

The feasibility of immunocorrective therapy in the treatment of children with new tuberculosis cases

Yu. V. Myronchuk^{ID}^{B-D}, O. M. Raznatovska^{ID}^{*A,E,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:
children,
tuberculosis,
complex treatment.

Zaporizhzhie
medical journal
2022; 24 (5), 556-559

*E-mail:
raznatovskaya@gmail.
com

Aim. To substantiate the expediency of the immunocorrective therapy use in combined treatment by studying the effectiveness of the immunomodulator azoximer bromide aimed at correcting the immunological changes in children with new tuberculosis (TB) cases.

Materials and methods. The study on the effectiveness of immunocorrective therapy in the complex treatment of children with new TB cases was conducted at the beginning of antimycobacterial therapy (AMBT) and at the end of the maintenance phase (MF) of AMBT. For this purpose, 51 children with new TB cases and immunologic changes were included in the study and divided into 2 groups: 26 children received immunomodulator azoximer bromide in the combined therapy on the background of AMBT (main group) and 25 children were assigned to receive only AMBT (control group). The groups were identical in age, sex, prescribed AMBT regimens, and severity of the specific process. The children from the main group along with the standard AMBT additionally used azoximer bromide (immunomodulator) to correct immunological changes: for children under 10 years of age – 6 mg twice a day, for children over 10 years – 12 mg twice a day; the treatment course – 14 days. The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved, License No. JPZ804I382130ARCN10-J).

Results. Given the results obtained, the use of immunomodulator azoximer bromide in the complex treatment for children with new TB cases, alongside normalization of all cytokine profile indicators and the balance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines, helped to achieve by the end of treatment: a shorter average time to culture conversion by 0.9 (1.5 (1.0; 2.0) months against 2.4 (2.0; 3.0) months; $P < 0.01$), positive radiological dynamics of 77 % ($\chi^2 = 5.79$; $P < 0.01$), reduced time of destruction healing by 2.1 (1.7 (1.0; 2.0) months against 3.8 (3.0; 4.0) months, $P < 0.02$), shorter average time of the basic AMBT course by 1.5 (6.2 (5.6; 6.8) months against 7.7 (6.0; 9.3) months; $P < 0.01$). Combined treatment tolerability was satisfactory in all 100 % of cases.

Conclusions. Immunomodulator azoximer bromide as a part of the combined therapy for children with new TB cases can not only restore the body immune reactivity, but also reduce the specific process activity on the background of AMBT, shorten the average time to culture conversion by 0.9 months and destruction healing by 2.1 months, reduce the average duration of the main AMBT course by 1.5 months. In addition, this approach to therapy helps to conduct standard AMBT without changing the treatment regimen.

Ключові слова:
діти, туберкульоз,
комплексне
лікування.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 556-559

Доцільність застосування імунокоригувальної терапії в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз

Ю. В. Мирончук, О. М. Разнатовська

Мета роботи – обґрунтувати доцільність застосування імунокоригувальної терапії в комплексному лікуванні шляхом вивчення ефективності імуномодулятора азоксимеру броміду, спрямованого на корекцію імунологічних змін у дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз (ТБ).

Матеріали та методи. Вивчення ефективності застосування імунокоригувальної терапії в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на ТБ здійснили на початку антимікобактеріальної терапії (АМБТ) та після завершення підтримувальної фази (ПФ) АМБТ. Для цього у дослідження залучили 51 дитину з новими випадками захворювання на ТБ з імунологічними змінами. Пацієнтів поділили на 2 групи: 26 хворих, які в комплексному лікуванні на тлі АМБТ отримували імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група), та 25 дітей, які одержували тільки АМБТ (контрольна група). Групи зіставні за віком, статтю пацієнтів, за призначеними режимами АМБТ і тяжкістю специфічного процесу. В дітей основної групи на тлі стандартної АМБТ для корекції імунологічних змін додатково застосовували азоксимеру бромід (імуномодулятор): у хворих віком до 10 років – внутрішньо по 6 мг двічі на добу, понад 10 років – по 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 днів. Результати дослідження опрацювали, застосувавши статистичний пакет ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Виявили, що в дітей із новими випадками захворювання на ТБ застосування імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні на тлі нормалізації всіх показників цитокінового профілю та досягнення балансу в регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів сприяє скороченню середніх термінів припинення бактерієвиділення на 0,9 місяця (1,5 (1,0; 2,0) місяця проти 2,4 (2,0; 3,0) місяця; $p < 0,01$), досягненню позитивної рентгенологічної динаміки у 77 % випадків ($\chi^2 = 5,79$; $p < 0,01$), скороченню термінів загоєння деструкцій на 2,1 місяця (1,7 (1,0; 2,0) місяця проти 3,8 (3,0; 4,0) місяця; $p < 0,02$) та середніх термінів основного курсу АМБТ на 1,5 місяця (6,2 (5,6; 6,8) місяця проти 7,7 (6,0; 9,3) місяця; $p < 0,01$). Переносність комплексного лікування у всіх випадках задовільна.

Висновки. Додавання імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексну терапію дітей із новими випадками захворювання на ТБ дає змогу не лише відновити імунологічну реактивність організму, але й зменшити активність специфічного процесу на тлі АМБТ, скоротити середні терміни припинення бактерієвиділення на 0,9 місяця та терміни загоєння деструкцій на 2,1 місяця, скоротити середні терміни основного курсу АМБТ на 1,5 місяця. Такий підхід до лікування дає змогу призначати стандартну АМБТ без зміни режиму.

International standards and recommendations [5–7,9,10], national standards and treatment protocols [13,14] for children with tuberculosis (TB) are based on the use of only antimycobacterial therapy (AMBT) and do not provide immunocorrective therapy for immunological abnormalities. AMBT does not stimulate the body defenses and can not provide complete recovery in all cases. In most patients, the basic indicators of immunity normalizes in process of effective treatment, but some patients develop a secondary immunodeficiency state [11,12,15], which gives of the feasibility of the following studies aiming to use immunocorrective therapy in children with new TB cases.

