary patients with Lyme disease for the period from 2015 to 2019 was carried out. The age of the patients ranged from 18 to 79 years. There were 38 men and 24 women. All the patients were given a traditional complex clinical-laboratory examination; ELISA was used to defined serum IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi*.

Results. According to the study results it was found that Lyme disease in the Zaporizhzhia region had a clear seasonal prevalence in summer (56.5 %) and spring (25.8 %). The vast majority of patients (80.6 %) clearly indicated the tick bite. The disease was mostly acute (90.3 %) with a predominance of erythema (94.6 %). In the acute course of the disease, patients were seropositive in 75.0 % of cases with simultaneous detection of both IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi*, and positive IgM in the absence of IgG. Seronegative 25.0 % of patients required clear clinical and epidemiological data to confirm the diagnosis. Under prolonged and chronic conditions, patients had positive IgG to *Borrelia burgdorferi* (100 %) and IgM (50.0 %).

Certain clinical and laboratory features at different course of Lyme disease were revealed. So, the acute course was characterized by the predominance of erythema (94.6 %), mild or no manifestations of general intoxication syndrome, lack of pathological changes in the hemogram in most patients (80.4 %). In the prolonged and chronic course, there was no history of erythema, clinical symptoms were polymorphic, half of the patients had increased erythrocyte sedimentation rate in the absence of changes in blood count, mild cytolytic syndrome and hyperbilirubinemia.

Conclusions. As a result of the retrospective analysis of Lyme disease cases in the period from 2015 to 2019, certain patterns of epidemiological, clinical and serological changes in different courses of this infection in the Zaporizhzhia region were revealed, namely the clear seasonality of the disease, in the acute course – the predominance of erythema and different variants of serological profile in patients, and in prolonged and chronic course – polymorphism of all clinical symptoms and no history of erythema.

Ключові слова:

хвороба Лайма, клініка, серологічна діагностика.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 464-469

Клініко-епідеміологічна та серологічна характеристика хвороби Лайма в Запорізькій області (ретроспективний аналіз за 2015–2019 рр. за даними КУ «Обласна інфекційна лікарня» ЗОР)

О. О. Фурик, К. А. Пак, О. В. Рябоконт, Д. А. Задирака, Ю. Ю. Рябоконт

Мета роботи – з'ясування клініко-лабораторних особливостей перебігу хвороби Лайма у Запорізькому регіоні на підставі ретроспективного клініко-епідеміологічного та серологічного аналізу випадків цього захворювання в області в період з 2015 до 2019 року.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз 62 медичних карт стаціонарних пацієнтів із хворобою Лайма за період 2015–2019 рр. Вік хворих – від 18 до 79 років, 38 чоловіків, 24 жінки. Усім хворим здійснили традиційне комплексне клініко-лабораторне обстеження, методом імуноферментного аналізу в крові визначили IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*.

Результати. У результаті дослідження встановили: хвороба Лайма в Запорізькій області мала чітку сезонність із переважанням кількості хворих влітку (56,5 %) та навесні (25,8 %). У переважній більшості хворих (80,6 %) достеменно відомо про укуси кліща. Захворювання здебільшого (90,3 %) мало гострий перебіг із переважанням еритемної форми (94,6 %). За умов гострого перебігу хвороби пацієнти були серопозитивними у 75,0 % випадків з одночасним виявленням IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*, а також позитивними за IgM без виявлення IgG. Серонегативність 25,0 % хворих спричинила необхідність чітких клініко-епідеміологічних даних для підтвердження діагнозу. Якщо перебіг хвороби тривалий і хронічний, пацієнти мали позитивні IgG до *Borrelia burgdorferi* (100 %) та IgM (50,0 %).

Визначили клініко-лабораторні особливості перебігу хвороби Лайма. Так, гострий перебіг характеризувався переважанням еритемної форми (94,6 %), ознаки загальної інтоксикаційного синдрому виражені слабо чи взагалі не виявлені, патологічних змін у гемограмі у більшості пацієнтів (80,4 %) не було. У разі тривалого та хронічного перебігу не було даних анамнезу щодо

наявності еритеми, клінічна симптоматика поліморфна, у половини пацієнтів визначили підвищення швидкості осідання еритроцитів без змін формули крові, слабо виражені цитолітичний синдром і гіпербілірубінемія.

Висновки. Одержані під час ретроспективного аналізу випадків хвороби Лайма за 2015–2019 рр. результати дали змогу встановити закономірності епідеміологічних, клінічних і серологічних змін, що спричинені цією інфекцією, в пацієнтів у Запорізькій області: чітка сезонність хвороби; при гострому перебігу – перевалювання еритемної форми та різні варіанти серологічного профілю хворих; при тривалому та хронічному – поліморфність клінічної симптоматики, серопозитивність у всіх випадках, випадки еритеми в анамнезі не зафіксовані.

Lyme disease is a naturally occurring bacterial zoonotic infectious disease caused by various genes of the *Borrelia* complex, characterized by predominant skin lesions in the form of erythema and a tendency to chronicity of the process with damage to the nervous and musculoskeletal systems. Lyme disease remains one of the most common transmissible tick-borne infections in the Northern Hemisphere, with the most common vector being *Ixodes* spp. [1,2].

The morbidity of Lyme disease in the world has been growing steadily over the past two decades [3]. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), about 300.000 cases are reported annually in the United States [4]. In the European region, the highest incidence is recorded in Central and Northern Europe, as well as in the Baltic countries [3,5]. In Ukraine, in 2019, 4482 cases were registered [6]; in 2019, the overall incidence in the Zaporizhzhia region was 2.25 Lyme disease cases per 100.000 population [7]. Climate change, the transfer of natural ecosystems to cities or recreational areas as a result of urbanization lead to the expansion of both the source and vector of Lyme disease, which is likely to cause an even greater increase in this infection incidence rate [8].

Clinical diagnosis of Lyme disease has significant difficulties due to the polymorphic clinical manifestations of the disease, which in turn depends on the characteristics of a causative pathogen, and the clinical form and stage of the disease. It is known that the causative agent of Lyme disease is often one of three genes: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* and *B. garinii* [9,10]. However, other genes, such as *B. bissetiae*, *B. lusitanae*, *B. spielmanii*, and *B. valaisiana*, have recently been reported, mainly in Europe [11]. The geographical distribution and heterogeneity of the pathogen determine a certain difference in clinical manifestations due to the specificity of the pathogen by the source of infection and tropism to target organs. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* is distributed mainly in North America and is associated with arthritis and neuroborreliosis [12]. *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi*, *B. spielmanii* and *B. bavariensis* are common in Asia and Europe [13], neuroborreliosis is associated with *B. garinii*, and chronic skin lesions, including chronic acrodermatitis attributed to *B. afzelii* [10].

In addition, polymorphic clinical manifestations of Lyme disease depend not only on the heterogeneity of the pathogen, but also on the stage of the process. The early localized stage is characterized by the presence of migrating erythema in the site of a tick bite; however, erythema is absent in at least 20 % of cases [14]. Therefore, even the general intoxication syndrome, which occurs at this stage in some patients, in the absence of erythema or in the presence of non-standard clinical variations, leads to diagnostic errors [15,16].

If Lyme disease is not diagnosed at an early stage, the pathogen is disseminated early hematogenously

or lymphogenously with the involvement of various target organs in the pathological process. Therefore, in addition to general intoxication, patients develop various multisystem lesions, such as multifocal migratory erythema, benign lymphocytoma of the skin, meningitis, encephalitis, polyradiculoneuropathy, neuritis or facial nerve neuropathy, carditis. Further progression of Lyme disease is characterized by the formation of late disseminated stage, which is most often clinically manifested by progression of neurological disorders, chronic atrophic skin lesions, large joint oligoarthritis due to autoimmune and immunopathological reactions [17,18]. All this further complicates not only the diagnosis of this disease, but also significantly reduces the effectiveness of etiotropic treatment.

Therefore, the above necessitates the analysis of clinical, epidemiological and laboratory features of Lyme disease in the Zaporizhzhia region, that would determine certain patterns of this infection and improve early diagnosis.

Aim

The aim of the work is to clarify the clinical and laboratory features of Lyme disease in the Zaporizhzhia region on the basis of a retrospective clinical, epidemiological and serological analysis of this disease cases in the period from 2015 to 2019.

Materials and methods

A retrospective analysis of 62 medical records of inpatients with Lyme disease (A 69.2), who were examined and treated in the departments of the Municipal Institution “Regional Infectious Diseases Clinical Hospital” of the Zaporizhzhia Regional Council for the period from 2015 to 2019. The age of patients ranged from 18 to 79 years, the mean age was 46.1 ± 2.2 years. There were 38 men and 24 women.

All the patients with Lyme disease underwent a traditional comprehensive clinical and laboratory examination at the hospital, and ELISA were performed to determine serum IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi*. The course of Lyme disease was evaluated according to the recommendation [19], based on which the early period (including stages of local infection and dissemination) and the late period (stage of persistent infection) was defined. Depending on the nature of the course, there were acute course (up to 3 months), subacute course (up to 6 months) and chronic (prolonged or recurrent) course.

Statistical data processing was performed using the program Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J).

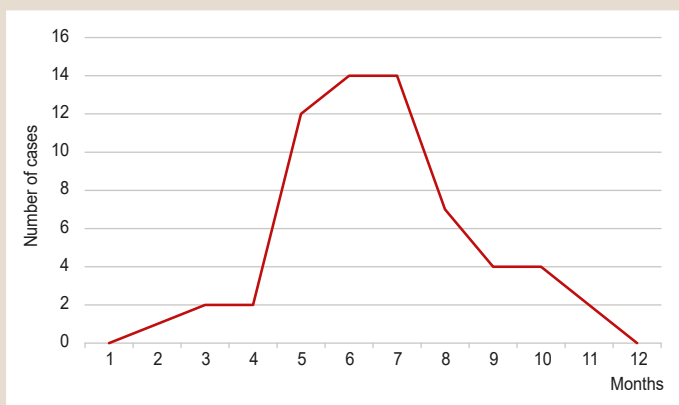


Fig. 1. Dynamics of the number of patients with Lyme disease in different months of the year according to the retrospective analysis.

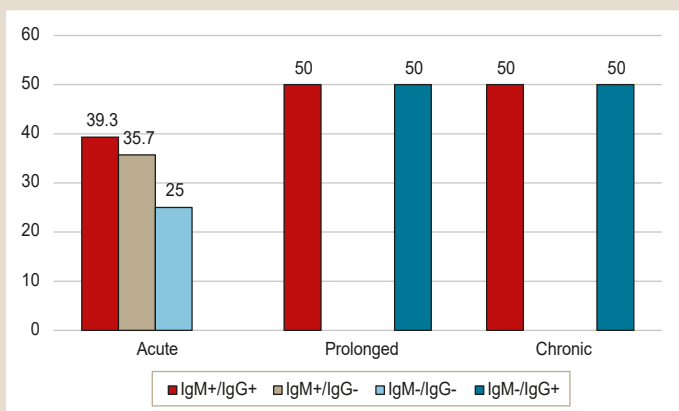


Fig. 2. Serological profile of IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi* in patients with different clinical course of Lyme disease.

Results

According to the results of the epidemiological anamnesis, it was found that Lyme disease in the Zaporizhzhia region has a clear seasonality with a predominance of patients in summer ($n = 35$, 56.5 %) and spring ($n = 16$, 25.8 %). It should be noted that in autumn, the number of patients decreased rapidly ($n = 10$, 16.1 %), and in winter, there were only 1 (1.6 %) case of this infection during the entire observation period (Fig. 1).

The vast majority of patients ($n = 50$, 80.6 %) in the epidemiological history clearly indicated the tick bite when visiting various natural sites. It is worth noting that none of persons sought medical help after the tick bite and, accordingly, they did not receive urgent post-exposure prophylaxis.

Analysis of the clinical course showed that Lyme disease was mostly acute ($n = 56$, 90.3 %), in some cases prolonged ($n = 2$, 3.2 %) and chronic ($n = 4$, 6.5 %). The disease mainly was moderate ($n = 53$, 85.5 %), 9 (14.5 %) patients had a mild course, patients with severe Lyme disease during the study period was not detected.

The analysis of serological tests for IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi* showed that all patients with prolonged (>3 months) and chronic (>6 months) Lyme disease were seropositive for IgG to *Borrelia burgdorferi*, and every second patient was positive for both IgM and IgG. However,

patients with acute Lyme disease who were examined on average on day 23.7 ± 2.3 of the disease demonstrated certain features of the serological profile in the study of different classes of antibodies to *Borrelia burgdorferi*. During this period of examination, 75.0 % (42 of 56) patients with acute disease were seropositive, patients with positive both IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi* ($n = 22$, 39.3 %) were detected with the same frequency, and patients with positive IgM to *Borrelia burgdorferi* in the absence of IgG to the pathogen accounted for 35.7 % ($n = 20$). Seronegative was one of the four patients ($n = 14$, 25.0 %) with acute Lyme disease (Fig. 2). Therefore, it should be noted that the basis for confirmation of the diagnosis in these cases were clinical and epidemiological data, namely epidemiological history of tick bite a few days or weeks before the onset of clinical manifestations, in addition, erythema was diagnosed in all these patients with Lyme disease.

In the analysis of clinical variants of acute Lyme disease, a clear prevalence of erythema was detected – in 94.6 % (53 of 56) of patients, and in 5.7 % (3 of 53) of cases, the presence of erythema was combined with joint damage. In patients with erythema, lesions were most commonly localized on the skin of the lower ($n = 29$, 54.7 %) and upper extremities ($n = 9$, 17.0 %), less often – on the skin of the trunk, namely on the skin of the anterior surface of the chest ($n = 6$, 11.3 %) and the anterior abdominal wall ($n = 5$, 9.4 %), lumbar skin ($n = 2$, 3.8 %), scrotal skin ($n = 1$, 1.9 %), and the presence of erythema was recorded on the skin around the ear in 1 (1.9 %) case. The size of the formed erythema varied in a wide range with a diameter from 2.5 cm in the formation of annular erythema to 40 cm in cutaneous manifestations in the form of migrating erythema. At the same time, 17.0 % (9 of 53) of patients with erythema experienced moderate itching of the skin at the site of erythema. It was noteworthy that in patients with erythematous Lyme disease, signs of general intoxication syndrome were either absent or manifested in some patients by short-term subfebrile temperature ($n = 3$, 5.7 %) and moderate weakness ($n = 5$, 9.4 %).

In the acute course of the disease, the erythema-free form was recorded in 5.4 % (3 of 56) of patients. The development of this form was accompanied by the appearance of moderate general intoxication syndrome due to subfebrile temperature, astheno-vegetative manifestations, and one case was accompanied by damage to the joints and central nervous system in the form of serous meningitis. Given the absence of erythema characteristic of this infection in all patients with erythematous form, the diagnosis of Lyme disease was serologically confirmed by the detection of IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi* during a comprehensive diagnostic examination. It is also noteworthy that patients with acute Lyme disease, despite the prevalence of erythema, were hospitalized in the third week after the onset of clinical manifestations.

Analysis of general clinical data from laboratory studies in patients with acute Lyme disease showed that most patients ($n = 45$, 80.4 %) had no pathological changes in the hemogram. However, in 7 (12.5 %) patients, leukopenia was found from $3.7 \times 10^9/l$ to $2.0 \times 10^9/l$, averaging up to $(2.96 \pm 0.29) \times 10^9/l$, in 4 (7.1 %) patients, on the contrary, leukocytosis ranged from $9.0 \times 10^9/l$ to $13.8 \times 10^9/l$, averaging up to $(11.6 \pm 0.37) \times 10^9/l$. At the same time,

signs of lymphocytosis were revealed in 11 (19.6 %) of these patients in the range from 38 % to 56 %, on average up to 46.3 ± 1.7 %, increased ESR was found in 10 (17.9 %) patients from 17 mm/h to 50 mm/h with a mean value of 27.8 ± 3.4 mm/h. In the biochemical parameters of the liver functional state, 9 (16.1 %) patients presented with a short-term slight increase in alanine aminotransferase activity from 0.7 mmol/h to 1.99 mmol/h, on average to 1.06 ± 0.15 mmol/h with negative test results for markers of viral hepatitis.

In all patients with prolonged and chronic Lyme disease, the diagnosis was confirmed by serological detection of IgG to *Borrelia burgdorferi* and in every second patient with IgM in a comprehensive diagnostic examination on average on day 82.4 of the disease in the prolonged course and on day 142.5 in the chronic course. These patients had no history of erythema during this disease, and only one patient mentioned the tick bite approximately 4 months ago. Clinical symptoms in the prolonged and chronic course of Lyme disease were not expressed and characterized by polymorphism of clinical manifestations. All patients with this course had astheno-vegetative manifestations and varying intensity of arthralgia, some patients periodically reported subfebrile temperature (4 out of 6), decreased appetite (3 out of 6), headache (4 out of 6), discomfort in the heart (2 out of 6), decreased visual acuity (2 out of 6).

In patients with prolonged and chronic Lyme disease, changes in the total blood count were seen in every second patient with ESR acceleration (3 out of 6) from 37 mm/h to 58 mm/h with a mean value of 42.8 ± 2.4 mm/h, with no pathological changes in blood count. However, in the biochemical parameters of the liver functional state, most of these patients (4 of 6) had an increased alanine aminotransferase activity to 1.34 ± 0.18 mmol/h.l, that in every second patient with chronic course (2 out of 4) was combined with an increase in total bilirubin from 30.5 $\mu\text{mol/l}$ to 61.0 $\mu\text{mol/l}$ with negative test results for markers of viral hepatitis.

Discussion

It is known that the diagnosis of Lyme disease is based on clinical and epidemiological data and serological diagnosis. Lyme disease is characterized by spring–autumn seasonality, which is associated with the activity of the vector, the peak number of cases occurs in the summer months [17,20]. According to the results of our analysis, a clear seasonality of Lyme disease in the Zaporizhzhia region was also established, with a predominance of patients in summer (56.5 %) and spring (25.8 %). It is considered important to diagnose Lyme disease at an early stage of the process, as untimely or lack of antibiotic therapy leads not only to dissemination of the process, but also to serious complications and negative prognosis for recovery and quality of life [4,21,22]. Despite the growing awareness of clinicians about Lyme disease over the past decade, errors in clinical and specific diagnosis are quite common in practical medicine [21].

Early diagnosis of Lyme disease is based on clinical and epidemiological data. However, the immature nymphal stage as well as the adult stage of the vector, is a small ectoparasite that can easily go unnoticed when attached to

humans, which in combination with nonspecific symptoms of Lyme disease and the absence of migratory erythema can lead to delays in diagnosis or misdiagnosis [23]. According to the analysis of Lyme disease cases in the Zaporizhzhia region, it was found that only 80.6 % of patients clearly indicated the tick bite, almost one in five patients could not remember the tick bite. At the same time, in the conditions of prolonged or chronic course in patients, there was no history of erythema, clinical symptoms were polymorphic with a predominance of astheno-vegetative manifestations, varying intensity of arthralgia, low-grade fever, headache and other. If clinical and epidemiological data were sufficient to confirm the erythematous form of Lyme disease, all other clinical variants of this infection required mandatory laboratory confirmation.

The specific laboratory diagnosis of Lyme disease remains difficult. To date, the inexpediency of using bacteriological examination due to low sensitivity and slow growth of the pathogen has been proven [1,15,24,25]. Diagnosis of Lyme disease remains challenging even with the help of molecular genetic methods, because the sensitivity depends on the type and volume of biological material sample, the presence of polymerase chain reaction inhibitors due to contamination [26]. The sensitivity of the polymerase chain reaction in the diagnosis of Lyme disease varies from 34 % to 64 % [27,28].

Due to the low sensitivity, technical complexity and time constraints of direct methods, most European and US countries use a two-level protocol for serological diagnosis of Lyme disease [2]. In the first stage, ELISA detect antibodies to pathogen antigens [9]. In case of doubtful result of ELISA in the second stage, a highly specific immunological method (immunoblotting) is used to check the presence of antibodies to specific *Borrelia* proteins [24,28]. The disadvantage of this protocol is the relatively low sensitivity of 25 % to 50 % in the early stages of the disease, because the synthesis of sufficient antibodies to identify them in the blood takes at least three weeks. In addition, in the early period of the disease, false-negative results are often found due to cross-reactions in the presence of autoimmune, rheumatic, hematological and some other infectious diseases [1,29]. In the later stages, when antibody titers increase due to the activity of B-lymphocytes, the sensitivity of this examination increases to 99 % [28,30].

According to the results analyzing our serological examinations, patients with prolonged and chronic Lyme disease had positive IgG to *Borrelia burgdorferi* (100 %) and IgM in 50.0 % of cases. However, in patients with acute Lyme disease, serological confirmation of the diagnosis was obtained in 75.0 % of simultaneous detection of both IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi* (39.3 %) and positive IgM in the absence of IgG (35.7 %). Obtained seronegative results in 25.0 % of patients with acute Lyme disease required clear clinical and epidemiological data to confirm the diagnosis.

Conclusions

1. Lyme disease in the Zaporizhzhia region has a clear seasonality with a predominance of patients in summer (56.5 %) and spring (25.8 %). The vast majority of patients (80.6 %) clearly indicated the tick bite when visiting various

natural sites. The disease was mostly acute (90.3 %) with a predominance of erythema (94.6 %), in some cases there was the prolonged (3.2 %) and chronic (6.5 %) course.

2. The serological profile of patients with acute Lyme disease was characterized by seropositivity of 75.0 % with simultaneous detection of both IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi* (39.3 %) and positive IgM in the absence of IgG (35.7 %). Seronegative 25.0 % of patients required clear clinical and epidemiological data to confirm the diagnosis. Patients with prolonged and chronic Lyme disease had positive IgG to *Borrelia burgdorferi* (100 %) and IgM in 50.0 % of cases.

3. Acute Lyme disease was characterized by a predominance of erythema (94.6 %) with the most common localization on the skin of the lower (54.7 %) and upper extremities (17.0 %), mild or no manifestations of general intoxication syndrome, lack of pathological changes in the hemogram in most patients (80.4 %), and if there were any, it was leukopenia (12.5 %) or leukocytosis (7.1 %) with the presence of lymphocytosis (19.6 %) and accelerated ESR (17.9 %).

4. In the case of prolonged and chronic Lyme disease, there was no history of erythema, clinical symptoms were polymorphic and included astheno-vegetative manifestations, varying intensity of arthralgia, low-grade fever, loss of appetite, headache, discomfort in the heart, decreased visual acuity. Half of the patients had the accelerated ESR in the absence of changes in blood count, mild cytolytic syndrome and moderate hyperbilirubinemia.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2022
Після доопрацювання / Revised: 18.05.2022
Прийнято до друку / Accepted: 25.05.2022

Information about authors:

Furyk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5196-7698](https://orcid.org/0000-0002-5196-7698)

Pak K. A., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2286-6919](https://orcid.org/0000-0002-2286-6919)

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7394-4649](https://orcid.org/0000-0002-7394-4649)

Zadyraka D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3970-9140](https://orcid.org/0000-0003-3970-9140)

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2273-8511](https://orcid.org/0000-0002-2273-8511)

Відомості про авторів:

Фурик О. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пак К. А., старший лаборант каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконт О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Задирака Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Schutzer, S. E., Body, B. A., Boyle, J., Branson, B. M., Dattwyler, R. J., Fikrig, E., Gerald, N. J., Gomes-Solecki, M., Kintrup, M., Ledizet, M., Levin, A. E., Lewinski, M., Liotta, L. A., Marques, A., Mead, P. S., Mongodin, E. F., Pillai, S., Rao, P., Robinson, W. H., Roth, K. M., ... Branda, J. A. (2019). Direct Diagnostic Tests for Lyme Disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(6), 1052-1057. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy614>
- [2] Steere, A. C., Strle, F., Wormser, G. P., Hu, L. T., Branda, J. A., Hovius, J. W. R., Li X., Mead, P. S. (2016). Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90>
- [3] Sykes, R. A., & Makiello, P. (2017). An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe†. *Journal of public health*, 39(1), 74-81. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw017>
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (2013, August 19). *CDC Provides Estimate of Americans Diagnosed with Lyme Disease Each Year*. <http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p0819-lyme-disease.html>
- [5] Mead, P. S. (2015). Epidemiology of Lyme disease. *Infectious disease clinics of North America*, 29(2), 187-210. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.010>
- [6] Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine (2020, May 5). *Za try misiatsi 2020-ho roku v Ukraini zafiksovano 236 vypadkiv khvoroby Laima* [In three months of 2020, 236 cases of Lyme disease were recorded in Ukraine]. <https://phc.org.ua/news/za-tri-misyaci-2020-go-roku-v-ukraini-zafiksovano-236-vipadkiv-khvorobi-layma>
- [7] Nebogatkin, I. V., & Shulhan, A. M. (2021). Epidemiolohichni y epizootychni osoblyvosti khvoroby Laima u 2019 rotsi v Ukraini [Epidemiological and epizootic features of Lyme disease in 2019 in Ukraine]. *Aktualna infektolohiia*, 8(5-6), 44-48. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.5-6.2020.217959>
- [8] Stone, B. L., Tourand, Y., & Brissette, C. A. (2017). Brave New Worlds: The Expanding Universe of Lyme Disease. *Vector borne and zoonotic diseases*, 17(9), 619-629. <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2127>
- [9] Cardenas-de la Garza, J. A., De la Cruz-Valadez, E., Ocampo-Candiani, J., & Welsh, O. (2019). Clinical spectrum of Lyme disease. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 38(2), 201-208. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3417-1>
- [10] Strnad, M., Höning, V., Růžek, D., Grubhoffer, L., & Rego, R. (2017). Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi* Senu Lato Prevalence in Questing Ixodes ricinus Ticks. *Applied and environmental microbiology*, 83(15), e00609-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00609-17>
- [11] Estrada-Peña, A., Cutler, S., Potkonjak, A., Vassier-Tussaut, M., Van Bortel, W., Zeller, H., Fernández-Ruiz, N., & Mihalca, A. D. (2018). An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in ticks in Europe. *International journal of health geographics*, 17(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12942-018-0163-7>
- [12] Pritt, B. S., Mead, P. S., Johnson, D., Neitzel, D. F., Respicio-Kingry, L. B., Davis, J. P., Schiffman, E., Sloan, L. M., Schriefer, M. E., Replogle, A. J., Paskewitz, S. M., Ray, J. A., Bjork, J., Steward, C. R., Deedon, A., Lee, X., Kingry, L. C., Miller, T. K., Feist, M. A., Theel, E. S., ... Petersen, J. M. (2016). Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(5), 556-564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00464-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00464-8)
- [13] Stanek, G., Wormser, G. P., Gray, J., & Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet*, 379(9814), 461-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)
- [14] Shapiro, E. D. (2014). Clinical practice. Lyme disease. *The New England journal of medicine*, 370(18), 1724-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1314325>
- [15] Moore, A., Nelson, C., Molins, C., Mead, P., & Schriefer, M. (2016). Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerging infectious diseases*, 22(7), 1169-1177. <https://doi.org/10.3201/eid2207.151694>
- [16] Sharma, A., Guleria, S., Sharma, R., & Sharma, A. (2017). Lyme Disease: A Case Report with Typical and Atypical Lesions. *Indian dermatology online journal*, 8(2), 124-127. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.202271>

- [17] National Institute for Health and Care Excellence. (2018, October 17). Lyme disease NICE guideline [NG95]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>
- [18] Rebman, A. W., & Aucott, J. N. (2020). Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Frontiers in medicine*, 7, 57. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00057>
- [19] Chemych, M., & Lutai, I. (2020). Lyme disease modern issue condition. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 8(2), 230-241. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.21272/eumj.2020.8\(2\):230-241](https://doi.org/10.21272/eumj.2020.8(2):230-241)
- [20] Tulloch, J., Decraene, V., Christley, R. M., Radford, A. D., Warner, J. C., & Vivancos, R. (2019). Characteristics and patient pathways of Lyme disease patients: a retrospective analysis of hospital episode data in England and Wales (1998-2015). *BMC public health*, 19(1), 931. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7245-8>
- [21] Hirsch, A. G., Herman, R. J., Rebman, A., Moon, K. A., Aucott, J., Heaney, C., & Schwartz, B. S. (2018). Obstacles to diagnosis and treatment of Lyme disease in the USA: a qualitative study. *BMJ open*, 8(6), e021367. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021367>
- [22] Knudtzen, F. C., Andersen, N. S., Jensen, T. G., & Skarphéðinsson, S. (2017). Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(9), 1489-1495. <https://doi.org/10.1093/cid/cix568>
- [23] Kannangara, D. W., & Patel, P. (2018). Report of Non-Lyme, Erythema Migrans Rashes from New Jersey with a Review of Possible Role of Tick Salivary Toxins. *Vector borne and zoonotic diseases*, 18(12), 641-652. <https://doi.org/10.1089/vbz.2018.2278>
- [24] Eldin, C., Jaulhac, B., Mediannikov, O., Arzouni, J. P., & Raoult, D. (2019). Values of diagnostic tests for the various species of spirochetes. *Medecine et maladies infectieuses*, 49(2), 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.009>
- [25] Sanderson, V. P., Mainprize, I. L., Verzijlberg, L., Khursigara, C. M., & Wills, M. (2020). The Platelet Fraction Is a Novel Reservoir to Detect Lyme *Borrelia* in Blood. *Biology*, 9(11), 366. <https://doi.org/10.3390/biology9110366>
- [26] Lacout, A., Mone, Y., Franck, M., Marcy, P. Y., Mas, M., Veas, F., & Perronne, C. (2018). Blood cell disruption to significantly improve the *Borrelia* PCR detection sensitivity in borreliosis in humans. *Medical hypotheses*, 116, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.012>
- [27] Ružić-Sabljić, E., & Cerar, T. (2017). Progress in the molecular diagnosis of Lyme disease. *Expert review of molecular diagnostics*, 17(1), 19-30. <https://doi.org/10.1080/14737159.2016.1246959>
- [28] Waddell, L. A., Greig, J., Mascarenhas, M., Harding, S., Lindsay, R., & Ogden, N. (2016). The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans, A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research. *PloS one*, 11(12), e0168613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168613>
- [29] Maccallini, P., Bonin, S., & Trevisan, G. (2018). Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease. *Medical hypotheses*, 110, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.10.024>
- [30] Crossland, N. A., Alvarez, X., & Embers, M. E. (2018). Late Disseminated Lyme Disease: Associated Pathology and Spirochete Persistence Posttreatment in Rhesus Macaques. *The American journal of pathology*, 188(3), 672-682. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.11.005>

Сучасні наукові погляди на проблему патоластики психічних захворювань

В. В. Чугунов ^{A,B,D,E,F}, М. Є. Хоміцький ^{*A-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:

психічні захворювання, клініка, діагностика, патоластика.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 470-473

*E-mail: nhomitsky@gmail.com

Мета роботи – шляхом огляду й аналізу сучасних наукових літературних джерел дослідити світовий досвід і погляди на проблему патоластики психічних захворювань.

У сучасній психіатричній клініці джерелом патопластичного впливу, що переважає, вважають екзогенно-інтоксикаційні й екзогенно-органічні впливи. Клінічне наповнення поняття патопластичних впливів окремі автори істотно розширюють, порушуючи межі таких клінічних феноменів, як коморбідність, тло, терапевтичний патоморфоз тощо. Внаслідок цього роблять помилкові висновки щодо наявності патопластичного впливу особистісних, клініко-анамнестичних, соціально-демографічних і культуральних особливостей на прояви більшості психічних і поведінкових розладів. Отже, відбувається недоцільне розширення кола факторів, що позначаються як фактори патопластичного впливу, але такими не є.

Висновки. Проблема патоластики психічних захворювань – найменш досліджений аспект сучасної клініки, а неузгодженість або й недоречність застосування цього поняття не сприяє його точному оцінюванню. Зміни клінічних проявів психічних захворювань, що виникають внаслідок патопластичних впливів, утруднюють нозологічну діагностику, призводять до терапевтичної резистентності, погіршення прогнозу та соціальної дезадаптації пацієнтів. Ці факти підкреслюють актуальність здійснення комплексного дослідження явища патоластики психічних захворювань/патологічних станів.

Key words:

mental diseases, clinics, diagnostics, pathoplasty.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 470-473

Modern scientific views on the problem of pathoplasty of mental illnesses

V. V. Chuhunov, M. Ye. Khomitskyi

The aim of the work is to study the world experience and views on the problem of pathoplasty of mental illnesses.

In modern psychiatric clinics, the main source of pathoplastic impact are exogenous-intoxication and exogenous-organic effects. The clinical definition of the concept of pathoplastic impact is significantly expanding by some authors, breaking down the boundaries of such clinical phenomena as comorbidity, background, therapeutic pathomorphosis and others. As a result of this approach, erroneous conclusions are drawn about the presence of pathoplastic influence of personal, clinical and anamnestic, socio-demographic and cultural characteristics on the manifestations of most mental and behavioral disorders. Thus, it is impractical to expand the range of factors that referred to as factors of pathoplastic influence, when in fact they are not.

Conclusions. The problem of pathoplasty of mental illnesses is the least studied aspect of modern clinic. The inconsistency or inappropriateness of this concept application does not contribute to its accurate assessment. Changes in the clinical manifestations of mental illnesses resulting from pathoplastic influences complicate nosological diagnostics, leading to therapeutic resistance, worsening prognosis and social maladjustment of patients. These circumstances emphasize the relevance of a comprehensive study on the phenomenon of pathoplasty of mental illnesses/pathological conditions.

Вивчення особливостей патоластики має важливе значення для профілактики, правильного та своєчасного діагностування, прогнозу та лікування психічних захворювань [1–3]. Поняття патопластичної модифікації нині визначено як зміну семіотичної (феноменної) плентуди, синдромологічної структури та/або рівня експресії, характеру перебігу захворювання під впливом психопатології іншого реєстру, не досягає рівня самостійного захворювання [4].

Зазначимо, що дотепер клінічне наповнення поняття патопластичних впливів окремі автори істотно розширюють, порушуючи межі таких клінічних феноменів, як коморбідність, тло, терапевтичний патоморфоз тощо.

Мета роботи

Шляхом огляду й аналізу сучасних наукових літературних джерел дослідити світовий досвід і погляди на проблему патоластики психічних захворювань.

У результаті розширення клінічного наповнення поняття патоластики деякі автори роблять висновок щодо наявності патопластичного впливу особистісних характеристик на прояви більшості психічних, поведінкових і соматичних захворювань, а також значної імовірності патопластичного впливу психоактивних речовин на прояви психічного розладу, як-от «провокувати, полегшувати, визначати» здійснення кримінального злочину цим контингентом [5–7]. Припустили наявність патопластичного впливу розладів особистості (що характеризуються високим рівнем невротизму та низьким рівнем сумлінності) на когнітивні порушення в похилому віці та клінічні прояви хвороби Альцгеймера внаслідок підвищеної схильності цього контингенту до розвитку асептичного запалення [6,7].

Zhang A. et al. називають вплив освітніх заходів на депресивні прояви в онкологічних хворих «патопластичним» [3]. Очевидно, що це протирічить клінічному

наповненню поняття патопластичного впливу. Крім того, слід відокремлювати поняття патопластичності (pathoplasticity), яку визначають щодо окремих клінічних випадків як мультифінальність наслідку при етіологічній схожості факторів виникнення (початку) захворювання [8]. Окремі дослідники роблять спроби ввести поняття патопластичного тригера, в ролі якого вивчають життєву подію (народження дитини) у жінок, у котрих діагностований біполярний афективний розлад, як фактор атипності клінічної картини маніакального епізоду в післяпологовому періоді [9,10]. Проте доведено, що психопатологічні особливості післяпологових депресій також визначаються відмінностями патогенезу, які автори ототожнюють із патопластичними факторами. Так, залежно від внеску ендогенного, психогенного й ендосоматоендокринного факторів формуються ендогенні, ендореактивні, ендосоматоендокринні (з клінічними ознаками нейроендокринного синдрому) типи післяпологових депресій. Тригером розвитку маніакальних епізодів у післяпологовому періоді у хворих на біполярний афективний розлад вважають втрату сну [11].

Наявність у пацієнтів із психозами шизофренічного спектра, афективними порушеннями та розладами особистості певних патернів поведінки, пов'язаних із насиллям (і в ролі агресора, і в ролі жертви) окремі автори визначають як фактор патопластичного впливу на клініку та перебіг основного захворювання/розладу [12]. Припускають, що соматична хвороба здатна певним чином видозмінювати клінічну картину параноїдної шизофренії, відіграючи роль патопластичного фактора. Відповідно, до високих показників поширеності шизофренії, коморбідної з хронічними соматичними захворюваннями, в авторів постає питання про те, яких психопатологічних особливостей набуває остання в таких випадках [13].

Визначають наявність патопластичних впливів (до яких, крім нейробіологічних наслідків голодування, автор класифікує і культуральні особливості ставлення до ожиріння) на коморбідні стани пограничного розладу особистості та порушень харчової поведінки [14].

Отже, відбувається недоцільне розширення кола факторів, що визначають як фактори патопластичного впливу, але такими не є.

У сучасній психіатричній клініці джерелом патопластичного впливу, що переважає, є екзогенно-інтоксикаційні й екзогенно-органічні впливи. Усі варіанти взаємодій за участю патології екзогенно-інтоксикаційного регістру в психіатричній клініці слід визначати до модусу не коморбідності, а патопластичної (гр. *παθος* – страждання, біль, хвороба + *η* *πλαστική* – створення, формування) модифікації. У клінічній практиці цей модус – у сукупності факторів впливу, обтяження, зміни – реалізується найповніше в разі взаємодії патологій ендогенного (насамперед ендогенно-процесуального, але також і ендогенно-органічного) та екзогенно-інтоксикаційного регістрів (вплив останнього на семіотику [екзогенно-]органічного регістру насправді обмежується синергічною агравацією) (В. В. Чугунов, 2015). Так, персистентне нейрозапалення (persistent neuroinflammation) деякі вчені визначають як важливий патопластичний фактор дитячого аутизму, оскільки має істотний вплив на поведінку [15], хоча, імовірно, нейрозапалення є лише однією з можливих ланок патогенезу.

Зазначимо, що у повсякденній клінічній практиці патопластичні впливи найчастіше є наслідками активних і швидких екзогенів, а саме інтоксикацій різними психотропними речовинами при поточних ендогенних процесах. Небезпечна практика, близька до соціогенної детермінації, – приймання психотропних препаратів, полінаркотизація, що досягає епідемічних меж, призводить до модифікації дебютів і маніфестів багатьох форм психопатології (передусім ендогенно-процесуальних). Внаслідок патопластичного впливу психоактивних речовин відбувається «екзогенна колорація» клініки, а отже заміщення одних різновидів психічної не-норми іншими, дещо полегшеними через зрозумілість і навіть очевидність подій, що їх визначають, але є поширенішими, такими, що частіше повертаються, і загалом стійкішими.

Не пов'язані з адикціями масивні ушкодження екзогенно-інтоксикаційного регістру психотичного рівня зазвичай є більш масивними та руйнівними. Разом із тим вони минулі, нечасто досягають рівня самостійного психічного захворювання, що потребує лікування в психіатричному стаціонарі [4]. Так, доведено значення ступеня тяжкості черепно-мозкової травми як фактора патопластичної модифікації посттравматичного стресового розладу та істотну імовірність поглинання через певний час клініки психогенного захворювання проявами органічного ураження головного мозку. Центральне місце у вченні про психічні розлади внаслідок впливу бойових факторів належить вивченню особливостей патопластики психопатології [16].

У контексті патопластичної модифікації ендогенів психопатологія екзогенно-інтоксикаційного регістру, пов'язана з хімічною залежністю, може наведена так:

- синдроми якісної зміни свідомості (передусім делірій): гострий екзогенний психоз із психомоторним збудженням, що має складні темпоральні зв'язки з ендогенними процесами, насамперед шизофренічним (від «алкогольних дебютів шизофренії» за В. А. Гіляровським до так званої «шизофренії Graeter» у її вузькому розумінні як «шизофренії з перенесенням делірієм»);
 - синдроми розладів сприйняття («галюцинози»), що діагностико-конкурентно пов'язані з ендогенними процесами: здебільшого хронічний вербальний алкогольний галюциноз, рідко – алкогольний онейроїд;
 - фективно-маячні синдроми («параноїди»);
 - депресивний синдром у всьому різноманітті афективних та афектогенних аранжувань, що маскує специфічну процесуальну емоційну дефіцитарність;
 - психоорганічний синдром (нерідко з переходом у деменцію), у клінічному аспекті пригнічує процесуальну семіотику, в діагностичному – маскує її;
 - патоперсоналогічні трансформації («наркоманічний дефект особистості»), що виявляється «психопатизацією» клінічної картини основного захворювання (процесу), внаслідок психоемоційної та мотиваційно-поведінкової «активації»;
 - патологія афективної та конативної сфер, що, власне і створює основу адикцій, має полівалентні (агоністично-антагоністичні) зв'язки з ендогенним процесом.
- Патопластичний вплив психоактивних речовин, вживання яких є найбільш поширеним (канабіоїдів), на клініку шизофренічного процесу характеризується клініко-психопатологічними (вираженість продуктивної

симптоматики, психопатоподібні зміни особистості), клініко-динамічними (ранній дебют, гебоїдна симптоматика на доманіфестному етапі, менша тривалість ремісій, виражена прогредієнтність, терапевтична резистентність) і психодіагностичними особливостями. Це треба враховувати під час лікувально-реабілітаційних заходів у цього контингенту хворих [17].

З часом за нейротоксичними, ангіопатичними, ішемічними, інволюційними, церебротравматичним механізмами в їхніх стохастичних констеляціях формування психоорганічного синдрому інактивує модус патопластичної модифікації до ступеня (рівня) фону.

Результати, що отримали, корелюють із даними вітчизняних [1,2] та іноземних дослідників [9,14] і свідчать, що питання патопластики психічних захворювань – найменш досліджений аспект сучасної клініки. Неузгодженість або й недоречність застосування цього поняття не сприяє його точному оцінюванню.

Висновки

1. Зміни клінічних проявів психічних захворювань, які виникають внаслідок патопластичних впливів, утруднюють нозологічну діагностику, що супроводжується поліпрагмацією та помилками в терапевтичних підходах та найчастіше призводить до терапевтичної резистентності. Внаслідок таких помилок погіршуються прогноз і результати лікування, реабілітації, посилюється соціальна дезадаптація, визначають істотне зниження якості життя пацієнта, підвищення ризику проявів ауто-деструктивної та суїцидальної поведінки.

2. Комплексне дослідження явища патопластики психічних захворювань/патологічних станів розширить теоретичні уявлення щодо особливостей статичної та динаміки клінічних проявів. Результати будуть використані під час диференційної діагностики, визначення необхідних психофармакологічних, психотерапевтичних і реабілітаційних утручань для протидії соціальній дезадаптації пацієнтів. Отже, подібні дослідження не втрачають актуальності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 21.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 26.05.2022

Відомості про авторів:

Чугунов В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1141-8184](https://orcid.org/0000-0002-1141-8184)

Хоміцький М. Є., д-р мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8622-6718](https://orcid.org/0000-0002-8622-6718)

Information about authors:

Chuhunov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Khomitskyi M. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Чугунов В. В., Городокін А. Д. Феномен псевдопатоморфоза психічної патології. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, Вип. 1. С. 161. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/6745>
- [2] Підлубний В. Л. Прогностичне та соціально-економічне значення використання системної моделі оцінювання психічного здоров'я. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 2. С. 286-292. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.205344>
- [3] Examining the Pathoplastic Moderating Role of Education on the Association between Depressive Mood and Self-Rated Health among Cancer Survivors: A Population-Based Study / A. Zhang et al. *Current oncology*. 2021. Vol. 28. Issue 5. P. 4042-4052. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050343>
- [4] Чугунов В. В. Генез, коморбидність, патопластика і фон психічних захворювань. *Мужское здоровье, гендерная и психосоматическая медицина*. 2015. № 1-2. С. 57-65.
- [5] Козерацька О. А. Обґрунтування критеріїв обмеженої осудності в осіб, які скоїли кримінальні сексуальні правопорушення. *Психосоматична медицина та загальна практика*. 2018. Т. 3, № 1. e0301102 <https://doi.org/10.26766/pmcp.v3i1.97>
- [6] Segerstrom S. C. Personality and Incident Alzheimer's Disease: Theory, Evidence, and Future Directions. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2020. Vol. 75. Issue 3. P. 513-521. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby063>
- [7] Associations Between Personality Traits and Cognitive Resilience in Older Adults / E. K. Graham et al. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2021. Vol. 76. Issue 1. P. 6-19. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa135>
- [8] Beauchaine T. P., Constantino J. N., Hayden E. P. Psychiatry and developmental psychopathology: Unifying themes and future directions. *Comprehensive psychiatry*. 2018. Vol. 87. P. 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2018.10.014>
- [9] Symptom profile of postpartum and non-postpartum manic episodes in bipolar I disorder: a within-subjects study / K. Gordon-Smith et al. *Psychiatry research*. 2020. Vol. 284. P. e112748. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112748>
- [10] Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review / A. Perry, K. Gordon-Smith, L. Jones, I. Jones. *Brain sciences*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 47. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010047>
- [11] Mania triggered by sleep loss and risk of postpartum psychosis in women with bipolar disorder / K. Lewis et al. *Journal of affective disorders*. 2018. Vol. 225. P. 624-629. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.054>
- [12] Cues for different diagnostic patterns of interpersonal violence in a psychiatric sample: an observational study / D. Talevi et al. *BMC Psychiatry*. 2020. Vol. 20. Issue 1. P. 196. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02594-0>
- [13] Смашна О. Є. Синдромогенез параноїдної форми шизофренії, коморбідної з соматичною патологією. *Український вісник психоневрології*. 2010. Т. 18, вип. 1. С. 62-66.
- [14] Newton J. R. Borderline personality disorder and eating disorders: a trans-diagnostic approach to unravelling diagnostic complexity. *Australas Psychiatry*. 2019. Vol. 27. Issue 6. P. 556-558. <https://doi.org/10.1177/1039856219852297>
- [15] Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World journal of clinical pediatrics*. 2021. Vol. 10. Issue 3. P. 15-28. <https://doi.org/10.54097/wjcp.v10.i3.15>
- [16] Кризові стани в сучасних умовах: діагностика, корекція та профілактика : навч. посіб. для лікарів-психіатрів, сімейних лікарів та мед. психологів / Л. М. Юр'єва та ін. Київ : Галерея Принт, 2017. 173 с.
- [17] Кидонь П. В. Клініко-психопатологічні та патопсихологічні характеристики пацієнтів з параноїдною шизофренією, поєднаною з вживанням канабіноїдів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16. Харків, 2019. 23 с.