The drug azoximer bromide is an immunomodulator [4]. It increases the ability of phagocytes to absorb and kill microbial bodies without affecting the normal performance of the immune system by activating the monocyte-macrophage system.

Aim

To substantiate the expediency of the use of immunocorrective therapy in combined treatment by studying the effectiveness of immunomodulator azoximer bromide aimed at correcting the immunological changes of children with new TB cases.

Materials and methods

The study on the effectiveness of immunocorrective therapy in the complex treatment of children with new TB cases was conducted at the beginning of AMBT and at the end of the maintenance phase (MF) of AMBT.

The study on the effectiveness of immunocorrective therapy in the complex treatment of children with new TB cases was conducted at the beginning of AMBT and at the end of the AMBT MF. For this purpose, 51 children with new TB cases and immunologic changes were included in the study and divided into 2 groups: 26 children received immunomodulator azoximer bromide in the combined therapy on the background of AMBT (main group) and 25 children were assigned to receive only AMBT (control group). The groups were identical in age, sex, prescribed AMBT regimens, and the specific process severity. All children with new TB cases included in the study were treated in the Children's Department of the Municipal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthisiatry and Pulmonology" of Zaporizhzhia Regional Council.

The children from the main group on the background of standard AMBT additionally used azoximer bromide (immunomodulator) to correct immunological changes: for children under 10 years of age – 6 mg twice a day, for children over 10 years – 12 mg twice a day; treatment course – 14 days.

The effectiveness of immunomodulator azoximer bromide in the combined treatment of children with new TB cases was evaluated according to the following indicators:

- smear/culture conversion;
- resorption of focal and infiltrative changes in the lungs according to chest X-ray examination;
- destruction in the lungs (recovery, regression, progression, without changes) according to chest X-ray and the average time of destruction healing;

- satisfactory AMBT tolerability;
- disappearance of clinical symptoms;
- normalization of cytokine profile.

The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved, License No. JPZ8041382130ARCN10-J). The significance of differences between the compared values was determined by Student's t-test. Normality of quantitative characteristics distribution was analyzed using the Shapiro–Wilk test [3]. Descriptive statistics of non-normally distributed parameters were presented as medians and interquartile ranges, Me (Q25; Q75) [8]. The significance of differences between the compared values was determined by the Mann–Whitney test [1,2]. All the tests were two-tailed. The difference was considered statistically significant at a level of P (P-value) <0.05.

Results

We have found that the use of the immunomodulator azoximer bromide in combined therapy in children with new TB cases after AMBT MF helped to normalize all indicators of the cytokine profile and the balance in the regulatory system of anti-inflammatory cytokines [4].

The frequency of culture positivity was not significantly different between children of both groups at the beginning of AMBT. Namely, positive cultures were diagnosed in 11 (42.3 %) children of the main group and 11 (44.0 %) – of the control group. In the course of treatment, the average time of culture conversion was significantly shortened by 0.9 (1.5 (1.0; 2.0) months in children of the main group against 2.4 (2.0; 3.0) months in the control group (P < 0.01). And that was despite the fact that multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) were detected in both groups with almost equal frequency during the treatment, and the diagnosis of a new case of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) was re-registered into multidrug-resistant TB (MDR-TB)/(Rif-TB): 4 (15.4 %) children in the main group and 4 (16.0 %) children in the control group.

There was not a significant difference in the frequency of clinical forms between both groups of children with new TB cases (Fig. 1): infiltrative form was diagnosed in 9 (34.6 %) children of the main group and in 11 (44.0 %) – of the control group, disseminated form – in 6 (23.1 %) and 7 (28.0 %), respectively, primary tuberculosis complex (PTC) – in 6 (23.1 %) and 7 (28.0 %), respectively. In addition, in 5 (19.2 %) children of the main group, infiltrative tuberculosis of intrathoracic lymph nodes (TITLN) was determined.

Radiologically, at the end of AMBT MF (Fig. 2), the frequency of positive dynamics was 1.8 times significantly higher in the main group compared with the control one: 20 (77 %) children against 11 (44 %) ($\chi^2 = 5.79$; P < 0.01). Stable radiological dynamics was diagnosed in only 3 (11.5 %) children of the main group. The lack of radiological dynamics was in 3 (11.5 %) children of the main group and in 8 (32 %) – of the control group. Negative and weakly positive radiological dynamics was seen only in the control group: in 3 (12 %) and 3 (12 %), respectively.

The frequency of destructive process at the beginning of treatment in both groups did not differ significantly and

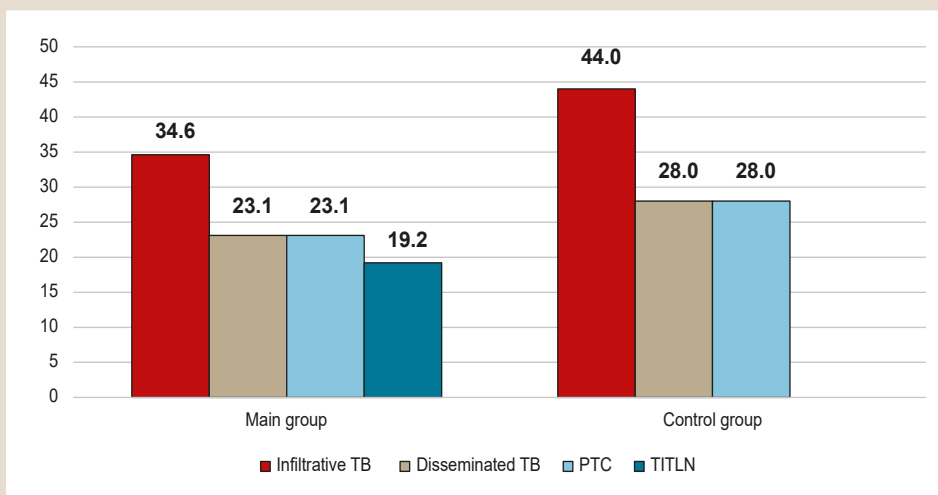


Fig. 1. The frequency of clinical forms in children with new TB cases, %.