References

- [1] Chuhunov, V. V., & Gorodokin, A. D. (2017). Fenomen pсевдопатоморфоза psihicheskoy patologii [The phenomenon of pseudopathomorphosis of mental pathology]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 25(1), 161. [in Russian]. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/6745>
- [2] Pidlubnyi, V. L. (2021). Prognostychnе ta sotsialno-ekonomichne znachennia vykorystannia systemnoi modeli otsiniuvannia psykhychnoho zdorovia [Prognostic and socio-economic significance of using the mental health assessment system model]. *Zaporozhye medical journal*, 23(2), 286-292. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.205344>

- [3] Zhang, A., Wang, K., & DuVall, A. S. (2021). Examining the Pathoplastic Moderating Role of Education on the Association between Depressive Mood and Self-Rated Health among Cancer Survivors: A Population-Based Study. *Current oncology*, 28(5), 4042-4052. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050343>
- [4] Chuhunov, V. V. (2015). Genез, komorbidnost', patoplastika i fon psikhicheskikh zabolevaniy [Genesis, comorbidity, patoplastic and background mental diseases]. *Muzhskoe zdorov'e, gendernaya i psikhosomaticheskaya meditsina*, (1-2), 57-65. [in Russian].
- [5] Kozeratska, O. A. (2018). Obgruntuvannia kryteriiv obmezhenoi osudnosti v osib, yaki skoiily kryminalni seksualni pravoporushennia [Criteria for limited sanity in persons who have committed criminal offenses]. *Psykhosomatychna medytsyna ta zahalna praktyka*, 3(1), e0301102. <https://doi.org/10.26766/pmgp.v3i1.97>
- [6] Segerstrom, S. C. (2020). Personality and Incident Alzheimer's Disease: Theory, Evidence, and Future Directions. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 75(3), 513-521. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby063>
- [7] Graham, E. K., James, B. D., Jackson, K. L., Willroth, E. C., Boyle, P., Wilson, R., Bennett, D. A., & Mroczek, D. K. (2021). Associations Between Personality Traits and Cognitive Resilience in Older Adults. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 76(1), 6-19. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa135>
- [8] Beauchaine, T. P., Constantino, J. N., & Hayden, E. P. (2018). Psychiatry and developmental psychopathology: Unifying themes and future directions. *Comprehensive psychiatry*, 87, 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.014>
- [9] Gordon-Smith, K., Perry, A., Di Florio, A., Forty, L., Fraser, C., Casanova Dias, M., Warne, N., MacDonald, T., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. (2020). Symptom profile of postpartum and non-postpartum manic episodes in bipolar I disorder: a within-subjects study. *Psychiatry research*, 284, 112748. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112748>
- [10] Perry, A., Gordon-Smith, K., Jones, L., & Jones, I. (2021). Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review. *Brain sciences*, 11(1), 47. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010047>
- [11] Lewis, K., Di Florio, A., Forty, L., Gordon-Smith, K., Perry, A., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. (2018). Mania triggered by sleep loss and risk of postpartum psychosis in women with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 225, 624-629. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.054>
- [12] Talevi, D., Collazzoni, A., Rossi, A., Stratta, P., Mazza, M., Pacitti, F., Costa, M., Crescini, C., & Rossi, R. (2020). Cues for different diagnostic patterns of interpersonal violence in a psychiatric sample: an observational study. *BMC psychiatry*, 20(1), 196. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02594-0>
- [13] Smashna, O. Ye. (2010) Syndromohenez paranoidnoi formy shyzofrenii, komorbidnoi z somatychnoiui patolohiieiu [Syndromogenesis of paranoid form of schizophrenia, comorbidity with somatic illnesses (Review of literature)]. *Ukrainskyi visnyk pskhonevrolohii*, 18(1), 62-66. [in Ukrainian].
- [14] Newton, J. R. (2019). Borderline personality disorder and eating disorders: a trans-diagnostic approach to unravelling diagnostic complexity. *Australasian psychiatry*, 27(6), 556-558. <https://doi.org/10.1177/1039856219852297>
- [15] Al-Beltagi, M. (2021). Autism medical comorbidities. *World journal of clinical pediatrics*, 10(3), 15-28. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i3.15>
- [16] Yurieva, L. M., Nosov, S. H., Mamchur, O. I., Nikolenko, A. Ie., Ohorenko, V. V., Shusterman, T. I. & Yerchkova, N. O. (2017). *Kryzovi stany v suchasnykh umovakh: diahnozyka, korektsiia ta profliaktyka* [Crisis conditions in modern conditions: diagnosis, correction and prevention]. Kyiv: Halereia Prynt. [in Ukrainian].
- [17] Kydon, P. V. (2019). *Kliniko-psykhopatolohichni ta patopsykholohichni kharakterystyky patsientiv z paranoidnoiui shyzofreniieiu, poiednanoiui z vzhyvanniam kanabinoidiv* [Clinical and psychopathological and pathopsychological characteristics of patients with paranoid schizophrenia combined with cannabinoid use]. Extended abstract of candidate's thesis. Kharkiv. [in Ukrainian].

The course of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in HIV-infected people with COVID-19

O. M. Raznatovska^{id}*^{A,D,F}, Yu. V. Myronchuk^{id}^{C,D}, O. S. Shalmin^{id}^{E,F},
A. V. Fedorets^{id}^{A,B}, O. A. Svitlytska^{id}^{B,C}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

MDR tuberculosis,
HIV infection,
COVID-19.

Zaporizhzhie
medical journal
2022; 24 (4), 474-482

*E-mail:

raznatovskaya@gmail.
com

Aim. To analyze the course of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in HIV-infected people, depending on the time to COVID-19 diagnosis, using the example of clinical cases from our own observation.

Materials and methods. The article presents 3 clinical cases of our own observation of MDR-TB in HIV-infected persons depending on the time to COVID-19 diagnosis in patients, who were treated in the Pulmonary Tuberculosis Department No. 2, clinical base of the Department of Tuberculosis and Pulmonology ZSMU – Municipal non-profit enterprise “Zaporizhzhia Regional Phthiopulmonology Clinical Medical and Diagnostic Center” of Zaporizhzhia Regional Council.

Results. In clinical case 1, in an HIV-infected patient, MDR TB was detected after COVID-19. This clinical case has shown that after mild and treated COVID-19, even on the background of severe immunosuppression, but with AMBT and ART timely prescribed, MDR-TB in the patient had a favorable course with positive dynamics. In clinical case 2, in an HIV-infected patient, MDR-TB was detected concomitantly with COVID-19. The clinical case indicated that the patient received all 3 therapies for MDR-TB, HIV and COVID-19 in full and on time. In contrast to clinical case 1, the patient was diagnosed with a more severe process that required a longer period of treatment, although it was effective. In clinical case 3, an HIV-infected patient with COVID-19 was diagnosed after 5 months of MDR-TB treatment. Against this background, there was culture positivity. But after prescription of appropriate COVID-19 treatment against the background of AMBT and ART, positive dynamics and culture negativity were determined. All 3 patients completed antimycobacterial therapy of MDR-TB with results – recovery.

Conclusions. Regardless of the HIV infection duration with underlying severe immunosuppression (<200 CD4 lymphocyte cells) and the time to COVID-19 diagnosis (before, during or after the diagnosis of MDR-TB) on the background of timely therapy of MDR-TB, HIV and COVID-19, positive results can be achieved while saving the lives of patients.

Ключові слова:

мультирезистентний
туберкульоз, ВІЛ-
інфекція, COVID-19.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 474-482

Перебіг мультирезистентного туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих осіб із COVID-19

О. М. Разнатовська, Ю. В. Мирончук, О. С. Шальмін, А. В. Федорець, О. А. Світлицька

Мета роботи – на прикладі клінічних випадків проаналізувати перебіг мультирезистентного туберкульозу (MP ТБ) у ВІЛ-інфікованих осіб залежно від початку діагностики COVID-19.

Матеріали та методи. Наведено 3 клінічні випадки власного спостереження перебігу MP ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб залежно від початку діагностики COVID-19. Усі пацієнти перебували на лікуванні у відділенні легеневого туберкульозу № 2 клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ Комунального некомерційного підприємства «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради.

Результати. У клінічному випадку 1 у ВІЛ-інфікованої пацієнтки MP ТБ виявили після перенесеного COVID-19. Після легкого та пролікованого COVID-19, навіть на тлі тяжкої імуносупресії, але при своєчасному призначенні антимікобактеріальної терапії (АМБТ) та антиретровірусної терапії (АРТ), у пацієнтки MP ТБ мав сприятливий перебіг із позитивною динамікою. У клінічному випадку 2 у ВІЛ-інфікованого пацієнта MP ТБ діагностували одночасно з COVID-19. На відміну від клінічного випадку 1, у пацієнта діагностували тяжчий процес, який потребував тривалішого лікування, яке, втім, було ефективним. У клінічному випадку 3 у ВІЛ-інфікованого пацієнта COVID-19 виявлено через 5 місяців лікування MP ТБ, на цьому тлі з'явилася бактерієвиділення. Після призначення відповідного лікування COVID-19 на тлі АМБТ та АРТ спостерігали позитивну динаміку з припиненням бактерієвиділення. Усі 3 пацієнти завершили курси антимікобактеріальної терапії MP ТБ, результат – одужання.

Висновки. Незалежно від тривалості ВІЛ-інфекції на тлі тяжкої імуносупресії (<200 клітин CD4-лімфоцитів) та від початку діагностики COVID-19 (до, під час або після діагностики MP ТБ) на тлі своєчасних терапій MP ТБ, ВІЛ-інфекції та COVID-19 можна досягти позитивних результатів зі збереженням життя пацієнтів.

In Ukraine, the severity of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is very high, and the COVID-19 pandemic significantly worsens it, reducing the effectiveness of treatment and increasing the mortality rate of this patient group [1,2,3,8,12]. The reasons for this are the severity of both diseases and the similarity of the initial bronchopul-

monary symptoms [4, 11], which complicates the differential diagnosis and the timeliness of prescribing appropriate therapies. In addition, tuberculosis is sometimes diagnosed later than COVID-19, and as a result, the severity of the disease worsens, especially in patients with comorbidities [6]. Moreover, patients with COVID-19 and

tuberculosis co-infection are more likely to have severe disease and death compared to patients with COVID-19 alone [9].

However, Ş. Gül et al. [7] in their study did not observe an effect of the simultaneous course of tuberculosis and COVID-19 on morbidity or mortality. But the authors pointed out that patients with early tuberculosis (TB) disease in areas with a high Mycobacteria circulation might be at a greater risk of contracting COVID-19.

Data from a meta-analysis by Y. Gao et al. [5] showed that TB is associated with an increased risk of severe COVID-19, because when patients suffer from previous respiratory disease, resistance to viruses is low and they tend to develop acute respiratory distress syndrome.

Crisan-Dabija R. et al. [12] suggest, that the synergism of COVID-19 virus and TB, by interfering with the immune responses of the human body, contributes to more severe clinical evolution.

Therefore, TB may be a risk factor for the progression of COVID-19 with the development of severe complications, and COVID-19 contributes to the progression of TB [5].

Furthermore, COVID-19 occurs regardless of the occurrence of TB (before, during, or after the diagnosis of active TB), and TB is associated with an increased risk of mortality in patients with COVID-19 [11].

The risk factors for COVID-19 and TB are concomitant diseases, among them HIV infection [11]. The COVID-19 pandemic is a serious threat to people, living with HIV/AIDS. The risk of death from COVID-19 among people living with HIV/AIDS is 2 times higher than in the general population.

In countries with a high TB/HIV co-infection burden, where Ukraine is included, the COVID-19 pandemic is of justifiable concern, because these three diseases closely interact with each other.

In the literature, we have found only one article focused on the study of the simultaneous course of Multidrug-resistant TB (MDR-TB)/HIV/COVID-19. For example, J. L. Tamuzi et al. [10] in their study indicated TB as a risk factor for COVID-19 (severity and mortality) regardless of HIV status.

Thus, the features of the MDR-TB course in HIV-infected people with COVID-19 remain deficiently examined in the literature and is a topical issue today.

Aim

To analyze the course of MDR-TB in HIV-infected people depending on the time to COVID-19 diagnosis using the example of clinical cases from our own observation.

Materials and methods

The article presents 3 clinical cases of our own observation of MDR-TB in HIV-infected persons depending on the time to COVID-19 diagnosis in patients, who were treated at the Pulmonary Tuberculosis Department No. 2, clinical base of the Department of Tuberculosis and Pulmonology ZSMU – Municipal non-profit enterprise “Zaporizhzhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Medical and Diagnostic Center” of Zaporizhzhia Regional Council (MNPE “ZRPCMDC” ZRC).

Results

Clinical case 1. Patient K., 39 years old. From the anamnesis: HIV infection was detected on 07.2019. Antiretroviral therapy (ART) was started on 08.2019.

Associated with ART, the following dynamics of indicators were observed:

- 08.2019: CD₄ lymphocytes – 66 cells, viral load (VL) – 1086704 RNA-copies/ml,
- 01.2020: CD₄ lymphocytes – 225 cells, VL – 82 RNA-copies/ml,
- 07.2020: CD₄ lymphocytes – 173 cells, VL – 40 RNA-copies/ml,
- 12.2020: CD₄ lymphocytes – 164 cells, VL – 40 RNA-copies/ml.

In August 2020, a result of polymerase chain reaction (PCR) was positive, after contact with a man, who was diagnosed with COVID-19.

The course of COVID-19 on the background of HIV infection was mild (loss of smell, weakness, low-grade fever, mild cough), chest X-ray changes were not detected. COVID-19 treatment in combination with ART was effective and the control PCR result was negative. However, low – grade fever persisted in the patient. She had no past history of TB.

According to the comparison plain X-ray + lateral X-ray from 10.2020 (Fig. 1), the following changes were found: in the apical segment of the left lower lung lobe, there were numerous peribronchial foci, which merged into infiltrates up to 15 mm of homogeneous structure; other pulmonary fields without changes; structural roots; sinuses were free.

The patient was referred to MNPE “ZRPCMDC” ZRC for further examination.

Fibrobronchoscopy (FBS) revealed ulcerative tuberculosis B6, which was detected on the left with grade II stenosis. Mycobacterium tuberculosis (MBT) strain resistant to rifampicin (R) was isolated in bronchoalveolar lavage (BAL) by molecular genetic method (MG).

The results of the general blood analysis (GBA): hemoglobin (HGB) – 126 g/l, erythrocytes (RBC) – $4.0 \times 10^{12}/l$, leukocytes (WBC) – $4.6 \times 10^9/l$, platelets (PLT) – $392 \times 10^9/l$, eosinophils (EOS) – 0 %, banded neutrophils (b/n) – 1 %, segmented neutrophils (s/n) – 63 %, lymphocytes (LYM) – 29 %, monocytes (MONO) – 3 %, erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 23 mm/hour.

Spirography revealed that there was no ventilatory insufficiency.

Electrocardiography (ECG) data: voltage was sufficient, sinus rhythm, heart rate (HR) 73 beats/min, electrical axis of the heart (EHA) was not deflected, moderate changes in the myocardium, QTcF = 391 msec.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – 7.42 $\mu\text{mol}/l$, thymol test – 6.41 U, ALT – 0.16, AST – 0.48, total protein (TP) – 79.5 g/l, glucose – 5.04 mmol/l.

Abdominal ultrasound: echo-signs of moderate diffuse changes of the liver, gallbladder deformation, chronic cholecystitis, diffuse pancreatic changes.

According to the obtained data, the diagnosis was established: rifampicin-resistant tuberculosis (Rif TB) (10.2020) infiltrating left lower lung lobe, Destruction +, MBT +, microscopy (M) –, MG +, Rif +. Extrapulmonary tuberculosis (EPTB), ulcerative B6 on the left. Category 4

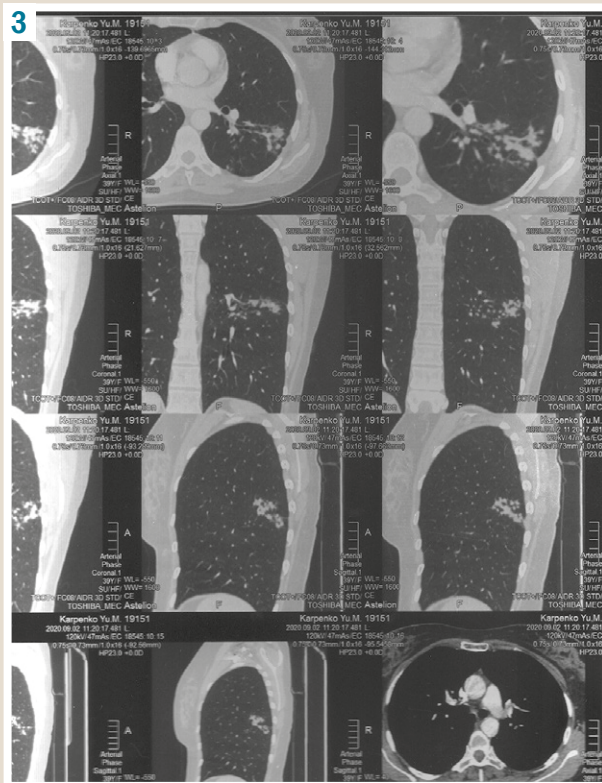
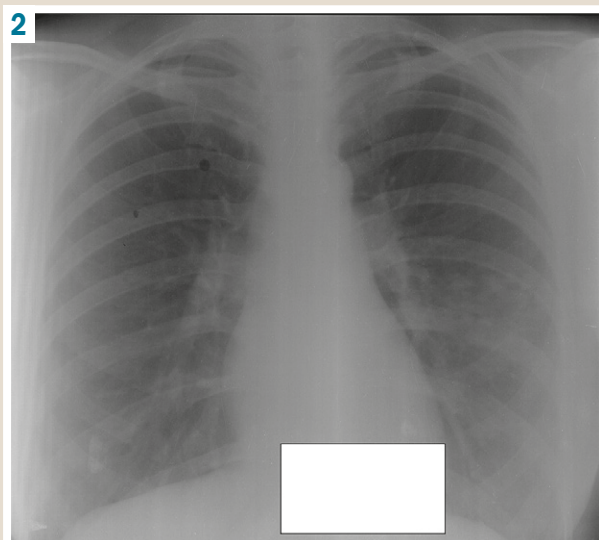
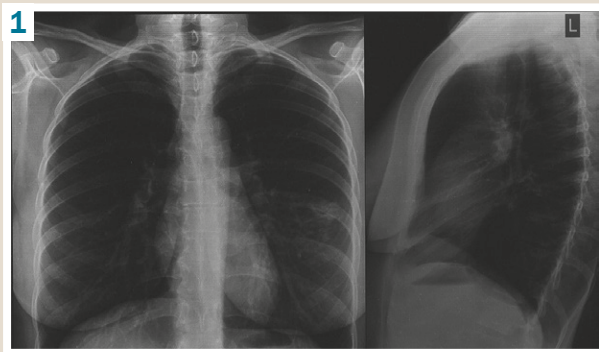


Fig. 1. Plain X-ray + lateral X-ray of the left lung from 10.2020.

Fig. 2. Chest X-ray from 01.2021 (after 3 months of AMBT).

Fig. 3. Chest CT from 02.2021 (after 4 months of AMBT).

(newly diagnosed tuberculosis (NDTB)). HIV infection, IV clinical stage.

The patient was hospitalized to the Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 of MNPE “ZRPMDC” ZRC, where she was prescribed a course of antimycobacterial therapy (AMBT) according to the scheme for category 4. After 3 weeks, we obtained results of the BAL liquid culture showing resistance to isoniazid (H) and streptomycin (S). The diagnosis Rif TB was changed to multidrug-resistant TB (MDR-TB), culture (C) +, resistance 1 (HRS). The TB treatment regimen was not adjusted based on the drug susceptibility test (DST) data, because the HS resistance detected had no effect on the AMBT regimen previously prescribed.

After one month of AMBT, according to the data of the FBS from 11.2020, positive changes were diagnosed seen in resorption of B6 ulcerous TB on the left side; the previously detected stenosis was not diagnosed. At the same time, MBT was not isolated from the BAL and sputum.

After 3 weeks of AMBT (01.2021), a control chest X-ray examination (Fig. 2): polymorphic foci within the area of local fibrosis were diagnosed in the left lower lobe; the roots were structural; right side – without changes. Conclusion: positive radiological dynamics.

GBA: HGB – 118 g/l, RBC – $3.77 \times 10^{12}/l$, WBC – $4.0 \times 10^9/l$, PLT – $214 \times 10^9/l$, EOS – 1 %, banded neutrophils (b/n) – 6 %, segmented neutrophils (s/n) – 64 %, LYM – 26 %, MONO – 3 %, ESR – 5 mm/hour.

Biochemical blood analysis (01.2021): bilirubin total – 10.1 $\mu\text{mol/l}$, thymol test – 2.07 U, ALT – 0.19, AST – 0.47, TP – 80.7 g/l, creatinine – 139.5 $\mu\text{mol/l}$, glucose – 6.85 mmol/l. Sputum smear test: M –, MBT –.

After 4 months of AMBT (02.02.2021), chest computed tomography (CT) with bolus intravenous contrast enhancement was performed (Fig. 3): CT-signs of focal changes in the apical segment of the left lung, more probably of a specific infectious cause. On the left side of C6, multiple grouped, solid, rounded foci of the same type with homogeneous density and quite clear contours, ranging in size from 2 mm to 14 mm were detected. The draining bronchus had the largest focus.

Taking into account the positive radiological dynamics, cultural negativity after 1 month since AMBT, the patient was discharged from the hospital for outpatient treatment.

Clinical case 2. Patient C., 37 years old. From the anamnesis: HIV infection was detected on 10.2005. However, ART started only on 07.2010. She had no previous TB history.

Dynamics of indicators:

– 03.2017: CD₄ lymphocytes – 289 cells, VL – RNA-copies/ml,

– 02.2018: CD₄ lymphocytes – 95 cells, VL – < RNA-copies/ml,

– 09.2020: CD₄ lymphocytes – 100 cells, VL – 46 RNA-copies/ml.

In April 2020, the patient complained of taste and smell loss, weakness, fever up to 38 °C, cough and scarce

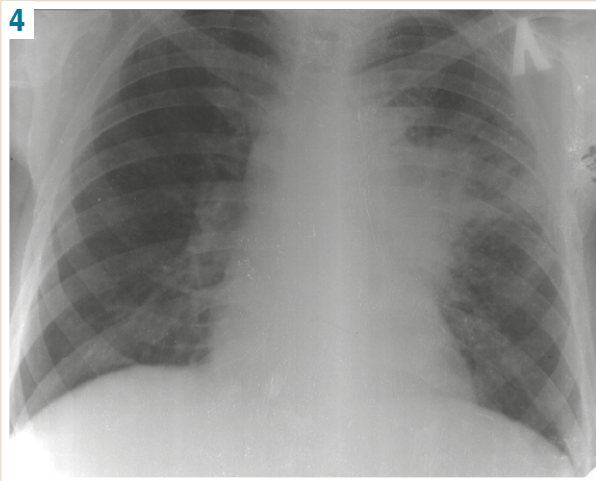


Fig. 4. Plain X-ray from 04.2020.

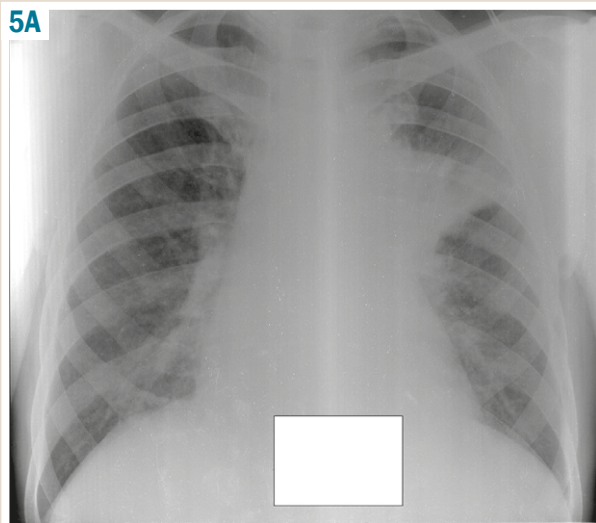
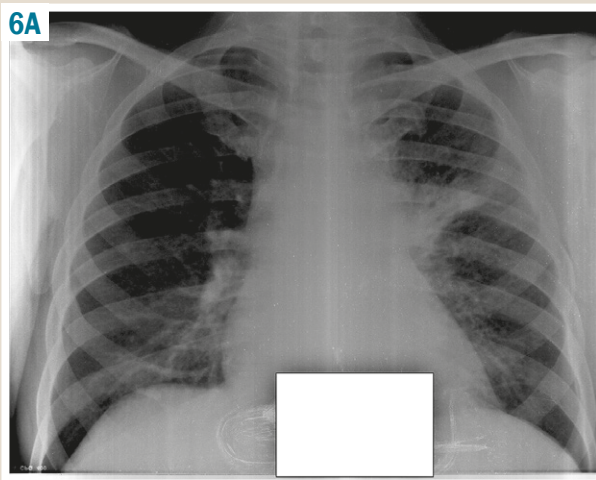


Fig. 5A. Plain chest X-ray from 06.2020.

Fig. 5B. Tomography of the left upper lung lobe 9.0 from 06.2020.

Fig. 6A. Plain chest X-ray from 08.2020.

Fig. 6B. Tomography of the left upper lung lobe 9.0 from 08.2020.



sputum, chest pain and shortness of breath during exercise. Firstly, a PCR was performed, as the patient had contact with COVID-19 patient whose result was positive. A family physician prescribed an appropriate treatment for 10 days, at the end of which, PCR test result was negative for COVID-19. The general condition did not improve. Chest X-ray from 04.2020 (Fig. 4) revealed the follow-

ing changes: a massive area of infiltration in S1 + 2 on the left connected with the infiltrated root of the lung; destruction up to 2.0 cm in diameter seen in the infiltration zone.

The patient was referred to MNPE "ZRPCMDC" ZRC for further examination, after being detected with the X-ray changes.

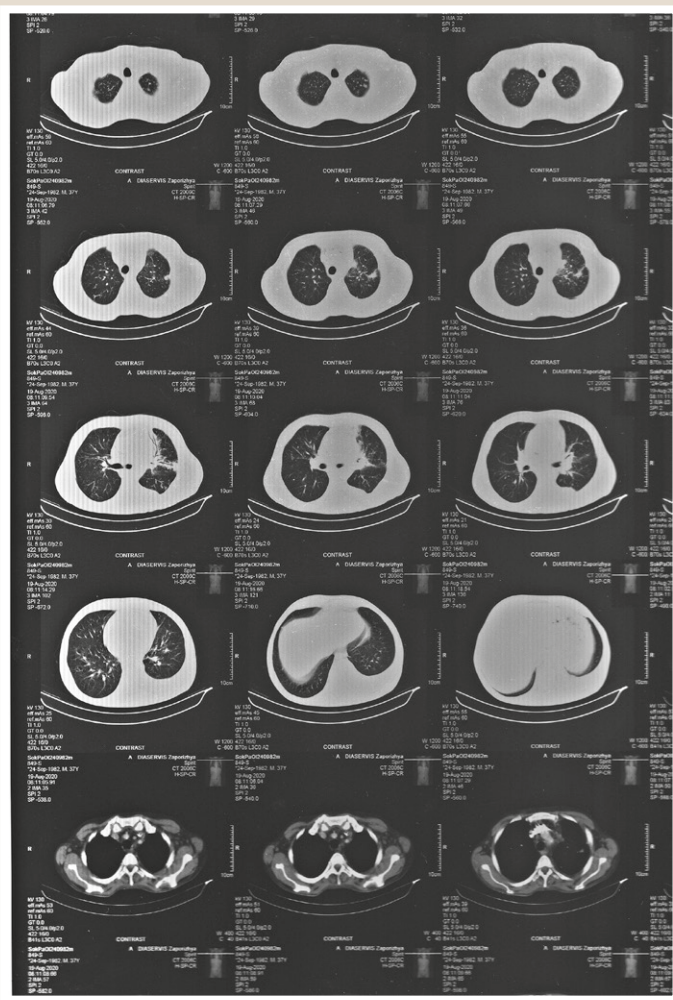


Fig. 7. Chest CT from 08.2020.

Rifampicin-resistant MBT were isolated from the sputum: M +, MG +, Rif +.

GBA: HGB – 70 g/l, RBC – $2.7 \times 10^{12}/l$, WBC – $3.5 \times 10^9/l$, PLT – $590 \times 10^9/l$, EOS – 0 %, banded neutrophils (b/n) – 8 %, segmented neutrophils (s/n) – 62 %, LYM – 24 %, MONO – 6 %, ESR – 67 mm/hour.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – 7.21 $\mu\text{mol}/l$, thymol test – 5.7 U, ALT – 0.24, AST – 0.29, TP – 65.2 g/l, creatinine – 90.2 $\mu\text{mol}/l$, glucose – 5.1 mmol/l.

Spirography revealed: degree I respiratory insufficiency.

ECG data: voltage was sufficient, sinus rhythm, HR 116 beats/min., normal EHA position, incomplete right bundle branch block (incomplete RBBB), diffuse myocardial changes, QTcF = 391 msec.

According to the data obtained, the diagnosis was established: Rif TB (30.04.2020) infiltrative of the left upper lung lobe, Destruction +, MBT +, M +, MG +, Rif +. Category 4 (NDTB). HIV infection, IV clinical stage.

The patient was hospitalized to the Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 MNPE “ZRPCMDC” ZRC, where she was prescribed a course of AMBT according to the scheme for category 4. We obtained results of the liquid sputum culture showing resistance to isoniazid (H), rifampicin (R),

pyrazinamide (Z), ethambutol (E). The diagnosis Rif TB was changed to MDR-TB, C +, resistance 1 (HRZE). The TB treatment regimen was not adjusted based on the DST data, because the HRZE resistance detected had no effect on the AMBT regimen previously prescribed.

After 2 months of AMBT (06.2020), the patient was sputum culture positive despite the negative radiological dynamics.

Plain chest X-ray + CT of the left upper lung lobe 9.0 (Fig. 5A, 5B): in S1 + 2 of the left lung, the massive area of infiltration was connected with the infiltrated root of the lung; a destruction up to 2.5 cm was seen in the zone of infiltration; in the left lower lung lobe and in the right lung – numerous foci of dissemination; sinuses were free.

GBA: HGB – 67 g/l, RBC – $2.51 \times 10^{12}/l$, WBC – $3.5 \times 10^9/l$, PLT – $584 \times 10^9/l$, EOS – 0 %, banded neutrophils (b/n) – 7 %, segmented neutrophils (s/n) – 63 %, LYM – 24 %, MONO – 6 %, ESR – 65 mm/hour.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – 8.38 $\mu\text{mol}/l$, thymol test – 15.34 U, ALT – 0.26, AST – 0.38, TP – 67.6 g/l, creatinine – 102.3 $\mu\text{mol}/l$, glucose – 5.3 mmol/l.

Ultrasound of the hepatobiliary and urogenital system: enlargement and diffuse changes with focal liver fibrosis, diffuse changes in the renal parenchyma.

After 4 months of AMBT (08.2020), there was sputum culture-negative conversion, and the radiological dynamics was positive.

Plain chest X-ray + CT of the left upper lung lobe 9.0 (Fig. 6A, 6B): in the left upper lung lobe, the focal infiltration was partially resorbed, destruction was not defined; in the right lung, the foci of dissemination were partially resorbed.

The patient, on his own initiative, underwent chest CT in 08.2020 (Fig. 7): left-sided plural effusion of 106 × 28 mm and pleural miliary foci of 3–2 mm were defined. Multiple compacted foci from 2–3 mm to 10–13 mm in diameter were defined in C1/2, C3, C6 of the left lung. An infiltrate of 75 × 30 mm in size with lumens of deformed bronchi was seen in C3 of the left lung and paramediastinal lobe. Areas of “frosted glass” were not detected.

After 6 months of AMBT (10.2020), the patient was sputum culture negative, but the radiological dynamics became worse.

Plain chest X-ray + CT of the left upper lung lobe 9.0 (Fig. 8A, 8B): the increased in size infiltration area in the left upper lung lobe extending to the root of the lung was seen; bronchial lumens were traced against the background of infiltration, destruction was not defined; in the left lower lung lobe and in the right lung, numerous focal shadows of medium intensity were revealed against the background of a deformed lung pattern; the structure of the left root was reduced, the right root – without changes.

The patient was diagnosed with worsened asphyxia, so a control spirometry was performed: degree II respiratory insufficiency.

ECG data: voltage was sufficient, sinus rhythm, HR 87 beats/min., normal EHA position, incomplete RBBB, diffuse myocardial changes, QTcF = 412 msec.

GBA: HGB – 116 g/l, RBC – $3.6 \times 10^{12}/l$, WBC – $4.6 \times 10^9/l$, PLT – $260 \times 10^9/l$, EOS – 0 %, banded neutrophils (b/n) – 6 %, segmented neutrophils (s/n) – 62 %, LYM – 24 %, MONO – 8 %, ESR – 15 mm/hour.

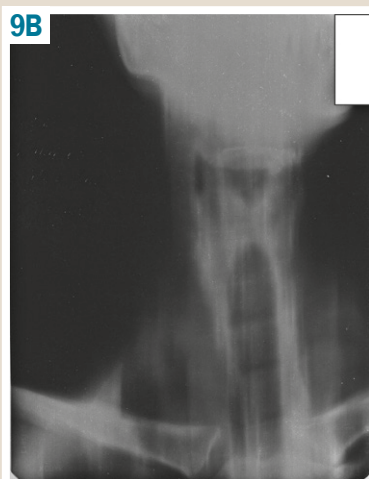
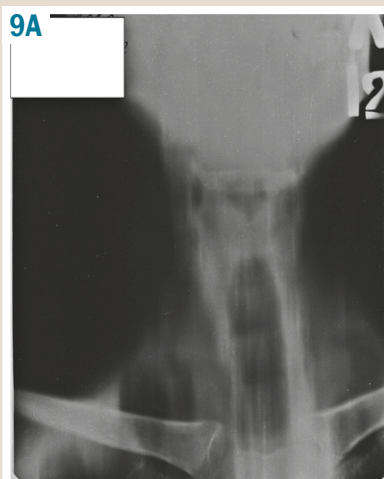
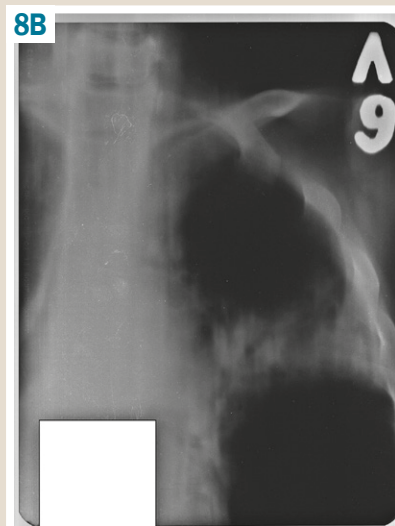
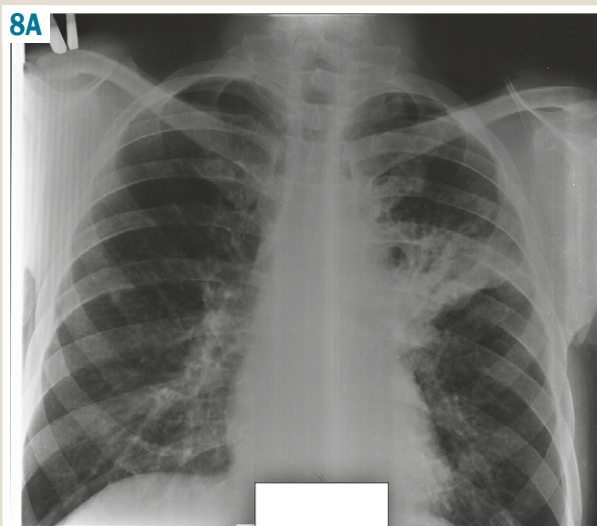


Fig. 8A. Plain chest X-ray from 10.2020.

Fig. 8B. Tomography of the left upper lung lobe 9.0 from 10.2020.

Fig. 9A. Laryngeal tomography 12.

Fig. 9B. Laryngeal tomography 12.5.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – 7.8 $\mu\text{mol/l}$, thymol test – 8.34 U, ALT – 0.16, AST – 0.24, TP – 60.6 g/l, creatinine – 89.9 $\mu\text{mol/l}$, glucose – 5.1 mmol/l. The patient was discharged from the hospital for outpatient treatment.

Clinical case 3. Patient K., 52 years old. From the anamnesis: HIV infection was first detected in 2015 during the treatment of NDTB. He refused ART. Anti-TB treatment was effective and the patient recovered.

In August 2020, the patient complained of throat irritation, hoarseness of voice, discomfort when swallowing, and foreign body sensation in his throat. The patient went to an otorhinolaryngologist, who prescribed him an examination.

Thus, the laryngeal tomography of 12.0–12.5 (Fig. 9A, 9B) showed asymmetry of the aryepiglottic fold on the right side due to an additional mass in it. Pyriform sinuses were not changed. Supraglottic and subglottic spaces – without changes. Conclusion: neoplasm of the right cranial – epiglottis fold.

Otorhinolaryngological conclusion: laryngeal neoplasms. Recommendations: laryngeal biopsy, CT/magnetic resonance tomography (MRI) of the neck, FBS, a consultation with an oncologist.

The patient categorically refused to be consulted by the oncologist.

On the tomography of the upper lung lobes 7.0–9.0 (Fig. 10), the following changes were found: merging infiltrations with destructions up to 1.0 cm in diameter in the upper lung lobes (more on the left) and in the left C6.

The patient was referred to MNPE “ZRPMDC” ZRC for further examination.

MBT were isolated from the sputum: M +, MG +, Rif +, C +, resistance 1 (HR).

GBA: HGB – 124 g/l, RBC – $3.89 \times 10^{12}/\text{l}$, WBC – $6.75 \times 10^9/\text{l}$, PLT – $590 \times 10^9/\text{l}$, EOS – 3 %, banded neutrophils (b/n) – 6 %, segmented neutrophils (s/n) – 64 %, LYM – 19 %, MONO – 8 %, ESR – 46 mm/hour.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – 9.42 $\mu\text{mol/l}$, thymol test – 11.6 U, ALT – 0.85, AST – 0.64, TP – 67.5 g/l, creatinine – 171 $\mu\text{mol/l}$, glucose – 5.38 mmol/l.

Spirography revealed no respiratory insufficiency.

ECG data: voltage was reduced, sinus rhythm, HR 75 beats/min, left EHA deviation, diffuse myocardial changes, QTcF = 383 msec. Blood test for CD4 lymphocytes – 146 cells.

An infectiologist consultation: HIV infection, IV clinical stage. Oropharyngeal candidiasis.

The diagnosis was established: MDR-TB (31.08.2020) infiltrative upper lobe of the left lung, Destruction +, MBT +, M +, MG +, Rif +, C +, Resistance 1 (HR).

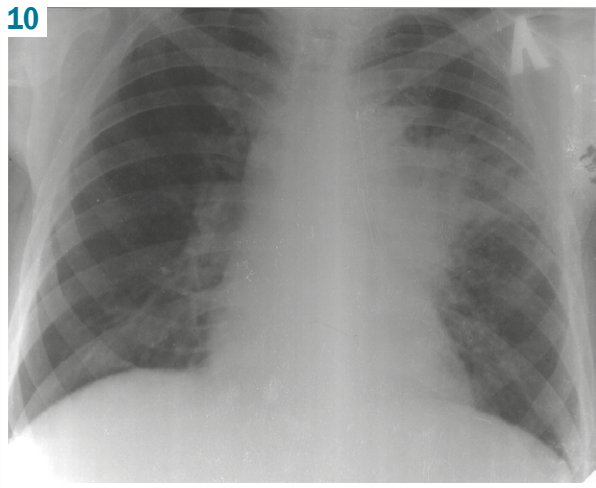


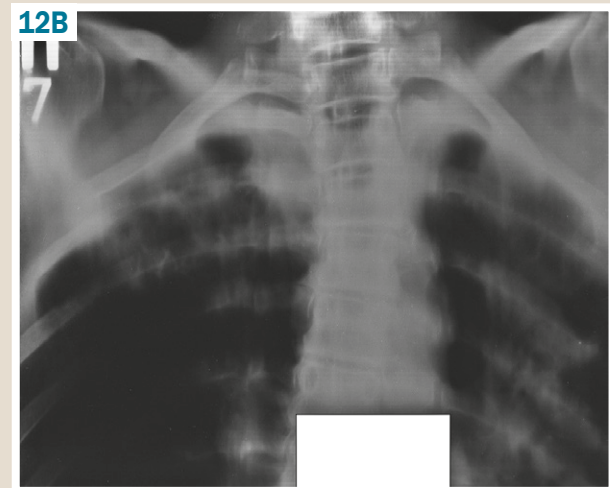
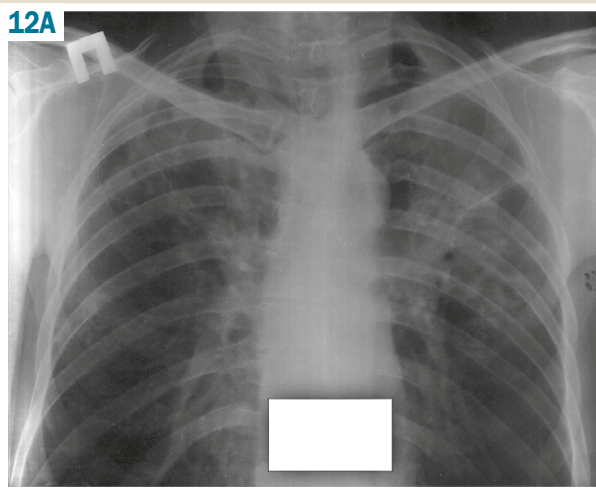
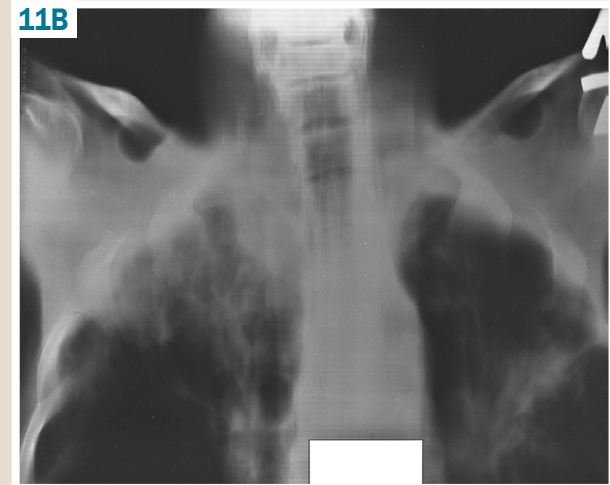
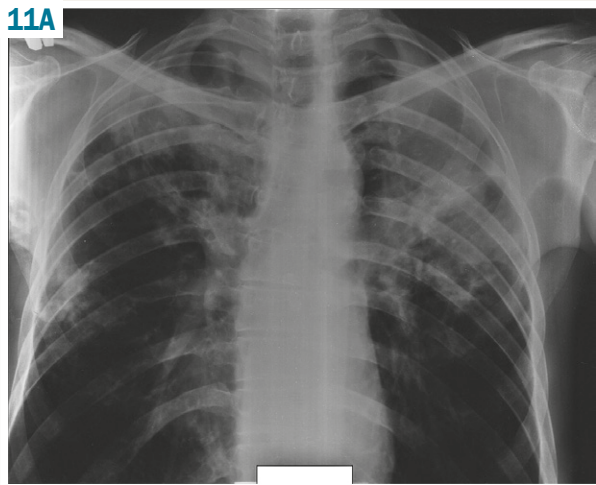
Fig. 10. Tomography of the upper lung lobes 7.0–9.0.