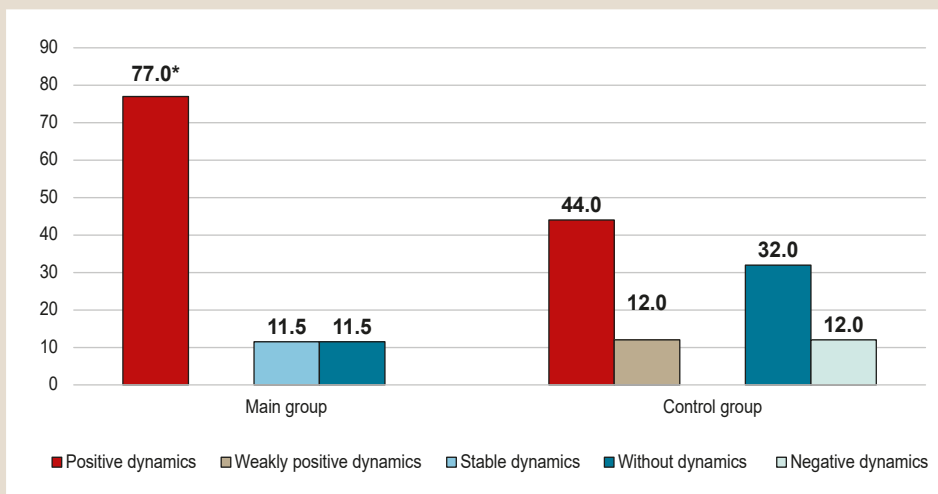


Fig. 2. Radiological dynamics in children with new TB cases on the background of immunocorrection in combined treatment at the end of AMBT MF, %.

*: significant difference between the groups ($P < 0.05$).

was registered in 6 children (23.1 %) of the main group and 5 (20.0 %) children – of the control group. However, in the main group, the destruction healing was significantly 2.1 months shorter than in the control group: 1.7 (1.0; 2.0) months against 3.8 (3.0; 4.0) months ($P < 0.02$).

The tolerability of combined treatment with immunomodulator azoximer bromide in all 26 (100 %) children was satisfactory. Children, who received only AMBT, reported isolated cases of side effects, such as nausea and weakness, which did not require AMBT withdrawal being eliminated within 2 weeks.

Fibrobronchoscopy (FBS) revealed changes in the tracheobronchial tree in 13 (50 %) children of the main group and in 8 (32 %) – of the control group. Bronchial tuberculosis was diagnosed in 11 (42.3 %) children (among 7 (26.9 %) of them, infiltrative form was diagnosed, infiltrative-fistulous – in 2 (7.7 %) and fistulous – in 2 (7.7 %)), and 2 (7.7 %) children had diffuse endobronchitis. In the control group, bronchial tuberculosis was detected in 6 (24 %) children, of whom 5 (20 %) – infiltrative and 1 (4 %) – infiltrative-fistulous. Diffuse endobronchitis in the control group was diagnosed in 2 children (8 %). In the course of treatment, fibrobronchoscopic changes healed in both groups.

At the beginning of treatment, the general condition was considered as satisfactory in 20 (76.9 %) children

of the main group and in 23 (92.0 %) – of the control; as moderate – in 5 (19.2 %) and 2 (8.0 %), respectively, as severe – only in 1 (3.9 %) child of the main group. 13 children (50.0 %) of the main group and 7 (28.0 %) of the control one had complaints. 10 children (38.5 %) of the main group and 3 (12.0 %) of the control group complained of cough, 6 (23.1 %) and 3 (12.0 %) – of weakness, respectively. Intoxication syndrome was diagnosed in 6 children (23.1 %) of the main group and in 2 (8.0 %) – of the control one. In the treatment course, the time of clinical symptom disappearance did not differ significantly between the groups and averaged 1.5 months.

The average time of the AMBT main course was significantly 1.5 months shorter in the main group children: 6.2 (5.6; 6.8) months against 7.7 (6.0; 9.3) months in the control group ($P < 0.01$). And that was despite the fact that new DR-TB cases, which were included in the study, were re-registered into category 4 in the process of treatment: 7 (26.9 %) cases in the main group and 8 (32.0 %) cases in the control group.

Discussion

Given the results obtained, the use of immunomodulator azoximer bromide in the complex treatment for children

with new TB cases, alongside normalization of all cytokine profile indicators and the balance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines [4], helped to achieve by the end of treatment: a shorter average time to culture conversion by 0.9 (1.5 (1.0; 2.0) months against 2.4 (2.0; 3.0) months; $P < 0.01$), positive radiological dynamics of 77 % ($\chi^2 = 5.79$; $P < 0.01$), reduced time of destruction healing by 2.1 (1.7 (1.0; 2.0) months against 3.8 (3.0; 4.0) months, $P < 0.02$), shorter average time of the basic AMBT course by 1.5 (6.2 (5.6; 6.8) months against 7.7 (6.0; 9.3) months; $P < 0.01$). Combined treatment tolerability was satisfactory in all 100 % of cases. Combined treatment tolerability was satisfactory in all 100 % of cases.

Since we have not found researches in the available literature focused on the effect of immunomodulator azoximer bromide on the effectiveness of combined therapy in TB children, we could not compare the data obtained with findings reported by other scientists, that makes this work unique.

The data obtained on the high effectiveness of immunomodulator azoximer bromide in the combined treatment of TB patients, however, have confirmed the literature data on the need to use immunomodulators for this category of patients [11,15].

Conclusions

Immunomodulator azoximer bromide as a part of the combined therapy for children with new TB cases can not only restore the body immune reactivity, but also reduce the specific process activity on the background of AMBT, shorten the average time to culture conversion by 0.9 months and destruction healing by 2.1 months, reduce the average duration of the main AMBT course by 1.5 months. In addition, this approach to therapy helps to conduct standard AMBT without changing the treatment regimen.

Prospects for further research. To study immunological changes in children with new MDR-TB cases.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.05.2022
Після доопрацювання / Revised: 24.05.2022
Прийнято до друку / Accepted: 03.06.2022

Information about authors:

Myronchuk Yu. V., MD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4608-2991](https://orcid.org/0000-0002-4608-2991)

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Відомості про авторів:

Миرونчук Ю. В., асистент каф. фізіатрії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Bakker, M., & Wicherts, J. M. (2014). Outlier removal, sum scores, and the inflation of the Type I error rate in independent samples t tests: the power of alternatives and recommendations. *Psychological methods*, 19(3), 409-427. <https://doi.org/10.1037/met0000014>
- [2] Bishara, A. J., & Hittner, J. B. (2012). Testing the significance of a correlation with nonnormal data: comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. *Psychological methods*, 17(3), 399-417. <https://doi.org/10.1037/a0028087>
- [3] Le Boedec, K. (2016). Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Veterinary clinical pathology*, 45(4), 648-656. <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>
- [4] Myronchuk Yu. V. & Raznatovska O. M. (2022). The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. *Zaporozhye Medical Journal*, 24(2), 187-190. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.249347>
- [5] Getahun, H., Sculier, D., Sismanidis, C., Grzemska, M., & Raviglione, M. (2012). Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *The Journal of infectious diseases*, 205 Suppl 2, S216-S227. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis009>
- [6] Diallo, T., Adjibimey, M., Ruslami, R., Trajman, A., Sow, O., Obeng Baah, J., Marks, G. B., Long, R., Elwood, K., Zielinski, D., Gninafon, M., Wulandari, D. A., Apriani, L., Valiquette, C., Fregonese, F., Hornby, K., Li, P. Z., Hill, P. C., Schwartzman, K., Benedetti, A., ... Menzies, D. (2018). Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *The New England journal of medicine*, 379(5), 454-463. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714284>
- [7] The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis c/o the Department of Global Health and Social Medicine Harvard Medical School. (2018). USA: Boston. www.sentinel-project.org
- [8] Vetter T. R. (2017). Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What?. *Anesthesia and analgesia*, 125(5), 1797-1802. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002471>
- [9] WHO. (2015). Implementing the End TB Strategy: the essentials (WHO/HTM/TB/2015.31). Geneva: World Health Organization. http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf
- [10] WHO. (2019). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 64. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
- [11] Ilinska, I. F. (2010). Variants vtrynnoi imunolohichnoi nedostatnosti, yikh diahnostychni kryterii ta pryntsyipy imunokorektsii (analytychnyi ohliad) [Variants of secondary immunological insufficiency, their diagnostic criteria and principles of immunocorrection (analytical review)]. *Laboratory diagnostics*, 4, 17-23. [in Ukrainian].
- [12] Raznatovska, O. M. (2015). Dynamika pokaznykiv tsytokinovoho profilu pid vplyvom imunomodulatora hlutamin-tsystynil-hlitsyn dynatriia u khvorykh na destruktyvnyi multyrezystentnyi tuberkuloz lehen [Dynamics of cytokine profile parameters under the influence of the immunomodulator glutamine-cystinyl-glycine disodium in patients with destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis]. *Zaporozhye Medical Journal*, (3), 95-98. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.3.44508>
- [13] Ministry of Health of Ukraine. (2021, October 6). *Standarty okhorony zdorovia pry tuberkulozi: nakaz MOZ Ukrainy vid 06.10.2021 r. No. 2161* [Standards of health care in tuberculosis No. 2161]. [in Ukrainian]. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/10/2020_530_standarty_tb_dor_dit.pdf
- [14] Ministry of Health of Ukraine. (2021). *Tuberkuloz. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazovykh danykh* [Tuberculosis. Evidence-based clinical guidelines]. Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. [in Ukrainian]. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/2021_11_18_kn_tuberkuloz.pdf
- [15] Shalmin, A. S., & Raznatovskaya, E. N. (2015). Efektyvnist zastovuvannya imunomodulatora hlutamin-tsystynil-hlitsyn dynatriia u kompleksnomu likuvanni khvorykh na destruktyvnyi multyrezystentnyi tuberkuloz lehen [Efficacy of glutamine-cystinyl-glycine disodium immunomodulator use in complex treatment of patients with destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 71-74. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45196>

Оцінювання ефективності медико-соціальної реабілітації осіб із легкою розумовою відсталістю підліткового віку

В. В. Чугунов¹, В. Л. Підлубний², С. О. Чабанюк³

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:

розумова відсталість, дитяча та підліткова психіатрія, біопсихосоціальна модель, медико-психологічний супровід.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 560-564

*E-mail: pvl5473@gmail.com

Питання лікування та реабілітації підлітків із розумовою відсталістю, удосконалення старих і створення нових методів терапії з використанням інтеграційного підходу в реабілітації, що дає змогу підвищити соціальну активність підлітків із легкою розумовою відсталістю (ЛРВ) і покращити якість їхнього життя, й надалі залишаються актуальними та потребують продовження вивчення.

Мета роботи – комплексне вивчення клініко-феноменологічної структури, коморбідної патології, соціально-гігієнічних факторів, критеріїв оцінювання обмежень життєдіяльності та якості життя осіб із легкою розумовою відсталістю підліткового віку для розроблення рекомендацій з реабілітаційних заходів у сучасних умовах.