Fig. 11A. Plain chest X-ray from 10.2020.

Fig. 11B. Tomography of the upper lung lobes from 10.2020.

Fig. 12A. Plain chest X-ray from 01.2021.

Fig. 12B. Tomography of the upper lung lobes from 01.2021.



Category 4 (recurrent tuberculosis). HIV infection, IV clinical stage. Oropharyngeal candidiasis. Laryngeal neoplasms.

The patient was hospitalized to the Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 MNPE “ZRPCMDC” ZRC, where he was prescribed a course of AMBT, according to the scheme for category 4, ART and treatment of opportunistic infections (biseptol, fluconazole).

After 2 months of AMBT (11.2020), positive dynamics were determined, manifesting by sputum culture negativity (M – , C –) and partial resorption of infiltrative changes in the lungs. Plain chest X-ray + Tomography of the upper lung lobes 7.0 (Fig. 11A, 11B).

GBA: HGB – 148 g/l, RBC – $4.62 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.6 \times 10^9/l$, EOS – 1 %, banded neutrophils (b/n) – 6 %,

segmented neutrophils (s/n) – 55 %, LYM – 30 %, MONO – 8 %, ESR – 48 mm/hour.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – 10.2 $\mu\text{mol/l}$, thymol test – 11.2 U, ALT – 0.1, AST – 0.45, TP – 68.6 g/l, creatinine – 171 $\mu\text{mol/l}$, glucose – 5.2 mmol/l.

After 4 months of AMBT (01.2021), sputum culture was negative (M–, C–), and radiological dynamics was positive.

Plain chest X-ray + Tomography of the upper lung lobes 7.0 (Fig. 12A, 12B): fibro-bullous changes, polymorphic foci and infiltrates with destructions up to 1.0 cm in diameter were identified on the right upper lobe and C6 on the background of mixed fibrosis.

In the left upper lobe, pneumatosis was reduced, interlobar pleura was compacted at the level of the posterior third rib. In the middle pulmonary field, polyfibrosis, localized polymorphic foci and infiltrates with destructions from 0.5 cm to 2.0 cm in diameter were seen with a wide extension to the root. The root was deformed, fibrously modified, pulled up to the upper. Pulmonary heart.

GBA: HGB – 130 g/l, RBC – $4.0 \times 10^{12}/\text{l}$, WBC – $5.2 \times 10^9/\text{l}$, EOS – 4 %, banded neutrophils (b/n) – 5 %, segmented neutrophils – 59 %, LYM – 28 %, MONO – 4 %, ESR – 12 mm/hour.

Biochemical blood analysis: bilirubin total – 9.1 $\mu\text{mol/l}$, thymol test – 6.3 U, ALT – 0.26, AST – 0.31, TP – 68.6 g/l, creatinine – 119 $\mu\text{mol/l}$, glucose – 5.6 mmol/l.

In February 2021, the patient complained of fever up to 38, smell loss, shortness of breath and cough. The PCR result on COVID-19 was positive. Spirography revealed degree II respiratory insufficiency.

GBA: HGB – 148 g/l, RBC – $4.9 \times 10^{12}/\text{l}$, WBC – $5.2 \times 10^9/\text{l}$, PLT – $530 \times 10^9/\text{l}$, EOS – 1 %, banded neutrophils – 3 %, segmented neutrophils – 57 %, LYM – 31 %, MONO – 8 %, ESR – 34 mm/hour.

Along with such findings, sputum culture was positive: M (1+).

The additional COVID-19 treatment was prescribed for the patient.

In March 2021 (one month after the diagnosis of COVID-19), the patient was sputum culture negative (M–), and blood inflammatory changes were resolved being characteristic of COVID-19.

GBA: HGB – 145 g/l, RBC – $3.9 \times 10^{12}/\text{l}$, WBC – $5.3 \times 10^9/\text{l}$, PLT – $246 \times 10^9/\text{l}$, EOS – 3 %, banded neutrophils – 6 %, segmented neutrophils – 58 %, LYM – 29 %, MONO – 4 %, ESR – 15 mm/hour.

The patient was discharged from the hospital for outpatient treatment.

Discussion

In clinical case 1, in the HIV-infected patient, MDR-TB was detected after COVID-19 diagnosis. The patient was HIV-positive for a year and received ART since HIV infection was diagnosed. All the time, the patient was determined with severe immunosuppression (<200 CD4-lymphocyte cells). She had no previous history of TB. TB was detected after 2 months following COVID-19, which was effectively treated. The course of COVID-19 was not difficult and without X-ray changes. But after the COVID-19, subfebrile temperature persisted, which became the reason for the X-ray examination, where characteristics of TB changes

were found. This clinical case has shown that after mild and treated COVID-19, even on the background of severe immunosuppression, but with timely prescribed AMBT and ART, the MDR-TB course in patient was favorable with positive dynamics.

In clinical case 2, in the HIV-infected patient, MDR-TB was detected concomitantly with COVID-19. The patient was HIV-infected for 15 years and received ART for 10 years since diagnosis of HIV infection. He had no past history of TB. During 4 months of AMBT, the patient had severe hematological changes characteristic of COVID-19, which indicated a significant effect of active COVID-19 process on the background of severe immunosuppression caused by HIV infection (100 CD4 lymphocyte cells). These changes might have inhibited the rapid achievement of positive results in the treatment of MDR-TB. At the same time, after 6 months, respiratory insufficiency worsened in the patient. The clinical case has indicated that the patient received all 3 therapies for MDR-TB, HIV and COVID-19 in full and on time. In contrast to clinical case 1, the patient was diagnosed with a more severe process that required a longer period of treatment, although it was effective.

In clinical case 3, the HIV-infected patient with COVID-19 was diagnosed after 5 months of MDR-TB treatment. The patient suffered from HIV infection for 5 years, did not receive ART (refusal). The patient also had severe immunosuppression caused by HIV infection (146 CD4 lymphocyte cells). He started ART only during the treatment of MDR-TB, so 5 years after the diagnosis of HIV infection. The patient had the past history of TB (5 years ago). MDR-TB was detected during examination as a result of laryngeal neoplasm diagnosis. After 2 months of AMBT, the positive dynamics was determined manifesting by sputum culture negativity (M–, C–) and partial resorption of infiltrative changes in the lungs. But after 5 months of AMBT, the patient was diagnosed with COVID-19 with severe clinical symptoms, increasing intoxication and bronchopulmonary syndromes. Alongside this, sputum culture was positive. But after prescription of appropriate COVID-19 treatment against the background of AMBT and ART, positive dynamics and culture negativity were determined.

All 3 patients completed AMBT of MDR-TB with result – recovery.

As we can see, COVID-19 occurred independently of the MDR-TB occurrence (before, during or after the diagnosis of active TB) in HIV-infected patients, confirming the data of D. Visca et al. [11] and disproving the data of Y. Gao et al. [5]. In the HIV-infected patient with recurrent TB (clinical case 3), COVID-19 synergism with MDR-TB contributed to the more severe course and more severe clinical evolution, which complemented the data of J. L. Tamuzi et al. [10] and R. Crisan-Dabija et al. [12].

Conclusions

Regardless of the HIV infection duration with underlying severe immunosuppression (<200 CD4 lymphocyte cells) and the time to COVID-19 diagnosis (before, during or after the diagnosis of MDR-TB) on the background of timely therapy of MDR-TB, HIV and COVID-19, positive results can be achieved while saving the lives of patients.

Prospects for further research. Further study of interesting and relevant clinical cases of MDR-TB course in combination with other diseases in order to determine the prognosis for patients' life and management tactics.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 28.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 06.05.2022

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Myronchuk Yu. V., MD, Assistant of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4608-2991](https://orcid.org/0000-0002-4608-2991)

Shalmin O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1727-0408](https://orcid.org/0000-0002-1727-0408)

Fedorets A. V., MD, Assistant of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0994-5265](https://orcid.org/0000-0003-0994-5265)

Svitlytska O. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4987-8458](https://orcid.org/0000-0003-4987-8458)

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіотерії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мирончук Ю. В., асистент каф. фізіотерії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шальмін О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіотерії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федорець А. В., асистент каф. фізіотерії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Світлицька О. А., канд. мед. наук, асистент каф. фізіотерії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Hryshchuk, L. A., Gzhesik, K., Wolf, S. B., Alexo, O. M., & Sanukyevych, T. H. (2021). Epidemiology of tuberculosis during the COVID-19 pandemic. *Infektsiini khvoroby*, (1), 4-12. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.1.11946>
- [2] Todoriko L. D., Ostrovskiy M. M., Semianiv, I. O., & Shevchenko, O. S. (2020). Osoblyvosti perebihu tuberkulozu v umovakh pandemii COVID-19 [Features of tuberculosis in a COVID-19 pandemic]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, (4), 52-63. [in Ukrainian]. <http://doi.org/10.30978/TB2020-4-52>
- [3] Tadolini, M., Codecasa, L. R., Garcia-García, J. M., Blanc, F. X., Borisov, S., Alfenaar, J. W., Andréjak, C., Bachez, P., Bart, P. A., Belilovski, E., Cardoso-Landivar, J., Centis, R., D'Ambrosio, L., Luiza De Souza-Galvão, M., Dominguez-Castellano, A., Doumane, S., Fréchet Jachym, M., Froissart, A., Giacomet, V., Goletti, D., ... Migliori, G. B. (2020). Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *The European respiratory journal*, 56(1), 2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
- [4] Togun, T., Kampmann, B., Stoker, N. G., & Lipman, M. (2020). Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 19(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1>

- [5] Gao, Y., Liu, M., Chen, Y., Shi, S., Geng, J., & Tian, J. (2021). Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 93(1), 194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
- [6] Koupaei, M., Naimi, A., Moafi, N., Mohammadi, P., Tabatabaei, F. S., Ghazizadeh, S., Heidary, M., & Khoshnood, S. (2021). Clinical Characteristics, Diagnosis, Treatment, and Mortality Rate of TB/COVID-19 Coinfected Patients: A Systematic Review. *Frontiers in medicine*, 8, 740593. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.740593>
- [7] Gül, Ş., Akalın Karaca, E. S., Özgün Niksarlıoğlu, E. Y., Çınarka, H., & Uysal, M. A. (2022). Coexistence of tuberculosis and COVID-19 pneumonia: A presentation of 16 patients from Turkey with their clinical features. *Tüberküloz ve COVID-19 pnömonisi birlikteliği: Türkiye'den 16 hastanın klinik özellikleri ile sunumu. Tuberkuloz ve toraks*, 70(1), 8-14. <https://doi.org/10.5578/tt.20229902>
- [8] Pathak, L., Gayan, S., Pal, B., Talukdar, J., Bhuyan, S., Sandhya, S., Yeager, H., Baishya, D., & Das, B. (2021). Coronavirus Activates an Altruistic Stem Cell-Mediated Defense Mechanism that Reactivates Dormant Tuberculosis: Implications in Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *The American journal of pathology*, 191(7), 1255-1268. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.03.011>
- [9] Song, W. M., Zhao, J. Y., Zhang, Q. Y., Liu, S. Q., Zhu, X. H., An, Q. Q., Xu, T. T., Li, S. J., Liu, J. Y., Tao, N. N., Liu, Y., Li, Y. F., & Li, H. C. (2021). COVID-19 and Tuberculosis Coinfection: An Overview of Case Reports/Case Series and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 657006. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657006>
- [10] Tamuzi, J. L., Ayele, B. T., Shumba, C. S., Adetokunboh, O. O., Uwimana-Nicol, J., Haile, Z. T., Inugu, J., & Nyasulu, P. S. (2020). Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC infectious diseases*, 20(1), 744. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>
- [11] Visca, D., Ong, C., Tiberi, S., Centis, R., D'Ambrosio, L., Chen, B., Mueller, J., Mueller, P., Duarte, R., Dalcolmo, M., Sotgiu, G., Migliori, G. B., & Goletti, D. (2021). Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*, 27(2), 151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
- [12] Crisan-Dabija, R., Grigorescu, C., Pavel, C. A., Artene, B., Popa, I. V., Cernomaz, A., & Burlacu, A. (2020). Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes. *Canadian respiratory journal*, 2020, 1401053. <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>

Гострий гіперліпідемічний панкреатит у дитячому віці: особливості перебігу та опис клінічного випадку

І. С. Лембрик  *1,A,E,F, О. О. Цицюра  1,B,C,D, О. В. Жияк  1,B,C, О. В. Дутчук  1,B,C,
П. З. Буйак  1,C,D, Г. М. Дутчак  1,C,D, І. Й. Красівський  2,B,C,D

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, ²КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна

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

За результатами аналізу фахової літератури та опису клінічного випадку наведено відомості щодо частоти, особливостей клініки, діагностики та лікування гострого гіперліпідемічного панкреатиту в дітей.

Мета роботи – встановити частоту, особливості перебігу гострого гіперліпідемічного панкреатиту в дитячому віці на підставі порівняльного аналізу відомостей наукової літератури та опису випадку гострого гіперліпідемічного панкреатиту.

Матеріали та методи. Здійснили аналіз відомостей фахової літератури, що представлена в пошукових системах PubMed і Google Scholar, за останні 10 років. У процесі дослідження оцінили особливості клінічного перебігу гострого гіперліпідемічного панкреатиту в пацієнта О. С., 2007 р. н., протеїно- та ліпідограму, зміни на УЗД органів черевної порожнини, характерні для цього синдрому. Пацієнтові запропонували та здійснили лапароскопічне дренування сальникової сумки, черевної порожнини, а також призначили медикаментозне лікування.

Результати. Діагностику захворювання здійснили, ґрунтуючись на результатах вивчення анамнестичних, клінічних, лабораторних та ультразвукових ознак. У ліпідогамі дитини визначили підвищення рівня холестерину та тригліцеридів, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності. На УЗД органів черевної порожнини виявили зміни з боку підшлункової залози: вона значно потовщена, структура неоднорідна, ехогенність паренхіми істотно підвищена внаслідок набряку, є незначна кількість випоту. Рекомендовано і виконано лапароскопічне дренування сальникової сумки та черевної порожнини. Запорукою вдалого лікування стало багаторазове тривале застосування дезінтоксикаційної та гіполіпідемічної терапії в комбінації з корекцією харчування (обмеження жирів).

Висновки. Гострий гіперліпідемічний панкреатит – одна з найменш вивчених і рідкісних патологій у дітей. Це зумовлює необхідність пошуку та впровадження в клінічну практику алгоритмів діагностики, лікування цієї патології для своєчасної корекції та запобігання ускладненням.

Ключові слова:

діти, клініка, гіперліпідемія, панкреатит.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 483-488

*E-mail: irunka80@ukr.net
ukr.net

Hyperlipidemic pancreatitis in children: characteristics of the course and a clinical case presentation

I. S. Lembryk, O. O. Tsytsiura, O. V. Zhyliak, O. V. Dutchuk, P. Z. Buiak, H. M. Dutchak, I. Y. Krasivskyi

The article presents data on the prevalence, clinical, diagnostic and treatment characteristics of acute hyperlipidemic pancreatitis in children, based on a literature review and a clinical case presentation.

The aim of this work is to define the nature of hyperlipidemic pancreatitis in children based on the literature review, and the clinical case presentation.

Material and methods. The analysis of the literature data of the last 10 years through the Google Scholar and PubMed databases was performed. The clinical course, blood tests assessing protein and lipid indicators, abdominal ultrasound findings typical for acute hyperlipidemic pancreatitis were examined in a patient O. S., born in 2007.

Results. The disease was diagnosis based on the study of anamnestic, clinical, laboratory and ultrasound findings. Lipid profile test revealed an increase in the level of cholesterol and triglycerides, and a decrease in the level of high-density lipoproteins. Abdominal ultrasound showed changes in the pancreatic tissues: the pancreas was significantly enlarged with a heterogeneous structure of the parenchyma, the echogenicity was significantly increased due to edema, and there was a small amount of effusion. Laparoscopic drainage of the omentum and abdominal cavity was recommended and performed. The key to the successful treatment was repeated long-term use of detoxification and hypolipidemic therapy in combination with dietary corrections (a low-fat diet).

Conclusions. As of today, acute hyperlipidemic pancreatitis continues to be one of the least studied and rare pathologies among the pediatric population. This necessitates the search for and implementation of both diagnostic and treatment algorithms into clinical practice to timely correct and prevent complications.

Key words:

children, clinics, hyperlipidemias, pancreatitis.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 483-488

Як відомо, гіперліпідемія тісно пов'язана з розвитком гострого панкреатиту, незважаючи на суперечливі дані щодо поширеності недуги в дитячій популяції [2,11,14].

За даними фахівців, щороку реєструють від 2 до 13 нових випадків патології підшлункової залози на 100 000

дитячого населення [2,4,5,17]. Окремі дослідники стверджують, що гіперліпідемія – одна з трьох провідних причин розвитку гострого панкреатиту після вживання алкоголю та холелітазу, її виявляють у 7,0–38,0 % випадків [2,7,14,17,18].

Останні відомості щодо частоти, поширеності й особливостей перебігу гострого панкреатиту на тлі гіперліпідемії в практиці педіатра та дитячого хірурга суперечливі, потребують продовження вивчення [1,3,7,11,13].

Відомо, що до основних причин розвитку гострого гіперліпідемічного панкреатиту в дитячому віці належать системні захворювання сполучної тканини, як-от системний червоний вовчак, системні васкуліти (Шенляйна–Геноха та Кавасакі), хвороба Крона, а також гіперліпопротеїнемія, гіпертригліцеридемія (рідкісні випадки); вплив різних ліків і токсинів, як-от тіазидних діуретиків, H_2 гістаміноблокаторів, естрогенів та антибіотиків (доксациклін); інфекційні чинники; аномалії розвитку підшлункової залози; травма черевної порожнини; генетичний дефект ліпопротеїноліпази [7,10,13,14].

Відносно рідко гострий гіперліпідемічний панкреатит виникає на ґрунті спадково зумовлених первинних гіперліпідемій IV та V типів (за Фредериксоном, 1970) [5,6,8,11]. В основі першого із названих типів гіперліпідемій – гіпертригліцеридемія та підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Цей тип вважають найпоширенішим, його виявляють у 45 % випадків. Другий із названих типів – V (виражена гіпертригліцеридемія), що характеризується підвищенням концентрації хіломікронів і ЛПНЩ. Його наслідком може бути тяжкий перебіг гострого панкреатиту, можливий навіть розвиток панкреонекрозу [2,4,16].

До патофізіологічних механізмів гострого гіперліпідемічного панкреатиту (ГЛП), що збігаються з такими в дорослих, належать гідроліз тригліцеридів та/або хіломікронів під впливом панкреатичних ліпаз із надлишковим утворенням вільних жирних кислот; вторинні запальні зміни з боку панкреатичної тканини й ураження мікроциркуляторного русла [1,5,8,13]. Це спричиняє токсичний вплив вільних кисневих радикалів на панкреатичні ацинарні клітини та капіляри. В результаті цього на основі капіляритів можуть виникати тромбоз, ішемія, ацидоз та інфаркт панкреатичної тканини [5,6,8,16,17].

Зазначимо, що асоційований із гіперліпідемією панкреатит характеризується варіабельністю клінічних проявів і частішим розвитком множинних ускладнень – від абсцесів і псевдокист до синдрому системної запальної відповіді. Зазвичай такий панкреатит спричиняє тяжкий рецидивний, хронічний перебіг [4,6,8,16,17].

Згідно з міжнародними рекомендаціями, діагноз гострого гіперліпідемічного панкреатиту визначають на підставі таких критеріїв: гострий оперізувальний біль у лівому підбер'ї з іррадіацією в ділянку спини; відносно стале підвищення рівня сироваткової ліпази та амілази втричі порівняно з нормою; характерні зміни з боку підшлункової залози на сонограмі чи комп'ютерній томограмі [2,4,11,17]. 3-поміж ехографічних симптомів гострого панкреатиту зазвичай виявляють збільшення розмірів жовчного міхура без супутніх ознак холелітазу, ознаки набряку та гетерогенності паренхіми підшлункової залози без дилатації вірсунгової протоки, помірне накопичення рідини в Дугласовому просторі [4,11,17]. Панкреатит на тлі гіперліпідемії характеризується, як правило, підвищенням рівня тригліцеридів понад 1000 ммоль/л, появою хіломікронів у сироватці крові на ранній стадії патології [2,4,6,11,13,15].

За необхідності уточнення діагнозу гострого чи рецидиву хронічного гіперліпідемічного панкреатиту слід здійснювати постійний моніторинг рівня амілази (ліпази) сироватки крові та сироваткових рівнів тригліцеридів. Концентрація останніх у крові швидко знижується, особливо на тлі зменшення інтенсивності болювого нападу [11].

Мета роботи

Встановити частоту, особливості перебігу гострого гіперліпідемічного панкреатиту в дитячому віці на підставі порівняльного аналізу відомостей наукової літератури та опису випадку гострого гіперліпідемічного панкреатиту.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили аналіз відомостей фахової літератури, що представлена в пошукових системах PubMed та Google Scholar, за останні 10 років.

У процесі дослідження оцінили особливості клінічного перебігу гострого гіперліпідемічного панкреатиту в пацієнта О. С., 2007 р. н., протеїно- та ліпідограму, зміни на УЗД органів черевної порожнини, характерні для цього синдрому. Пацієнтові запропонували та здійснили лапароскопічне дренування сальникової сумки, черевної порожнини, а також призначили медикаментозне лікування.