Матеріали та методи. На базі Криворізького психоневрологічного диспансеру обстежили 154 хворих 2003–2008 років народження, які перебували під диспансерним спостереженням у підліткового психіатра з приводу ЛРВ. Дослідження передбачало 2 етапи: перший – під час первинного звернення хворих за психіатричною допомогою з приводу легкої розумової відсталості; другий – катamnестичний, у віці 18–23 роки. Під час дослідження використали клініко-епідеміологічний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний і статистичний методи. Як основний інструмент дослідження застосували «Карту для клініко-епідеміологічних досліджень», що включала соціально-демографічні й анамнестичні відомості, клінічну частину з характеристикою наявних симптомів і синдромів.

Результати. У результаті вжитих реабілітаційних заходів спостерігали зменшення кількості випадків і зниження ступеня виразності коморбідної патології, поліпшення когнітивного функціонування (уваги, пам'яті, мовленнєвих навичок і навичок письма, читання, рахунку), моторики, просторового орієнтування. Встановили поліпшення адаптивних навичок статодинамічних функцій у 36,4 % випадків, здатності до самообслуговування – у 22,7 %. На час завершення дослідження соціально адаптованими можна вважати 73,38 % обстежених. Серед підлітків із ЛРВ і наявною коморбідною психічною та іншою патологією спостерігали також негативну динаміку (19,04 %) або її відсутність (14,29 %). Це спричиняє необхідність триваліших, численніших реабілітаційних заходів у таких хворих.

Висновки. Біопсихосоціальна модель надання допомоги підліткам із розумовою відсталістю, що включала медико-біологічний, психолого-педагогічний і соціальний аспекти, сприяє підвищенню ефективності реабілітаційних заходів, спрямованих на зменшення ступеня виразності основного захворювання та поліпшення соціальної адаптації.

Key words:

mental retardation, child and adolescent psychiatry, biopsychosocial model, medical and psychological support.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 560-564

Effectiveness assessment of the medical-social rehabilitation of adolescents with mild mental retardation

V. V. Chuhunov, V. L. Pidlubnyi, S. O. Chabaniuk

Issues of treatment and rehabilitation of adolescents with mental retardation, improvement of old and new therapies using an integrated approach to rehabilitation, which allows increasing social activity of adolescents with mild mental retardation and improving their quality of life, are remaining relevant and needing further study.

The aim of the work is a comprehensive study of clinical and phenomenological structure, comorbid pathology, socio-hygienic factors and criteria for assessing the limitations of life and its quality among adolescents with mild mental retardation, and to develop recommendations for rehabilitation measures in modern conditions.

Materials and methods. At the Kryvyi Rih Psychoneurological Dispensary, 154 patients born in 2003–2008 who were under the dispensary observation of a teenage psychiatrist were examined. The study consisted of two stages: the first – at the initial visit for psychiatric care of patients with mild mental retardation, and the second – follow-up, at the age of 18–23 years. Clinical and epidemiological, clinical and psychopathological, psychodiagnostic and statistical methods were used in the study. The main tool of the study was the "Map for clinical and epidemiological studies", which included socio-demographic and anamnestic information, the clinical part with a description of existing symptoms and syndromes.

Results. As a result of rehabilitation measures, there was a decrease in cases and in the severity of comorbid pathology, improved cognitive functioning (attention, memory, language and writing skills, reading, arithmetic), motility, spatial orientation. Adaptive skills of statodynamic functions were improved in 36.4 % of cases, self-care ability – in 22.7 %. At the time of the study completion, 73.38 % of all respondents could be considered socially adapted. Among adolescents with mild mental retardation and comorbid mental and other pathologies, in addition to positive dynamics, there were negative dynamics (19.04 %) or no dynamics (14.29 %), emphasizing the need for longer time and larger number of rehabilitation measures among this category of patients.

Conclusions. Biopsychosocial model of care for adolescents with mental retardation with the inclusion of medical-biological, psychological-pedagogical and social aspects helps to increase the effectiveness of rehabilitation measures aimed at reducing the severity of the underlying disease and improving social adaptation.

Одне з важливих соціальних завдань держави – охорона здоров'я, захист інтересів і прав найбільш уразливих категорій громадян, зокрема сімей із дітьми з обмеженими можливостями за станом здоров'я [1–3].

У структурі захворюваності на психічні розлади в дітей і підлітків одна з ключових позицій належить розумовій відсталості (РВ) [2,4,6]. У наукових працях останніх років підкреслено недостатність і незбалансованість даних щодо поширеності РВ. Це пов'язують із відсутністю чітких критеріїв обліку, а також з гіпердіагностикою захворювань аутистичного спектра внаслідок підвищеної настороженості щодо цього діагнозу та високих соціальних наслідків [4,5]. За даними окремих публікацій, поширеність РВ в економічно розвинених країнах становить 3 %, а в економічно нерозвинених країнах – до 31 %. Відомості з різних країн варіюють від 3,04 до 24,60 і більше на 1000 дитячого населення [2,6,7].

Сучасне суспільство з його інформаційною та технологічною насиченістю, що швидко посилюється, ставить дедалі вищі вимоги щодо розумової компетентності особистості. Адаптаційний мінімум для самостійного проживання в соціумі за останні десятиріччя значно виріс, і складною проблемою стала навіть соціальна адаптація осіб із так званим субнормальним розумовим рівнем. Водночас завдяки інформаційному прогресу фізична інвалідність стає все меншою перепорою для здобуття освіти, працевлаштування, шлюбу тощо. Втім, не лише РВ, але й затримка розумового розвитку, так звана інтелектуальна субнормальність залишає людині в цьому плані дедалі менше шансів. Такі особи, попри збереженість фізичного здоров'я, є безпорадними у сучасному соціумі, який все менше потребує людей, здатних до нескладної фізичної праці, а все більше – з високою адаптивністю та вмінням не губитися в техногенному оточенні, що швидко змінюється.