Результати

Аналізуючи відомості наукової літератури за останні 10 років, що представлена в Google Scholar і PubMed, використовували пошукові слова *hyperlipidemic pancreatitis, children*. Виявили 2250 робочих посилань за цією темою. Встановили певну кореляцію між систематизованими науковими даними з цього питання та клінічною симптоматикою, що спостерігали у нашому клінічному випадку.

Втім, наявних нині відомостей все ще недостатньо, аби зробити навіть попередні висновки щодо перебігу гострого панкреатиту в дитячому віці, оскільки випадки цього захворювання у практиці дитячого хірурга та гастроентеролога є поодинокими [6–10,13,14].

Клінічний випадок

Хворий О. С., 2007 р. н. надійшов у хірургічне відділення КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня Івано-Франківської обласної ради» 11.09.2018 р. через 9 годин від початку захворювання зі скаргами на біль у животі оперізувального характеру, нудоту, багаторазове блювання, підвищення температури до 38 °С, виражену загальну слабкість.

Діагноз сімейної гіперліпідемії V типу (за Фредериксоном) дитині виставлено в 2011 р. в НДСЛ «Охматдит». З анамнезу хвороби відомо, що в 2016 р. хлопчик прооперований із приводу гострого апендициту. Під час госпіталізації в пацієнта пропустили наявність гострої кишкової непрохідності, але згодом встановлено діагноз гострого гіперліпідемічного панкреатиту.

Здійснили лабораторне й інструментальне обстеження (табл. 1–3).

Коагулограма: ПЧ – 14,7 с; ПІ – 74,8 %; МНВ – 1,28; фібриноген – 5,32.

Таблиця 1. Загальний аналіз крові

Дата	Нв, г/л	Ер, 10 ¹²	КП	Лейк., 10 ⁹	Е, %	П, %	С, %	Лімф., %	М, %	ШОЕ, мм/г
11.09.2018 р.	162	4,8	0,9	10,7	0	21	51	23	4	3
18.09.2018 р.	93	3,1	0,9	6,5	0	19	49	20	7	8

Таблиця 2. Біохімічний аналіз крові

Дата	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л	АсТ, од./л	АлТ, од./л	Амілаза, од./л	ЛДГ, од./л	ЛФ, од./л	Заг. білірубін, ммоль/л	Прямий білірубін, ммоль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
11.09.2018 р.	3,5	95,0	26	14	266	460	91			6,7
16.09.2018 р.	3,5	46,0	33	26				12,64	2,08	4,8
25.09.2018 р.	7,0	64,2	18	25	180	390		12,64	2,32	

Таблиця 3. Протеїно- та ліпидограма

Дата	Заг. білок, г/л	Альбумін, %	Альфа-1-глобулін, %	Альфа-2-глобулін, %	Гамма-глобулін, %	Бета-глобулін, %	Холестерин, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л
11.09.2018 р.	66,4	52	3,1	6,8	19,7	18,4	5,59	6,12	0,23

Загальний аналіз сечі від 18.09.2018 р. – зміни не виявлені. Аналіз калу: я/г не виявлено.

За даними УЗД органів черевної порожнини від 12.09.2018 р., підшлункова залоза візуалізується по всій довжині, значно потовщена, структура неоднорідна з ехо(+) включеннями; голівка – 32 мм (норма – 12–21 мм), тіло – 31 мм (норма – 7–14 мм), хвіст – 29 мм (норма – 11–25 мм); ехогенність паренхіми істотно підвищена внаслідок набряку, є незначна кількість випоту. Нирки: дрібні ехо(+) включення в обох нирках. Петлі кишечника суттєво розширені, з гетерогенним вмістом та різко ослабленою перистальтикою, стінки потовщені; визначили інфільтрацію сальника. Між петлями кишечника, по фланках, візуалізується помірна кількість вільної рідини. Мезентеріальні лімфовузли розміром 9–11–13 мм. У малому тазі виявили значну кількість вільної рідини; діагностували виражений метеоризм кишечника.

Рентгенографія органів черевної порожнини від 12.09.2018 р. (ЕЕД – 1,8 мЗв): прохідність шлунково-кишкового тракту збережена на всій довжині.

Рекомендовано виконати лапароскопічне дренування сальникової сумки та черевної порожнини.

12.09.2018 р. о 15:00 здійснили оперативне втручання згідно з протоколом № 502 від 28.12.2002 р. (протокол операції № 84) – лапароскопічне дренування сальникової сумки та черевної порожнини, з якої в великій кількості виділялася густа рідина жовто-білого кольору. Стан хлопця після оперативного лікування – з позитивною динамікою.

В умовах хірургічного відділення пацієнта консультував гастроентеролог, встановлено діагноз гострого панкреатиту (деструктивна форма) як ускладнення спадкової тригліцеридемії V типу.

Призначили медикаментозне лікування: інфузійну дезінтоксикаційну терапію, ексіпін, трентал, сандостатин, нексіум, прозерин, платифілін, контрикал, фосфалюгель, но-шпу, лазикс, інфулган.

Пацієнт виписаний додому 26.09.2018 р. у задовільному стані.

Рекомендовано продовжити лікування, призначене гастроентерологом (дієта № 5 із виключення гострих страв); нексіум 20 мг двічі на день (або омепразол 20 мг

двічі на день за 20 хв до їди) – 1 місяць; фосфалюгель 1 пакет тричі на день перед їдою – 10 днів. Терапія основного захворювання (спадкової тригліцеридемії): трайкор – 145 мг/добу, нікотинова кислота – 1/2 таблетки тричі на день, урсофальк – 250 мг на ніч, есенціале – 1 капсула тричі на день. У динаміці на амбулаторному етапі визначення амілази крові та холестерину кожні 7 днів, спостереження педіатра, гастроентеролога, генетика за місцем проживання.

Обговорення

Гострий і, зокрема, гіперліпідемічний панкреатит – діагностична рідкість у педіатричній практиці, незважаючи на загальну кількість випадків патології підшлункової залози в дітей і підлітків, що має тенденцію до збільшення [12,14,15]. Про це свідчать і відомості фахової літератури [2,4,12,13,16,17]. Якщо патогенез і клінічні прояви гострого панкреатиту в дитячому та дорослому віці здебільшого схожі, то етіологія істотно відрізняється [2,4,6,8,14]. Так, серед причин визначають системні захворювання сполучної тканини та васкуліти (системний червоний вовчак, пурпура Шенляйна–Геноха, хвороба Кавасаки), запальні ураження кишківника (хвороба Крона), приймання ліків і хронічну інтоксикацію, інфекції, травми, обструктивні захворювання біліарного тракту, спадкові чинники [7,10,12,15]. Гіпертригліцеридемія та хіломікронемія стають причиною розвитку панкреатиту в 1–13 % випадків [3,4,13,15].

Описано поодинокі випадки гострого панкреатиту в підлітків із діабетичним кетоацидозом [9]. Автори виявили зв'язок між цим ускладненням цукрового діабету та підвищенням рівня амілази/ліпази сироватки крові у щонайменше 40 % пацієнтів із гіпертригліцеридемією (>200 мг/л), у 38 % обстежених із гіперамілаземією та 19 % підлітків із гіперліпаземією. Встановили, що лише в однієї дитини з діабетичним кетоацидозом виник гострий панкреатит, а рівень панкреатичних ферментів у сироватці крові залишався високим упродовж 12–24 годин від початку лікування діабетичного кетоацидозу. Автори не вважають більш загрозовим перебіг захворювання в дітей із кетоацидозом на тлі гіпертригліцеридемії, але

наголошують на необхідності її виявлення. Насамперед, на їхню думку, слід визначати рівні панкреатичних ферментів, що вірогідно частіше підвищуються у таких хворих, зокрема йдеться про рівень амілази та ліпази сироватки крові [9].

Одне з останніх досліджень присвячене перебігу гострого панкреатиту дитячому віці; його здійснили у 2021 році на заході КНР на базі одного з наукових центрів. Автори обстежили 130 дітей із встановленим діагнозом гострий панкреатит і виявили, що до провідних чинників ризику розвитку захворювання належать патологія біліарної системи (31,5 %) та ідіопатичні фактори (28,5 %). Встановили, що тяжкість стану дітей істотно менша за таку в дорослих пацієнтів ($p = 0,018$), як і кількість випадків панкреонекрозу ($p = 0,041$), синдрому системної запальної відповіді ($p = 0,021$), гострого накопичення рідини в перипанкреатичному просторі ($p = 0,014$) тощо. Одновимірний і багатовимірний регресійний аналіз Кокса показав: жіноча стать ($p = 0,020$; OR 3,821; 95 % CI 1,231–11,861), гіпертригліцеридемія ($p = 0,045$; OR 3,111; 95 % CI 1,024–9,447), панкреонекроз ($p = 0,023$; OR 5,768; 95 % CI 1,278–26,034) – незалежні чинники розвитку гострого панкреатиту. Це почасти не збігається з результатами нашого дослідження: чоловіча стать, сприятливіший перебіг хвороби, наявність спадкової гіпертригліцеридемії в анамнезі. Дослідники трактують останню як незалежний фактор ризику рецидивного перебігу захворювання ($p = 0,035$) [9].

Щодо гіперліпідемічного панкреатиту, то за рівнем поширеності в США йому належить третє місце після алкогольного та біліарного. Генетичні фактори детермінують його прояви у 60 % випадків [5,7,11].

Усі випадки гострого панкреатиту, незалежно від етіології та походження, пов'язують з істотною інвалідизацією та високою смертністю [5,16,17]. Так, показники летальності в юному віці, за різними даними, можуть сягати 20 % випадків [16,17]. Тому педіатр або сімейний лікар мають бути особливо уважними щодо будь-яких проявів гострого болю в животі, аби вчасно надати допомогу, або в екстремному порядку направити в стаціонар для дообстеження та лікування.

Ми проаналізували клінічний випадок, спираючись на відомості, що наведені в останніх наукових публікаціях. Зауважимо, що майже всі дослідники сходяться на думці про генетично детерміновану природу захворювання, а особливості клінічного перебігу зводять до неспецифічних, однак помітних симптомів, як-от абдомінальний біль оперізувального характеру та симптоми хронічної неспецифічної інтоксикації [2,6,8].

Наші дані збігаються з результатами останніх наукових досліджень [4,7,10,15]. Так, у наведеному клінічному випадку гострий гіперліпідемічний панкреатит у пацієнта виник на тлі гіпертригліцеридемії V типу (за Фредериксоном, 1970), діагноз підтверджений у 2011 році в НДСЛ «Охматдит» (м. Київ). Пацієнт мав скарги на біль у животі оперізувального характеру, багаторазове блювання, субфебрильну температуру тіла, загальну слабкість.

З-поміж провідних чинників ризику розвитку гострого панкреатиту в дитячому віці зазвичай визначають наявність холелітіазу або біліарного сладжу (3,0–30,0 %), приймання певних медикаментів (вальпроєва кислота,

аспарагіназа, месаламін, кортикостероїди, у 25,0 % випадків), аномалії розвитку підшлункової залози за типом *pancreas divisum* (20 %), генетичні чинники (мутації в генах катіонного трисиногена (PRSS1), гена, відповідального за розвиток муковісцидозу (CFTR), серинового інгібітора протеаз Kazal типу I (SPINK1), хімотрипсину C, 10,0 % випадків) [4,5,13,15]. Відносно рідко як фактори ризику розвитку гострого панкреатиту в дитячому віці визначають закрити травму живота, інфекційні, метаболічні чинники, системні захворювання сполучної тканини та інші аутоімунні патології [13,15]. В анамнезі нашого пацієнта є лише вказівка на оперативне втручання з приводу гострого апендициту, а також припущення про гостру кишкову непрохідність, але ці дані не є репрезентативними та не збігаються з відомостями фахової літератури.

За даними наукових досліджень останніх років, негативну динаміку клінічної симптоматики визначають внаслідок розвитку поліорганної недостатності, синдрому системної запальної відповіді та появи перипанкреатичного некрозу [1–5,11,12,15]. Агресивний перебіг захворювання спричиняє виникнення ускладнень і фіброзу тканин підшлункової залози [16]. Щодо нашого клінічного випадку, то йдеться про відносно сприятливий перебіг захворювання після оперативного втручання, і це певною мірою суперечить наведеним даним.

Лікування гострого гіперліпідемічного панкреатиту передбачає обмеження жирів у раціоні, призначення гіполіпідемічних препаратів, інфузійну терапію з застосуванням дезінтоксикаційних препаратів і плазми [2,3,7,12]. Хірургічне лікування передбачає в деяких випадках ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію зі сфінктеротомією та балонною дилатацією холедоха або лапаротомію з наступним перкутанним дренажем сальникової сумки та некросектомією [2,3,5,11,16].

Оперативне втручання, яке здійснили в наведеному клінічному випадку, та призначення дезінтоксикаційної та гіполіпідемічної терапії в комбінації з корекцією харчування (обмеження жирів) відповідають чинним вимогам до менеджменту гіперліпідемічного панкреатиту. На нашу думку, це дасть змогу запобігти виникненню ускладнень і мінімізувати травматичний вплив на органи черевної порожнини у хворого з гострим гіперліпідемічним панкреатитом.

Зазначимо, що досі відсутні чіткі діагностичні критерії гострого панкреатиту в дитячому віці, які дали б змогу розпізнати ураження підшлункової залози на ранніх стадіях [1,4,5,7,11,16]. Немає валідних лабораторно-інструментальних маркерів тяжкості ураження, оскільки наявні тести для визначення екзо- та ендокринної функцій підшлункової залози складні у виконанні, не завжди точні та потребують комплексного оцінювання всіх параметрів [4,6,7,12,14–16]. З-поміж усіх показників діагностичне значення має рівень ліпази сироватки крові, що залишається підвищеним навіть за умови поступового зниження рівня панкреатичної амілази (99 % специфічності) [5,10]. Наш кейс засвідчив неоднозначність, недостатню доступність і низьку специфічність лабораторних критеріїв гострого гіперліпідемічного панкреатиту, оскільки, на нашу думку, тільки визначення амілази сироватки крові не є патогномонічною ознакою захворювання.

Втім, ширше впровадження у практику сучасних методів візуалізації, як-от комп'ютерної томографії, ендоскопічної ультрасонографії, дає змогу не лише розпізнати тип, характер, об'єм патологічного ураження підшлункової залози, але й визначити обсяг хірургічного втручання. Це сприяє полегшенню стану хворого, робить зрозумілішим прогноз захворювання, особливо якщо йдеться про залучення у патологічний процес сфінктера Одді [2,3]. На жаль, такі методики дослідження, як ендоскопічна ультрасонографія не завжди доступні в клініці, а наведені у нашому спостереженні результати сонографічного обстеження органів черевної порожнини все ж недостатньо специфічні та потребують комплексного підходу до оцінювання результатів.

Висновки

Гострий гіперліпідемічний панкреатит – одна з найменш вивчених і рідкісних патологій у дітей. Це зумовлює необхідність пошуку та впровадження в клінічну практику алгоритмів діагностики, лікування цієї патології для своєчасної корекції та запобігання ускладненням.

Перспективи подальших досліджень полягають у удосконаленні діагностики та лікування гострого панкреатиту у дітей, беручи до уваги оптимізовані міжнародні консенсуси та гайдлайни.

Конфлікт інтересів: відсутній

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

Надійшла до редакції / Received: 13.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2022

Відомості про авторів:

Лембрик І. С., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0001-7584-7407](https://orcid.org/0000-0001-7584-7407)

Цицюра О. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0002-3726-6465](https://orcid.org/0000-0002-3726-6465)

Жиляк О. В., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0003-0152-6277](https://orcid.org/0000-0003-0152-6277)

Дутчук О. В., асистент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0003-1160-4099](https://orcid.org/0000-0003-1160-4099)

Буяк П. З., асистент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0002-2584-351X](https://orcid.org/0000-0002-2584-351X)

Дутчак Г. М., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0002-5514-498X](https://orcid.org/0000-0002-5514-498X)

Красівський Й. Й., лікар-хірург дитячий, КНП «Івано-Франківська обласна дитяча лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна. ORCID ID: [0000-0002-6596-4965](https://orcid.org/0000-0002-6596-4965)

Information about authors:

Lembryk I. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine. Tsitsiura O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine. Zhyliak O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine. Dutchuk O. V., MD, Assistant of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Buiak P. Z., MD, Assistant of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Dutchak H. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Krasivskiy I. Y., MD, pediatric surgeon, Ivano-Frankivsk Regional Children's Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council, Ukraine.

Список літератури

- [1] Zavgorodnya N. Yu., Luk'yanenko O. Yu. Клініко-лабораторні особливості стеатозу підшлункової залози у дітей з надлишковою вагою та ожирінням. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51, № 1. С. 22-27. <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.51.1.2017.97868>
- [2] Abu-El-Haija M., Lin T. K., Nathan J. D. Management of acute pancreatitis in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017. Vol. 29. Issue 5. P. 592-597. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000528>
- [3] Plasma Exchange in Hypertriglyceridemic Pancreatitis in Children / M. Abu-El-Haija et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. Vol. 66. Issue 6. e163. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001994>
- [4] Alamoodi M. S. Hyperlipidemic Pancreatitis: Prevalence, Presentation and Outcome. *Surgical Science*. 2016. Vol. 7. Issue 1. P. 34-38. <https://doi.org/10.4236/ss.2016.71004>
- [5] De Pretis N., Amodio A., Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European gastroenterology journal*. 2018. Vol. 6. Issue 5. P. 649-655. <https://doi.org/10.1177/2050640618755002>
- [6] Hyper Triglyceridemia Induced Pancreatitis in Children with Diabetic Ketoacidosis / B. M. Hassanein, H. R. Omar, W. A. Abdelhaleem, A. M. Moussa. *Benha Journal of Applied Sciences*. 2020. Vol. 5. Issue 4. P. 1-6. <https://doi.org/10.21608/bjas.2020.136329>
- [7] Husain S. Z., Srinath A. I. What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management? *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2017. Vol. 14. Issue 6. P. 366-372. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.13>
- [8] Hypertriglyceridemia Induced Pancreatitis: Inpatient Management at a Single Pediatric Institution / H. M. Ippisch et al. *Pancreas*. 2020. Vol. 49. Issue 3. P. 429-434. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001505>
- [9] Yagnik P. J., Desai P. H., Modem V. M. Hypertriglyceridemia with Acute Pancreatitis in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Case Report. *Cureus*. 2019. Vol. 11. Issue 1. e3844. <https://doi.org/10.7759/cureus.3844>
- [10] Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE / S. Kumar et al. *JAMA Pediatrics* 2016. Vol. 170, Issue 6. P. 562-569. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4955>
- [11] Elevated triglycerides on admission positively correlate with the severity of hypertriglyceridaemic pancreatitis / Z. Lu et al. *International journal of clinical practice*. 2019. Vol. 74. Issue 3. e13458. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13458>
- [12] Imran M., Khan S. A., Malik M. I. Spectrum of acute, recurrent and chronic pancreatitis in children. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2020. Vol. 70. Issue 12(B). P. 2412-2415. <https://doi.org/10.47391/JPMA.540>
- [13] Toxic-metabolic Risk Factors in Pediatric Pancreatitis: Recommendations for Diagnosis, Management, and Future Research / S. Z. Husain et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016. Vol. 62. Issue 4. P. 609-617. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001035>
- [14] Shukla-Udawatta M., Madani S., Kamat D. An Update on Pediatric Pancreatitis. *Pediatric annals*. 2017. Vol. 46. Issur 5. P. e207-e211. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170420-01>
- [15] Uc A., Husain S. Z. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. Issue 7. P. 1969-1978. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043>
- [16] Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre randomised trial / S. van Brunschot et al. *Lancet* 2018. Vol. 391. Issue 10115. P. 51-58. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32404-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32404-2)
- [17] Clinical characteristics of acute pancreatitis in children: a single-center experience in Western China / R. Zhong et al. *BMC gastroenterology*. 2021. Vol. 21. Issue 1. P. 116. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01706-8>
- [18] A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period / Y. Zhu et al. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. Issue 4. P. 504-509. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000776>

References

- [1] Zavgorodnyaya, N. Yu., & Lukianenko, O. Yu. (2017). Kliniko-laboratorni osoblyvosti steatozu pidshlunkovoi zalozy u ditei z nadlyshkovoiu vahoju ta ozhyrinniam [Clinical-laboratory features of pancreatic steatosis in

- children with overweight and obesity]. *Hastroenterolohiia*, 51(1), 22-27. [in Ukrainian] <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.51.1.2017.97868>
- [2] Abu-El-Hajja, M., Lin, T. K., & Nathan, J. D. (2017). Management of acute pancreatitis in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 29(5), 592-597. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000528>
 - [3] Abu-El-Hajja, M., Kumar, S., Quiros, J. A., Husain, S., & Morinville, V. (2018). Plasma Exchange in Hypertriglyceridemic Pancreatitis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(6), e163. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001994>
 - [4] Alamoodi, M. S. (2016). Hyperlipidemic Pancreatitis: Prevalence, Presentation and Outcome. *Surgical Science*, 07(01), 34-38. <https://doi.org/10.4236/ss.2016.71004>
 - [5] De Pretis, N., Amodio, A., & Frulloni, L. (2018). Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European gastroenterology journal*, 6(5), 649-655. <https://doi.org/10.1177/2050640618755002>
 - [6] Hassanein, B. M., Omar, H. R., Abdelhaleem, W. A., & Moussa, A. M. (2020). Hyper Triglyceridemia Induced Pancreatitis in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Benha Journal of Applied Sciences*, 5(4), 1-6. <https://doi.org/10.21608/bjas.2020.136329>
 - [7] Husain, S. Z., & Srinath, A. I. (2017). What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(6), 366-372. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.13>
 - [8] Ippisch, H. M., Alfaro-Cruz, L., Fei, L., Zou, Y., Thompson, T., & Abu-El-Hajja, M. (2020). Hypertriglyceridemia Induced Pancreatitis: Inpatient Management at a Single Pediatric Institution. *Pancreas*, 49(3), 429-434. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001505>
 - [9] Yagnik, P. J., Desai, P. H., & Modem, V. M. (2019). Hypertriglyceridemia with Acute Pancreatitis in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Case Report. *Cureus*, 11(1), e3844. <https://doi.org/10.7759/cureus.3844>
 - [10] Kumar, S., Ooi, C. Y., Werlin, S., Abu-El-Hajja, M., Barth, B., Bellin, M. D., Durie, P. R., Fishman, D. S., Freedman, S. D., Garipey, C., Giefer, M. J., Gonska, T., Heyman, M. B., Himes, R., Husain, S. Z., Lin, T. K., Lowe, M. E., Morinville, V., Palermo, J. J., Pohl, J. F., ... Uc, A. (2016). Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA pediatrics*, 170(6), 562-569. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4955>
 - [11] Lu, Z., Zhang, G., Guo, F., Li, M., Ding, Y., Zheng, H., & Wang, D. (2020). Elevated triglycerides on admission positively correlate with the severity of hypertriglyceridaemic pancreatitis. *International journal of clinical practice*, 74(3), e13458. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13458>
 - [12] Imran, M., Khan, S. A., & Malik, M. I. (2020). Spectrum of acute, recurrent and chronic pancreatitis in children. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(12(B)), 2412-2415. <https://doi.org/10.47391/JPMA.540>
 - [13] Husain, S. Z., Morinville, V., Pohl, J., Abu-El-Hajja, M., Bellin, M. D., Freedman, S., Hegyi, P., Heyman, M. B., Himes, R., Ooi, C. Y., Schwarzenberg, S. J., Usatin, D., & Uc, A. (2016). Toxic-metabolic Risk Factors in Pediatric Pancreatitis: Recommendations for Diagnosis, Management, and Future Research. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 62(4), 609-617. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001035>
 - [14] Shukla-Udawatta, M., Madani, S., & Kamat, D. (2017). An Update on Pediatric Pancreatitis. *Pediatric annals*, 46(5), e207-e211. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170420-01>
 - [15] Uc, A., & Husain, S. Z. (2019). Pancreatitis in Children. *Gastroenterology*, 156(7), 1969-1978. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043>
 - [16] Van Brunschot, S., van Grinsven, J., van Santvoort, H. C., Bakker, O. J., Besselink, M. G., Boermeester, M. A., Bollen, T. L., Bosscha, K., Bouwense, S. A., Bruno, M. J., Cappendijk, V. C., Consten, E. C., Dejong, C. H., van Eijck, C. H., Erkelens, W. G., van Goor, H., van Grevenstein, W., Haveman, J. W., Hofker, S. H., Jansen, J. M., ... Dutch Pancreatitis Study Group (2018). Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 391(10115), 51-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32404-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32404-2)
 - [17] Zhong, R., Tan, S., Peng, Y., Xu, H., Jiang, X., Yan, Y., Lv, M., Liu, L., & Tang, X. (2021). Clinical characteristics of acute pancreatitis in children: a single-center experience in Western China. *BMC gastroenterology*, 21(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01706-8>
 - [18] Zhu, Y., Pan, X., Zeng, H., He, W., Xia, L., Liu, P., Zhu, Y., Chen, Y., & Lv, N. (2017). A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas*, 46(4), 504-509. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000776>

Various mechanisms of myocardial necrosis development due to combat injury as a reason for discussion: a case series

I. M. Lovkin¹, N. M. Sydorova², A. P. Kazmirchuk¹,
L. L. Sydorova¹, K. I. Tabakar¹, M. I. Mandzii¹

¹National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Ukraine, ²Ukrainian Military Medical Academy, Ukraine

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

The real clinical practice of the last 8 years in Ukraine indicates the possibility of myocardial injury developing in wounded with combat trauma, including those meeting the criteria for myocardial infarction (predominantly type 2), which differs significantly in the mechanism of development, resulting in numerous difficulties for doctors in providing medical care to such patients (formulation of the diagnosis, choice of treatment tactics). The current recommendations of the European Society of Cardiology for the management of patients with acute coronary syndromes after the adoption of the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction do not consider special approaches to the treatment of patients with myocardial necrosis associated with trauma.

The aim of this publication was to demonstrate, using the example of a case series, the relevance of the problem of terminology, diagnosis, and treatment of myocardial infarction caused by a combat injury.

In all three clinical cases presented, young and middle-aged patients were diagnosed with myocardial infarction in accordance with the Fourth Universal Definition. In all these cases, there were no atherosclerotic coronary artery lesions, and a type 2 myocardial infarction was assumed due to acute myocardial ischemia as a consequence of the injured coronary artery ligation (case 1); microcirculation disorders in the area of myocardial contusion (case 2); anatomical feature of the coronary artery in the form of its intramural course in the presence of severe sympathicotonia and sinus tachycardia (case 3). Because all three patients had myocardial necrosis associated with trauma of the chest and heart, the question arose of the preference for coding such pathology through ICD-10 as section S00-T88 (injury, poisoning and certain other consequences of external causes), namely S26 (injury of heart), but not as I21 (acute myocardial infarction) from the section I00-I99 (diseases of the circulatory system). Thus, the developed pathology in such patients will be clearly associated with the combat trauma, and their treatment will not be tied to the current Ukrainian Unified Protocol for the Management of Patients with ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome.

Conclusions. The presented clinical cases substantiate the planning of clinical trials and the development of recommendations for the management of patients with acute myocardial injury (including myocardial necrosis) and trauma of the heart and coronary arteries, depending on the mechanism of damage development.

Key words:

myocardial infarction, wounds and injuries, heart contusions, heart injuries, myocardial bridging.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (4), 489-496

*E-mail:
synanik@gmail.com

Різні механізми розвитку некрозу міокарда внаслідок бойової травми як привід для дискусії: серія випадків

I. M. Льовкін, Н. М. Сидорова, А. П. Казмірчук, Л. Л. Сидорова, К. І. Табакарь, М. І. Мандзій

Реальна клінічна практика останніх 8 років в Україні свідчить про можливість розвитку в постраждалих із бойовою травмою уражень міокарда, що відповідають критеріям інфаркту міокарда (переважно 2 типу), але суттєво різняться за механізмом розвитку. Це призводить до низки труднощів для лікарів під час надання медичної допомоги (формулювання діагнозу, вибір тактики лікування). Чинні рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення хворих на гострий коронарний синдром після ухвалення Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда не розглядають особливих підходів до лікування пацієнтів із некрозом міокарда, що асоційований із травмою.

Мета роботи – на прикладі серії випадків показати актуальність проблеми термінології, діагностики та лікування інфаркту міокарда внаслідок бойової травми.

У всіх наведених клінічних спостереженнях пацієнтам молодого та середнього віку встановили діагноз інфаркту міокарда відповідно до Четвертого універсального визначення. У всіх цих випадках атеросклеротичне ураження коронарних судин не виявили, діагностували інфаркт міокарда 2 типу у зв'язку з гострою ішемією міокарда внаслідок лігування травмованої коронарної артерії (випадок 1), порушень мікроциркуляції в зоні забиття міокарда (випадок 2), через особливості розвитку коронарної артерії з інтрамуральним розташуванням на фоні вираженої симпатикотонії з синусовою тахікардією (випадок 3). У зв'язку з наявністю в усіх пацієнтів травми грудної клітки та серця, що передують розвитку некрозу міокарда, виникає питання про кодування такої патології згідно з МКХ-10: радше як S00-T88 (ушкодження, отруєння та деякі інші наслідки зовнішнього впливу), а саме S26 (пошкодження серця), але не як I21 (гострий інфаркт міокарда) з розділу I00-I99 (захворювання системи кровообігу). Так патологія, що розвинулася в цих пацієнтів, буде чітко пов'язана з перенесеною бойовою травмою, а лікування не буде обмежене чинним в Україні Уніфікованим протоколом ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST.

Висновки. Наведені клінічні випадки обґрунтовують планування клінічних досліджень і розроблення рекомендацій щодо ведення пацієнтів із гострим ураженням міокарда (в тому числі з некрозом міокарда) у хворих із травмою серця та коронарних артерій залежно від механізму розвитку ушкодження.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, поранення та пошкодження, забиття серця, травми серця, міокардіальні містки.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 4(133).
С. 489-496

Because of the war in Ukraine, we received a dramatic experience in treating combat injuries, which revealed the high rate of secondary cardiovascular lesions among servicemen with combat trauma. Such secondary cardiovascular pathology is not a direct consequence of organ damage but developed as a systemic response of the body to damage due to the accompanying dysregulation of the neuroendocrine and autonomic systems [1]. At the same time, there is not enough information in the literature regarding the direct damage to the heart and coronary vessels associated with combat chest trauma, there are no guidelines for the management of acute coronary syndrome caused by trauma, as well as for long-term follow-up and cardiovascular prophylaxis.

Clinical and epidemiological analysis of the nature of combat injuries in 2014–2019 during the Anti-terrorist operation/Operation of the Joint Forces in the East of Ukraine (based on data of 11,964 military personnel) showed that chest injuries rank second after injuries to the limbs in the structure of sanitary losses and account for 10.1 %. Heart, pericardium and large vessels are involved in 10.0–15.0 % cases of penetrating chest injuries, which is accompanied by high mortality (5.1–10.2 %) [2].

In real clinical practice, heart lesions associated with combat chest injuries can not be encoded using existing classifications in some cases. In ICD-10, injuries to the thorax are encoded as S20-29. Section S26 (injury of heart) includes injury of heart with hemopericardium (S26.0) and without it (S26.1), and injury of heart, unspecified with or without hemopericardium (S26.9). Obviously, such a classification does not contribute to the development of optimal strategies for the management of patients with trauma of the heart and coronary vessels. To assess the severity of heart damage, the Abbreviated Injury Scale [3] as well as the Cardiac Injury Organ Scale, proposed in the last century [4], used the classification of myocardial contusion, and blunt cardiac trauma most fully reflects the possible heart damage [5]. This include assessment depending on clinical manifestations, data of additional methods of examination (electrocardiography (ECG), echocardiography (echoCG), blood levels of myocardial necrosis markers, scintigraphy, and radiography), and complications. In the presence of myocardial infarction criteria, clinicians experience difficulties in making a diagnosis, since “myocardial infarction” in accordance with the current ICD-10 is an acute form of coronary heart disease, which dictates the need to treat this condition using protocols for managing acute coronary syndrome, associated with coronary artery disease (as there are no others), which is not suitable for a patient with myocardial necrosis related to trauma, including combat one.

Aim

The aim of this publication was to demonstrate, using the example of a case series, the relevance of the problem of terminology, diagnosis, and treatment of myocardial infarction caused by a combat injury.

Clinical case 1

On March 29, 2022, a 21-year-old serviceman, male, received a penetrating gunshot wound to the left half of

the chest and left shoulder. He was taken to the nearest medical institution in an extremely severe state within 1 hour after the injury, where a thoracotomy and suturing of the wounds of the left lung, drainage of the left pleural cavity, autotransfusion of blood from the pleural cavity (900 ml of blood), and primary surgical treatment (PST) of the chest and left shoulder wounds were performed as well as metal osteosynthesis of the left humerus with an external fixation device (EFD).

During the PST, it was revealed that the patient had damage to the left anterior descending artery (LAD) in the middle third. To stop the bleeding, the ligation of the damaged vessel was performed; due to the operational situation on the battlefield, the patient was taken to the National M. Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine only the next day.

During a consultation on March 30 at 15:35 (20 hours after the injury), specialists diagnosed using current myocardial infarction criteria Q-myocardial infarction in the region of the anterior-septal-apical-lateral wall of the left ventricle (LV) as a consequence of traumatic damage to the middle third of the LAD.

At 16:00 on the same day, coronary angiography was performed. The coronary conductor was introduced through the right radial artery. It was impossible to separate the ligature of the LAD during staged angioplasty, there were signs of perforation in the ligature zone in the form of myocardial staining without an obvious jet of contrast extravasation (classification type II [6]). Thus, aortocoronary beating heart bypass surgery was performed at 17:00 (CABG) after longitudinal median sternotomy under combined endotracheal anesthesia. The great saphenous vein of the left thigh was used as a shunt (autovenous graft).

Control computed tomography (CT angiography) of the coronary vessels a week after CABG revealed a septoapical LV aneurysm with the presence of 2 thrombi 8×4 mm and 11×8 mm in size. No evidence of coronary artery narrowing was found: CAD-RADS score (Coronary Artery Disease – Reporting and Data System) 0 (no stenosis)/G (autovenous graft placed). Hypoperfusion of all apical segments as well as anteroseptal and anterior LV segments of mid-cavity section persisted.

In this case, the alertness in terms of the development of myocardial necrosis was explained by the known fact of LAD ligation with the aim to avoid dangerous bleeding after its damage in consequence of the combat trauma. The situation was significantly complicated by the presence of severe posthemorrhagic anemia (hemoglobin level at admission was 70 g/L, at discharge – 95 g/L, red blood cell count was 2.1 and $2.9 \times 10^{12}/L$, respectively). Other possible signs of myocardial necrosis were secondary and non-specific, and could be disguised as the symptoms associated with the combat injury and/or its treatment:

- typical anginal pain was absent, but patient received analgesics, including narcotic ones, due to the presence of a severe concomitant combat injury;

- an increase in the blood levels of myocardial necrosis biomarkers reflected the cytolysis of various tissue cells; it was expectable for such clinical condition with extensive trauma to the soft tissues of the chest and shoulder and reflected not only myocardial damage.

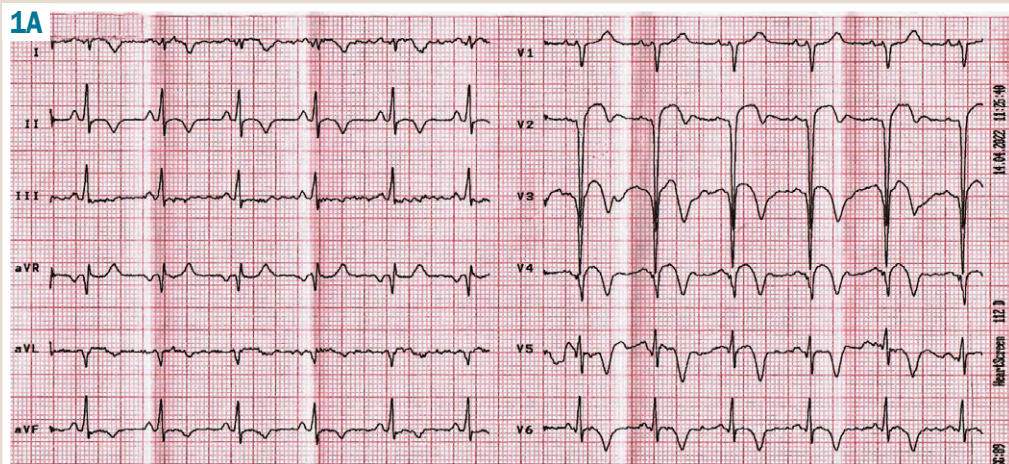
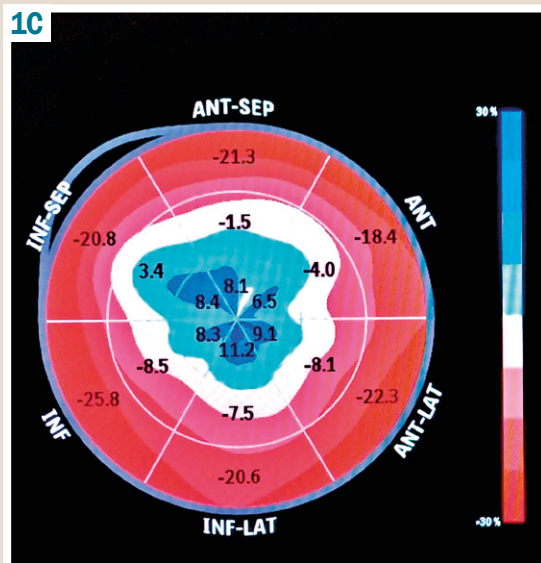
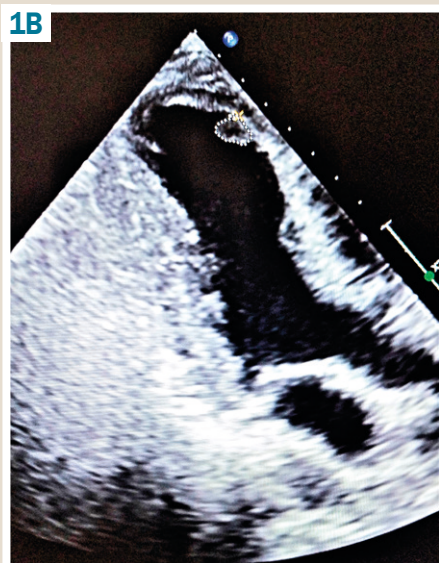


Fig. 1. Data of instrumental examinations of the patient (case 1).

A: ECG on day 16 after LAD ligation (Medical Heart Screen 112D, Innomed, Hungary).

B: EchoCG on day 15 after LAD ligation (EPIQ 5G, Philips Ultrasound Inc., USA) Image of the LV in 2D mode, LV aneurysm is located septoapically, the dotted line marks the parietal thrombus.

C: 2D speckle tracking echocardiography (EPIQ 5G, Philips Ultrasound Inc., USA), the bull's eye plot shows the regional value of circumferential strain for 17 segments demonstrating obvious signs of septoapical LV dyskinesia and proving the presence of aneurism in this site.



ST segment elevation remained in leads V_{2-4} (QS graphics) on the ECG on the 16th day after LAD ligation, typical for a septoapical LV aneurysm (Fig. 1), the presence of which was confirmed by the results of CT and echoCG.

After 2 weeks, the patient was discharged with recommendations for the treatment of heart failure (LV ejection fraction (EF) before discharge was 47 %), follow-up by a cardiologist, antithrombotic/antiplatelet therapy as well as rehabilitation programs associated with the combined injury.

Clinical case 2

Another mechanism for the development of myocardial necrosis occurred in our next 49-year-old patient, male, who received a gunshot blind shrapnel penetrating wound to the right half of the chest on March 13, 2022. The patient was hospitalized to the nearest regional hospital, and then transferred to a military hospital, where he underwent PST of wounds, anterior right thoracotomy, suturing of the wounds of the right lung, drainage of the right pleural cavity. He received anesthesia with narcotic analgesics and transfusion of erythrocyte mass as a part of comprehensive treatment

of his severe injury and posthemorrhagic anemia (hemoglobin level – 95 g/L, red blood cells – $3.1 \times 10^{12}/L$). After his clinical condition stabilization, the patient was transferred to a specialized stage of medical care – to the Clinic of Thoracic Surgery of the National Military Medical Clinical Center “Main Military Clinical Hospital” (NMMCC “MMCH”) on April 5, 2022.

ECG registration revealed signs of myocardial necrosis (Fig. 2) in the form of a pathological Q wave in leads III and aVF (Qr graphics) and subendocardial ischemia in both apex and lateral wall of LV (presence of negative T waves in leads V_{3-6}).

EchoCG showed the presence of dyskinesia of the mid inferior LV segment, hypokinesia of the apex and mid septal segments together with slightly increased density of myocardium in several LV segments (Fig. 2). LV contractility was not reduced (LV EF 51 %).

The results of coronary angiography performed on April 8, 2022 (the right radial artery was punctured, the left and right coronary arteries were selectively catheterized) showed no obstructive changes (CAD-RADS score 0).

The patient was diagnosed with mine-explosive injury (03/13/2022), gunshot blind shrapnel penetrating wound

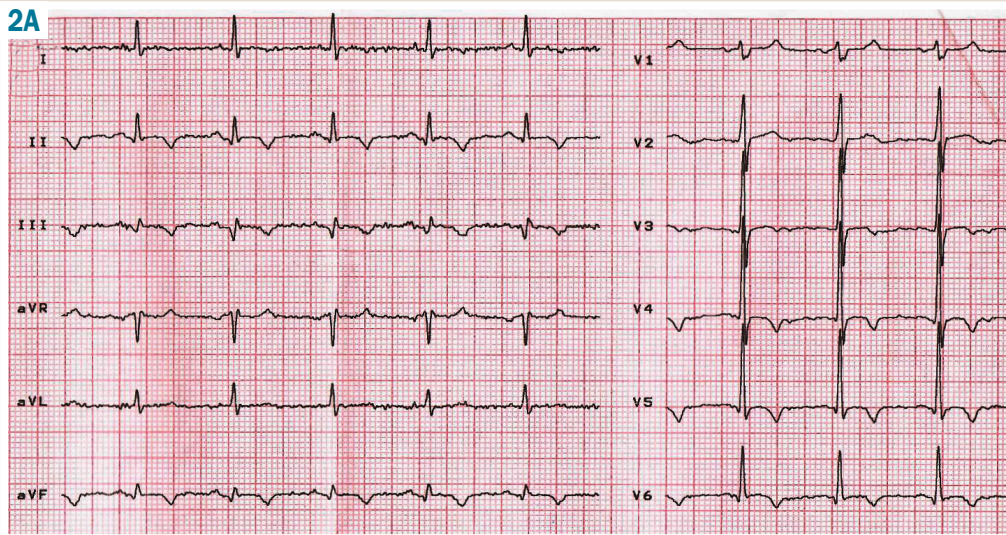


Fig. 2. Data of instrumental examinations of the patient (case 2).

A: ECG after three weeks from combat trauma (Medical Heart Screen 112D, Innomed, Hungary).

B: Doppler-echoCG after three weeks from combat trauma (EPIQ 5G, Philips Ultrasound Inc., USA). 2D mode image of LV demonstrates mitral valve regurgitation and increased density of the basal anterolateral, basal & mid inferoseptal segments of myocardium.

C: 2D speckle tracking echocardiography (EPIQ 5G, Philips Ultrasound Inc., USA), the bull's eye plot shows the regional value of longitudinal strain for 17 segments demonstrating hypokinesia with the basal anteroseptal, inferior and inferolateral segments being most affected.