Одна з необхідних умов успішного вжиття будь-яких психогігієнічних, профілактичних, корекційних, лікувальних заходів для дітей і підлітків з РВ – комплексний підхід. Біопсихосоціальна модель надання допомоги пацієнтам із РВ, що передбачає застосування медико-біологічного, психолого-педагогічного, соціального аспектів, дає змогу підвищити ефективність реабілітаційних заходів, спрямованих на зменшення ступеня виразності РВ та поліпшення соціалізації дітей і підлітків [6,7]. Реабілітація має відбуватися у звичному мікросоціальному середовищі, не має протиставляти дітей шкільному колективу та не повинна призвести до порушення рівня соціальної, зокрема шкільної адаптації. Одна з перспективних стратегій реабілітації – підвищення якості життя (ЯЖ), збереження та покращення суспільного та індивідуального психічного здоров'я [8].

Отже, питання щодо лікування та реабілітації підлітків із РВ, удосконалення старих і створення нових методів терапії з використанням інтеграційного підходу в реабілітації, що дає змогу підвищити соціальну активність підлітків із легкою РВ і покращити їхню ЯЖ, й надалі залишаються актуальними та потребують продовження вивчення.

Мета роботи

Комплексне вивчення клініко-феноменологічної структури, коморбідної патології, соціально-гігієнічних фак-

торів, критеріїв оцінювання обмежень життєдіяльності та якості життя осіб із легкою розумовою відсталістю підліткового віку для розроблення рекомендацій з реабілітаційних заходів у сучасних умовах.

Матеріали і методи дослідження

На базі Криворізького психоневрологічного диспансеру (м. Кривий Ріг) проспективно обстежили 154 хворих 2003–2008 років народження, які перебували під диспансерним спостереженням у підліткового психіатра після досягнення 15-річного віку. Дослідження передбачало 2 етапи: перший – під час первинного звернення в дитинстві за психіатричною допомогою або в разі встановлення діагнозу легка РВ, до досягнення повноліття (17 років 11 місяців); другий – катamnестичний, протягом життя з 18 до 23 років. Первинний контингент складався зі 108 (70,13 %) хлопців і 46 (29,87 %) дівчат, середній вік хворих – 16,08 року. Батьки усіх пацієнтів, залучених у дослідження, надали письмову інформовану згоду на участь.

Під час дослідження використали клініко-епідеміологічний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний і статистичний методи. Як основний інструмент дослідження застосували «Карту для клініко-епідеміологічних досліджень», що включала соціально-демографічні й анамнестичні відомості, а також клінічну частину з характеристикою симптомів і синдромів. Діагноз легкої РВ верифікували на підставі критеріїв МКХ-10 (основні – зниження когнітивних здібностей, затримка мовленнєвого розвитку, недостатність розвитку моторних і соціальних навичок), враховуючи показники стандартизованих тестів визначення коефіцієнта інтелекту – IQ (тест Векслера). У хворих із легкою РВ (F70) виявили показники IQ в діапазоні 60–69.

Для формування цілісної діагностичної картини, крім клініко-психопатологічних проявів і рівня інтелекту, вивчали наявність психофізичних порушень, коморбідної патології та адаптивних навичок, що передбачали здатність до самообслуговування, соціально-побутову придатність, комунікативність, самоспрямованість особистості, психомоторний розвиток, навчальні навички, емоційний стан, а також визначали загальний рівень ЯЖ і соціальної адаптації за допомогою методики ІЛК, що призначена для оцінювання ЯЖ підлітків із психічними розладами.

Статистично результати опрацювали за допомогою програмного забезпечення Statistica 7 for Windows.

Результати

Основа своєчасної діагностики та підвищення якості надання допомоги дітям із РВ – комплексний підхід за участю поліпрофесійної бригади фахівців та з оцінюванням біологічних, фізичних, психологічних, соціальних факторів, що мають важливу роль у формуванні психічних розладів.

Найважливіша умова реабілітації розумово відсталих дітей – раннє виявлення, своєчасне та поетапне надання лікувальної та корекційно-педагогічної допомоги, що здійснюється мережею закладів охорони здоров'я та освіти, включаючи музичну, спортивну, художню школи,

Таблиця 1. Оцінювання ефективності програм реабілітації підлітків із легкою РВ порівняно з особами з легкою РВ і коморбідними психічними розладами

Критерії	Легка РВ	
	Без додаткових психічних розладів Г1 (n = 18)	Із коморбідними психічними розладами Г2 (n = 48)
Психоемоційний стан		
Покращився	11 (78,5 %)	36 (80,0 %)
Не змінився	3 (21,5 %)	1 (2,2 %)
Погіршився	–	8 (17,8 %)
Навчальні навички		
Покращилися	13 (92,8 %)	37 (82,2 %)
Не змінилися	1 (7,2 %)	–
Погіршилися	–	8 (17,8 %)
Комунікативні навички		
Покращилися	10 (71,4 %)	36 (80,0 %)
Не змінилися	4 (28,6 %)	6 (13,4 %)
Погіршилися	–	3 (6,6 %)
Соціально-побутові навички		
Покращилися	9 (64,3 %)	36 (80,0 %)
Не змінилися	5 (35,7 %)	9 (20,0 %)
Погіршилися	–	–

центри додаткової освіти, а також органами соціального забезпечення та професійного навчання.

Організація спеціалізованої допомоги розумово відсталим дітям побудована, враховуючи чотири найважливіші принципи реабілітації: партнерства, всебічних зусиль під час реалізації реабілітаційної програми, єдності психічних, біологічних і соціальних впливів, а також етапності заходів, що вжито.