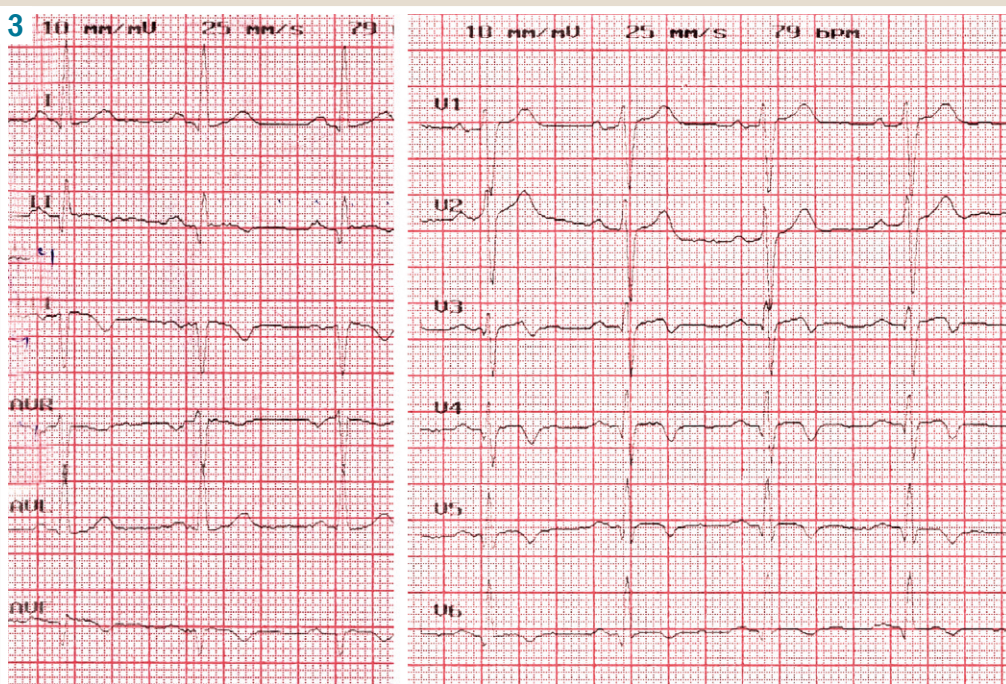
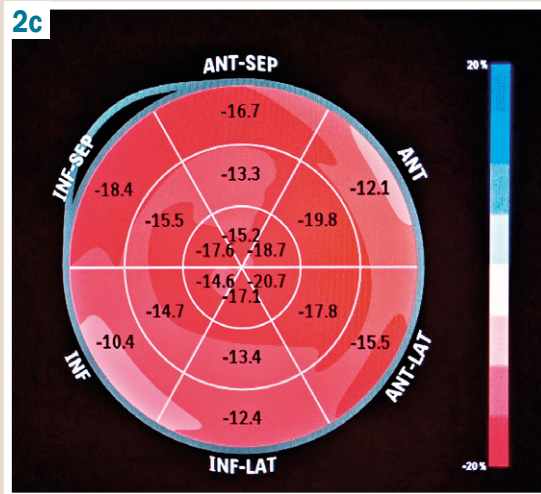
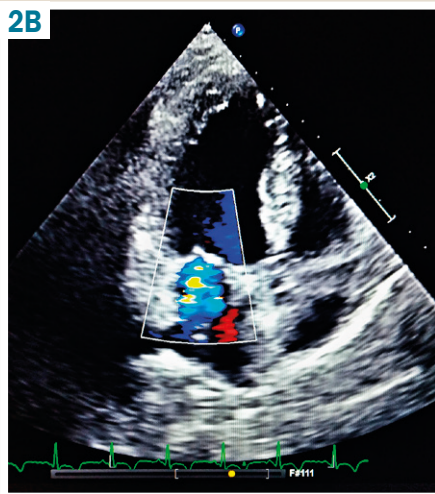


Fig. 3. ECG data of the patient (case 3) 5 months after combat injury, 2 months after anginal pain episode (Medical Heart Screen 112D, Innomed, Hungary).

(03/13/2022) of the right half of the chest with damage to the right lung, right-sided post-traumatic hemothorax. Heart injury (03/13/2022): heart contusion with signs of myocardial necrosis – inferolateral LV Q-myocardial infarction according to ECG data. Coronary angiography 04/08/2022: CAD-RADS 0. Heart failure I stage with preserved LV systolic function (LV EF 51 %). Gunshot fracture of the right shoulder blade. PST of wounds of the right lung, drainage of the right pleural cavity (03/13/2022). Moderate posthemorrhagic anemia.

In this case, heart damage in the form of myocardial necrosis could be attributed to a severe degree of myocardial contusion according to the B. M. RuDusky classification as a result of myocardial tissue crushing and pathomorphological changes including foci of relaxation and dissociation of muscle fibers, intramural hemorrhages and microcirculation disorders with erythrocyte aggregation [7]. It was those changes that could cause the development of severe myocardial ischemia with the development of type 2 myocardial infarction.

Clinical case 3

The following clinical case demonstrates another one variant of the development of type 2 myocardial infarction after a combat injury.

A 36-year-old patient, male, was admitted to the NMMCC “MMCH” for examination before the military medical commission for recognition of fitness for military service in October 2017.

On June 3, 2017, this patient received a mine injury, a ruptured fragmentary wound to the right shoulder with fractures and damage to the right brachial artery, and a gunshot wound to the left forearm while participating in hostilities in the Anti-terrorist operation zone in eastern Ukraine. He underwent PST of wounds, autovenous prosthesis of the right humeral artery, EFD of the right humerus was placed, fasciotomy of the muscular-fascial sheaths of the right forearm was performed.

Immersion metal osteosynthesis of the right humerus with bone autoplasty as well as plasticity of the median nerve and soft tissue defect of the right shoulder was performed on August 28, 2017 at the military hospital in Ulm (Germany).

Examination at the NMMCC “MMCH” showed signs of myocardial necrosis in the region of the inferior LV wall (ECG Qr graphics in leads III and aVF), aneurysm signs in leads V₃₋₆ (Fig. 3).

According to echoCG data, there was LV and left atrium dilatation, akinesis of the apex and apical segments of the interventricular septum, increased myocardial trabecularity with thrombotic layers in the region of the LV apex.

When clarifying the anamnesis, it was found that on the next day after surgery during treatment in Ulm, the patient had an episode of prolonged anginal pain, which was accompanied by general weakness and cold sweat. Shortness of breath appeared and persisted in the future during physical exertion (going up to the 3–4th floor). Medical records which were given to the patient in Germany at discharge were lost.

Electrocardiographic and echoCG changes became a reason to refer the patient for a consultation to the Na-

tional Scientific Center “Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko”, where coronary angiography revealed an intramural course (IC) in the region of the middle and distal third of the LAD with systolic compression up to 30–50 %.

In this case, it was likely that the causes of myocardial necrosis without atherosclerotic coronary artery disease were the presence of LAD anatomical feature in the region of the middle and distal third with systolic compression up to 50 % and sinus tachycardia (according to ECG Holter monitoring – sinus tachycardia with an average heart rate of 95 beats per 1 min, mean heart rate at the active period – 100 beats per 1 min, maximum heart rate during the day – 145 beats per 1 min), indicating a pronounced predominance of the sympathetic nervous system tone. Although the symptoms of ischemia are relatively rare for such condition as IC, severe sympathicotonia with tachycardia, increased physical activity, and LV hypertrophy may result in myocardial infarction in patients with this abnormality [8].

Discussion

In all 3 clinical cases presented, young and middle-aged patients were diagnosed with myocardial infarction in accordance with the Fourth Universal Definition. In all these cases, there was no atherosclerotic lesion of the coronary vessels, and a type 2 myocardial infarction was assumed due to acute myocardial ischemia associated with: ligation of the coronary artery and severe anemia (case 1); microcirculation disorders in the area of myocardial contusion and moderate anemia (case 2); LAD IC and severe sympathicotonia with tachycardia (case 3). So, all these patients had signs of myocardial necrosis after combat trauma of the chest and heart, and therefore the question arose of the preference for encoding such conditions through ICD-10 as S26 (injury of heart), or, in some situations, as S25 (injury of blood vessels of thorax). In this way, the developed pathology will be clearly associated with the combat trauma, and treatment of such patients will not be tied to the current Unified Protocol for the Management of Patients with ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome [9]. The current recommendations of the European Society of Cardiology [10] after the adoption of the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction have not been revised and do not consider special approaches to the treatment of patients with myocardial necrosis related to type 2 myocardial infarction. In the presented cases, the application of the recommendations regarding, for example, use of statins, does not seem appropriate.

In the first two cases, clinicians had questions related to the management of the patient, starting from the diagnosis (is that possible to diagnose the myocardial infarction without CAD?) and ending with recommendations at discharge (according to the recommendations for acute coronary syndromes, statins and aspirin should be prescribed). Special considerations were applied to diagnosis since in these cases clinicians were more oriented to the ECG data, clinical symptoms and signs. The main criterion for myocardial infarction – an increase in the blood levels of troponins – in these cases could be affected by a combined injury with significant damage to various tissues and organs, including the lung. So, it is known that acute myocardial injury is relatively common in COVID-19, especially in case

of its severe course, but the diagnostic role of troponins in confirming myocardial necrosis is considered less convincing in conditions of massive lung injury, cytokine storm and expression of angiotensin-converting enzyme 2 as a consequence of SARS-CoV-2 infection [11, 12]. The position of the European Society of Cardiology in this regard is that an increase in the blood levels of troponins both slight (2–3 times the upper limit of normal) and more significant (more than 5 times the upper limit of normal) in the absence of other signs of myocardial ischemia does not require initiation of interventions for the treatment of type 1 myocardial infarction and, most likely, is associated with acute injury/stress as a result of the underlying disease [12].

In the third clinical case, myocardial damage was associated with the anatomical features of the coronary artery course. According to the literature, coronary artery IC (tunneled coronary artery, diving coronary artery) is the passage of the coronary artery in the myocardium under the “myocardial bridge”, is a fairly common variant of the coronary artery passage. Information regarding the prevalence of coronary artery IC in the population differs significantly, although these differences are more likely related to the method of its diagnosis. It can be detected by coronary angiography in 2–6 %, by CT angiography – in 19.0–22.5 %, by intravascular ultrasound – in 23 % of patients [13–16]. According to autopsy data, IC of the coronary artery is found in 33–42 % of cases [13, 17].

IC was considered as a benign deviation in the coronary artery development, which is usually asymptomatic. In a study with 334 participants, there was not found any relationship between coronary artery IC and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction [18]. This was explained by the fact that about 85 % of the coronary blood flow occurs during diastole, thus, the loss of 15 % during systolic compression of the coronary artery was considered not so significant [18]. Later studies showed the variability of this proportion depending on the depth of the tunnel fragment, its length, the tone of the autonomic nervous system (high sympathetic tone results in an increase in heart rate, decrease in the time of diastolic perfusion, and slowdown in relaxation after contraction) [19, 20]. Recently, the relationship between IC and the atherosclerotic process of the coronary artery has been actively studied. A number of factors have been proven to influence atherogenesis in the coronary artery in the presence of IC: the age of a patient, comorbid conditions resulting in the appearance of ischemia symptoms in previously asymptomatic patients (the location of the plaque proximal to the myocardial bridge, the presence of LV diastolic dysfunction, endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and the state of the microvasculature) [21].

This series of cases demonstrates that clinical conditions of injured combatants are mostly unique and require special approach and understanding of the mechanism of myocardial damage development. Clinicians experience some issues related to diagnosis definitions and treatment of such patients, since it is obvious that Recommendations for the management of patients with acute coronary syndrome with/without ST segment elevation are not applicable in these situations.

One of the first studies assessing the possibility of developing heart damage in injured with blunt chest trauma,

based on data from 280 patients, concluded that myocardial contusion occurred in 13 % of cases with blunt chest trauma [22]. According to the results of this study conducted before implementation of troponins for the diagnosis of myocardial infarction, the most useful data for detecting myocardial contusion were ECG data and monitoring of the activity of the creatine phosphokinase MB-fraction (every 8 hours for 48 hours), whereas X-ray and CT did not provide meaningful information about myocardial contusion, but showed other chest injuries [22].

An analysis of the results of a 10-year retrospective cohort study showed [23] that the best diagnostic approaches to identify patients with myocardial contusion after blunt chest trauma were ECG and blood levels of myocardial necrosis biomarkers (the sensitivity of the methods was 59 % for troponin T, 77 % – for high-sensitive troponin; the specificity of the methods was 63 % for MB-fraction of creatine phosphokinase and 100 % – for troponin T). In this study, chest X-ray, chest CT, ECG, and echoCG had significantly lower sensitivity. These authors also conducted a systematic review of 28 studies (7242 patients, of whom 14.5 % had myocardial contusion), the results of which were broadly consistent with previous data [23].

It is surprising that even in recent publications (2020–2021), such simple diagnostic methods as ECG and myocardial necrosis biomarkers are offered as methods for diagnosing myocardial contusions. Non-invasive imaging methods that can be used in the diagnosis of myocardial injury/infarction (echoCG, scintigraphy, CT, magnetic resonance imaging, etc.) allow the detection of local defects in contractility and non-viable myocardial zones and can confirm an acutely developed condition only in the presence of increased blood levels of myocardial necrosis biomarkers [24, 25], since impaired local myocardial contractility may be associated with other, even non-cardiac, causes.

Based on the presented here cases and our previous scientific works [1, 26], we can assume that the following circumstances should be considered when managing patients with combat trauma and acute heart damage, including myocardial necrosis:

1. Analgesic therapy, which can disguise the anginal pain clinic;
2. Worsening of myocardial ischemia in the presence of anemia;
3. Critical interpretation of increased troponin levels;
4. The possibility of clinical manifestation of the coronary artery anatomical features like IC in previously healthy young people.

Previously, we also showed that it is necessary to pay close attention to the assessment of the QT-interval duration on the ECG due to the use of certain antibiotics and antipsychotics in patients with combat injury [26].

Conclusions

1. The described clinical cases demonstrate various mechanisms of myocardial necrosis development in injured with combat chest trauma and substantiate the need for an individual approach to such patients, both in terms of making a diagnosis and management tactics.

2. The obtained information substantiates the need for further study on the problem of acute heart injury in patients with combat chest trauma and the development of recommendations for their management, depending on the mechanism of myocardial injury.

Prospects for further research. The presented clinical cases substantiate the planning of clinical trials and the development of recommendations for the management of patients with acute myocardial injury (including myocardial necrosis) in patients with trauma to the heart and coronary arteries, depending on the mechanism of damage development.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.04.2022
Після доопрацювання / Revised: 18.05.2022
Прийнято до друку / Accepted: 27.05.2022

Information about authors:

Lovkin I. M., MD, PhD, Head of the Cardiology Clinic of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7726-394X](https://orcid.org/0000-0001-7726-394X)

Sydorova N. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Military General Practice and Family Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3451-3317](https://orcid.org/0000-0003-3451-3317)

Kazmirchuk A. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7830-0818](https://orcid.org/0000-0002-7830-0818)

Sydorova L. L., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Medical and Methodical Department of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7424-1446](https://orcid.org/0000-0001-7424-1446)

Tabakar K. I., MD, Resident of the Cardiology Department of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4474-2060](https://orcid.org/0000-0002-4474-2060)

Mandziy M. I., MD, physician of the Cardiology Department of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6260-1480](https://orcid.org/0000-0002-6260-1480)

Відомості про авторів:

Льовкін І. М., канд. мед. наук, начальник клініки кардіології, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

Сидорова Н. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. військової загальної практики – сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

Казмірчук А. П., д-р мед. наук, професор, начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

Сидорова Л. Л., канд. мед. наук, доцент, начальник лікувально-методичного відділу, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

Табакарь К. І., ординатор відділення кардіології, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

Мандзій М. І., лікар відділення кардіології, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

References

- [1] Sydorova, N. M., Druz, O. V., Savytskyi, V. L., Chernenko, I. A., & Sydorova, L. L. (2022). Primary and secondary prevention of cardiovascular pathology in injured with combat trauma. *Svit medytsyny ta biologii-World of Medicine and Biology*, 1(79), 130-134. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-1-79-130-134>
- [2] Khomenko, I. P., Korol, S. O., Khalik, S. V., Shapovalov, V. Yu., Yenin, R. V., Herasymenko, O. S., & Tertyshny, S. V. (2020). Klinichno-epidemiolohichniy analiz struktury boivovoi khirurhichnoi travmy pry provedenni antyterrorystychnoi operatsii / operatsii Obiednanykh syl na Skhodi Ukrainy [Clinical and epidemiological analysis of the structure of combat surgical trauma during the anti-terrorist operation / Joint Forces operation in Eastern Ukraine]. *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny – Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(2), 5-13. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2\(2\)-005](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2(2)-005)
- [3] Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. (1971). *JAMA*, 215(2), 277-280. <https://doi.org/10.1001/jama.1971.03180150059012>
- [4] Moore, E. E., Malangoni, M. A., Cogbill, T. H., Shackford, S. R., Champion, H. R., Jurkovich, G. J., McAninch, J. W., & Trafton, P. G. (1994). Organ injury scaling. IV: Thoracic vascular, lung, cardiac, and diaphragm. *The Journal of trauma*, 36(3), 299-300.
- [5] RuDusky, B. M. (2007). Classification of myocardial contusion and blunt cardiac trauma. *Angiology*, 58(5), 610-613. <https://doi.org/10.1177/0003319707305687>
- [6] Ellis, S. G., Ajluni, S., Arnold, A. Z., Popma, J. J., Bittl, J. A., Eigler, N. L., Cowley, M. J., Raymond, R. E., Safian, R. D., & Whitlow, P. L. (1994). Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*, 90(6), 2725-2730. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.6.2725>
- [7] Huriev, S. O., Fil, A. Yu., & Hrytsyna, I. V. (2015). Patomorfologichni zminy vnutrishnikh orhaniv u zahyblykh vnaslidok politravmy zi skeletnym komponentom poskodzhennia [Pathomorphological changes of internal organs in victims of polytrauma with a skeletal component of damage]. *Travma*, (5), 5-10. [in Ukrainian].
- [8] Brodsky, S. V., Roh, L., Ashar, K., Braun, A., & Ramaswamy, G. (2008). Myocardial bridging of coronary arteries: A risk factor for myocardial fibrosis? *International Journal of Cardiology*, 124(3), 391-392. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.12.062>
- [9] Ministry of Health of Ukraine. (2021, September 21). *Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtoryynoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta kardioreabilitatsii "Hostryyi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST"* [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and cardiorehabilitation "Acute coronary syndrome with ST segment elevation" (No. 1936)]. [in Ukrainian]. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1936_vkp-md_gkszelev.pdf
- [10] Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimsky, P., & ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 39(2), 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- [11] Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F. M., Madhur, M. S., Tomaszewski, M., Maffia, P., D'Acquisto, F., Nicklin, S. A., Marian, A. J., Nosalski, R., Murray, E. C., Guzik, B., Berry, C., Touyz, R. M., Kreuzer, R., Wang, D. W., Bhella, D., ... McInnes, I. B. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research*, 116(10), 1666-1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- [12] Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology (2022). European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *European heart journal*, 43(11), 1033-1058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab696>
- [13] Donkol, R. H., & Saad, Z. (2013). Myocardial bridging analysis by coronary computed tomographic angiography in a Saudi population. *World Journal of Cardiology*, 5(11), 434-441. <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v5.i11.434>
- [14] Hostiuc, S., Negoii, I., Rusu, M. C., & Hostiuc, M. (2018). Myocardial Bridging: A Meta-Analysis of Prevalence. *Journal of Forensic Sciences*, 63(4), 1176-1185. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13665>
- [15] Roberts, W., Charles, S. M., Ang, C., Holda, M. K., Walocha, J., Lachman, N., Tubbs, R. S., & Loukas, M. (2021). Myocardial bridg-

- es: A meta-analysis. *Clinical anatomy*, 34(5), 685-709. <https://doi.org/10.1002/ca.23697>
- [16] Tsujita, K., Maehara, A., Mintz, G. S., Doi, H., Kubo, T., Castellanos, C., Liu, J., Yang, J., Oviedo, C., Franklin-Bond, T., Dasgupta, N., Biro, S., Dani, L., Dangas, G. D., Mehran, R., Kirtane, A. J., Lansky, A. J., Kreps, E. M., Collins, M. B., Stone, G. W., ... Leon, M. B. (2008). Comparison of angiographic and intravascular ultrasonic detection of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *The American journal of cardiology*, 102(12), 1608-1613. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.054>
- [17] Watanabe, Y., Arakawa, T., Kageyama, I., Aizawa, Y., Kumaki, K., Miki, A., & Terashima, T. (2016). Gross anatomical study on the human myocardial bridges with special reference to the spatial relationship among coronary arteries, cardiac veins, and autonomic nerves. *Clinical anatomy*, 29(3), 333-341. <https://doi.org/10.1002/ca.22662>
- [18] Rubinshtein, R., Gaspar, T., Lewis, B. S., Prasad, A., Peled, N., & Halon, D. A. (2013). Long-term prognosis and outcome in patients with a chest pain syndrome and myocardial bridging: a 64-slice coronary computed tomography angiography study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 14(6), 579-585. <https://doi.org/10.1093/ehjci/et010>
- [19] Sternheim, D., Power, D. A., Samtani, R., Kini, A., Fuster, V., & Sharma, S. (2021). Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(22), 2196-2212. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.859>
- [20] Gould, K. L., & Johnson, N. P. Myocardial Bridges: Lessons in Clinical Coronary Pathophysiology. (2015). *JACC. Cardiovascular imaging*, 8(6), 705-709. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.013>
- [21] Sara, J. D. S., Corban, M. T., Prasad, M., Prasad, A., Gulati, R., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2020). Prevalence of myocardial bridging associated with coronary endothelial dysfunction in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*, 15(14), 1262-1268. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00920>
- [22] Baxter, B. T., Moore, E. E., Moore, F. A., McCroskey, B. L. & Ammons, L. A. (1989). A plea for sensible management of myocardial contusion. *American Journal of Surgery*, 158(6), 557-561. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90192-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90192-x)
- [23] Van Lieshout, E. M. M., Verhofstad, M. H. J., Van Silfhout, D. J. T., & Dubois, E. A. (2021). Diagnostic approach for myocardial contusion: a retrospective evaluation of patient data and review of the literature. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 47(4), 259-1272. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01305-4>
- [24] Thygesen, K., Alpert, J. S., Allan, S. J., Bernard, R. Ch., Jeroen, J. B., Morrow, D. A., White, H. D. & ESC Scientific Document Group. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction 2018. *European Heart Journal*, 40(3), 237-269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
- [25] Thygesen, K. (2019). 'Ten Commandments' for the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018. *European heart journal*, 40(3), 226. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy856>
- [26] Sydorova, N. M., Peshkova, M. I., Voronko, A. A., Khomenko, I. V., & Tretiak, D. D. (2020). Rozrakhunok ryzyku rozvytku sertsevo-sudynnoi patolohii, shcho maie tryvalyi perebih, u postrazhdaloho z boiovoiu travmoi: klinichniy vypadok [Calculation of the risk of developing cardiovascular pathology with a long course in a victim of combat trauma: a clinical case]. *World Science*, 1(2), 35-42. [in Ukrainian]. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/28022020/6928