Зважаючи на це, кожен підліток за результатами обстеження отримувал індивідуальну програму реабілітації, в якій враховано дані первинної діагностики, а також медико-біологічні, соціальні, психологічні та педагогічні аспекти. Медико-біологічний аспект передбачав встановлення розгорнутого діагнозу з визначенням ускладнень основного захворювання, супутніх захворювань і призначенням відповідних медикаментозних засобів. Психолого-педагогічний аспект спрямований на вивчення особистості підлітка та корекцію наявних розладів. Соціальний аспект охоплював питання системи соціально-психологічних стосунків у групах, де перебував підліток (школа, інтернат, спортивна секція тощо), та сім'ї, враховуючи надану соціально-економічну допомогу, професійні (навчання доступним формам праці), побутові фактори.

Медикаментозна терапія спиралася на принцип максимально раннього початку лікування, комплексного впливу, зважаючи на етіологію захворювання, особливості механізму формування коморбідної патології, диференціювання, систематичність. Якщо необхідно, пропонували стаціонарне обстеження та лікування, яке здійснювали в разі загострення супутньої патології та декомпенсації основного захворювання.

Першу програму призначали пацієнтам із легкою РВ, якщо в них не було тяжкої хронічної коморбідної патології, а також зі слабкою виразністю порушень поведінки.

Другу програму рекомендували пацієнтам із легкою РВ, коли діагностували неврологічні патології, як-от гідроцефалію, доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію тощо.

Третю програму пропонували підліткам із легкою РВ та порушеннями моторного розвитку, паралітичними синдромами, ДЦП. Програма передбачала активне використання лікувальної фізкультури та фізіотерапевтичних процедур.

Четверту програму застосовували, коли виявляли коморбідну психічну патологію при неврозоподібних і невротичних станах, спостерігали астенічну симптоматику та діагностували виразні розлади особистості.

П'яту програму рекомендували, якщо визначали коморбідну до РВ соматичну патологію. Використовували патогенетичну та симптоматичну терапію соматичних захворювань спільно з педіатром або лікарем-куратором.

Шосту програму застосовували для підлітків, в яких діагностована мовленнєва патологія.

Лікувально-педагогічну роботу будували в кожному конкретному випадку, враховуючи клінічні особливості захворювання, структуру інтелектуального дефекту, особливості особистості, мовлення та моторики. Навчально-виховна робота у школі передбачала початкові етапи організації трудового навчання, що посідає важливе місце в процесі підготовки розумово відсталих підлітків до самостійного життя та діяльності.

Безумовно, ефективність роботи з обстеженими пов'язана з особливостями стосунків у сім'ї. Враховуючи, що саме батьки перебувають із дитиною більшу частину часу, від стану цих стосунків істотно залежить успішність роботи всіх спеціалістів. Тому і на час обстеження, і протягом усього періоду спостереження батьки підлітка – найважливіші учасники процесу реабілітації та соціальної адаптації. З ними проводили постійну інформаційну терапію, за потреби – психотерапевтичні заняття. У разі своєчасного й активного життя лікувально-корекційних і виховних заходів більшість підлітків, які страждали на легку РВ, виявлялися здатними до праці.

Для порівняльного аналізу запропонованих реабілітаційних програм підлітків поділили на дві групи: у першу (Г1) залучили осіб із легкою РВ без додаткових психічних розладів; у другу (Г2) – із легкою РВ і коморбідними психічними розладами. У першій програмі, де участь брали підлітки з Г1, акцент у реабілітації зроблено на психотерапевтичному комплексі; у другій програмі, де були підлітки з Г2, основна роль у реабілітаційному процесі належала психофармакологічним засобам у комплексі з психотерапевтичними (табл. 1).

У підлітків із Г1 спостерігали здебільшого позитивну динаміку у відповідь на реабілітаційні заходи. У разі легкого ступеня РВ поліпшення психоемоційного стану виявили у 78,5 % обстежених, навчальних навичок – у 92,8 %, комунікативних – у 71,4 %, соціально-побутових – у 64,3 % випадків. Інші підлітки не мали значущих змін за цими критеріями.

Наявність коморбідної психічної патології ускладнювала психотерапію, тому деякі підлітки отримували коректори поведінки. У процесі реабілітації серед них виявили хворих із поведінковими порушеннями, що не можна скорегувати, тому зафіксовано випадки негативної динаміки або відсутність динаміки на тлі психотерапії. Цим підліткам рекомендували симптоматичну психофармакотерапію. В Г2 поліпшення психоемоційного стану виявили у майже 67,00 %, погіршення – у 19,04 %, зміни не визначили у 14,29 % випадків. Навчальні навички, що включали

Таблиця 2. Оцінювання ефективності програм реабілітації підлітків із легкою РВ за результатами дослідження ЯЖ

Етап	Без додаткових психічних розладів Г1 (n = 14)		З коморбідними психічними розладами Г2 (n = 42)	
	За оцінками підлітків	За оцінками батьків	За оцінками підлітків	За оцінками батьків
Початок лікування	2,29 ± 1,70	2,51 ± 1,08	1,99 ± 0,90	2,56 ± 1,32
Завершення лікування та реабілітації	3,98 ± 1,86	2,57 ± 1,73	2,34 ± 1,12	3,16 ± 1,63

підвищення активної уваги, усидливість, навички письма поліпшилися у 82,2 % випадків, стали гіршими у 17,8 %. Комунікативні навички стали кращими у 80,0 % підлітків, погіршилися у 6,6 %. Важлива навичка для підлітків із РВ – самообслуговування, і важливу роль в її розвитку відіграють психотерапевтичний і психопрофілактичний комплекси. Після реабілітації спостерігали позитивну динаміку щодо навички самообслуговування у 80 % хворих, без змін навички залишилися 20 % підлітків. У Г1 психоемоційний стан покращився у 78,5 %, залишився без змін у 21,5 % осіб. Це значно більше, ніж у дітей із Г2 ($p < 0,05$). Після лікування навчальні навички поліпшилися у 92,8 %, залишилися без змін у 7,2 %; комунікативність покращилась у 71,4 %, не змінилася у 28,6 % випадків. Поліпшення навичок самообслуговування виявили у 64,3 %, без змін соціально-побутові навички залишилися у 35,7 % випадків.

Як критерії оцінювання ефективності запропонованих реабілітаційних програм використовували визначення динаміки інтегративних (суб'єктивних і об'єктивних) показників ступеня адаптації підлітка в ситуації його життєдіяльності за допомогою дослідження рівня ЯЖ і соціального функціонування. У нашому дослідженні ЯЖ оцінювали в 2 етапи: перед початком лікування та після завершення лікування, реабілітації (табл. 2).

Отже, у Г1 індикатор загальної ЯЖ на першому етапі оцінювання становив 2,29 ± 1,70 бала. На фоні реабілітації впорядковано поведінку, активність та емоційну складову; це сприяло підвищенню показника ЯЖ внаслідок поліпшення емоційного функціонування до 3,98 ± 1,86 бала. Підлітки з Г2 до лікування мали нижчі показники ЯЖ (1,99 ± 0,90 бала) порівняно з Г1. Після лікування вони також нижче оцінили рівень ЯЖ – 2,34 ± 1,12 бала, здебільшого за шкалами «соціального функціонування» та «життя в школі». Втім, порівняно з першим етапом на фоні реабілітаційної програми у цих підлітків спостерігали незначне підвищення оцінок загальної ЯЖ від 1,99 ± 0,9 бала на першому етапі до 2,34 ± 1,12 бала на другому, здебільшого за шкалами фізичного та соціального функціонування.

За оцінкою батьків дітей із Г2, показники ЯЖ підвищувалися на тлі реабілітації – від 2,56 ± 1,32 бала на першому етапі до 3,16 ± 1,63 бала на другому. Батьки визначили покращення комунікативних навичок і психоемоційного стану. Загальна оцінка ЯЖ підлітків із Г2, на думку батьків, була вищою порівняно з оцінками підлітків і на першому, і на другому етапі. Це може бути спричинено точнішим аналізом ЯЖ з боку батьків. У Г1 батьки спостерігали майже нульову (0,06) динаміку за показниками загальної оцінки ЯЖ. До лікування батьки оцінили ЯЖ як 2,51 ± 1,08 бала, після лікування показники ЯЖ становили 2,57 ± 1,73 бала. Порівняно з істотним підвищенням загальної оцінки ЯЖ у підлітків такі результати можна пояснити високими вимогами до терапії та завищеними очікуваннями від результатів реабілітації в батьків підлітків із Г1.

Зазначимо, що батьки підлітків із позитивною динамікою захворювання, яку спостерігали до початку обстеження, вище оцінили загальну ЯЖ порівняно з оцінками підлітків із негативною динамікою – 4,12 ± 2,10 бала та 2,34 ± 1,40 бала ($p < 0,05$). Батьки підлітків із легкою РВ, у яких на тлі реабілітації спостерігали покращення, нижче оцінювали ЯЖ після лікування – 2,68 ± 1,74 бала. Така тенденція може бути спричинена завищеними очікуваннями від реабілітації. Батьки підлітків, у яких виявили негативну динаміку або взагалі відсутність змін до початку дослідження, на другому етапі давали вищу оцінку ЯЖ відповідно до показників на першому етапі.

За результатами вибіркового катанестичного дослідження ЯЖ (у період 1–6 місяців) встановили: загальна оцінка ЯЖ і в батьків, і в хворих із Г1 залишилася майже на одному рівні (2,69 ± 1,70 та 3,89 ± 1,86 бала відповідно), на відміну від оцінок у Г2, де загальний індикатор ЯЖ знову знизився до показників початку дослідження. Цей факт підкреслює необхідність триваліших, численніших реабілітаційних заходів для підлітків із легкою РВ, психічною та іншою коморбідною патологією.

Загалом після застосування реабілітаційних програм у підлітків із Г1 визначили покращення за всіма психічними параметрами: поліпшився психоемоційний стан, оптимізувалися навички навчання, зросла комунікативність, покращилися навички самообслуговування. В Г2 також спостерігали поліпшення за цими параметрами, але в 19,04 % випадків отримали негативні результати.

Після реабілітації визначили зменшення кількості випадків і зниження ступеня виразності коморбідної патології, поліпшення когнітивного функціонування (уваги, пам'яті, мовленнєвих навичок і навичок письма, читання, рахунку), моторики, просторового орієнтування. Визначили поліпшення адаптивних навичок статодинамічних функцій у 36,4 % випадків, здатності до самообслуговування – у 22,7 %. Загалом на час завершення дослідження соціально адаптованими можна вважати 113 осіб, що становило 73,38 % від усіх обстежених.

Обговорення

Результати дослідження, що здійснили, збігаються з даними вітчизняних [9] та іноземних [2] дослідників про те, що комплексні програми на основі біопсихосоціального підходу з використанням превентивних заходів мають істотний позитивний вплив на здоров'я підлітків із легкою РВ, зменшують вплив коморбідної патології, інвалідизацію пацієнтів, покращують адаптивні можливості, підвищують ЯЖ і соціальне функціонування таких хворих.

Висновки

1. Біопсихосоціальна модель надання допомоги підліткам із РВ, що включала медико-біологічний, психолого-педагогічний і соціальний аспекти, сприяє

підвищенню ефективності реабілітаційних заходів, спрямованих на зменшення ступеня виразності РВ і поліпшення соціальної адаптації.

2. У результаті вжитих реабілітаційних заходів спостерігали зменшення кількості випадків і зниження ступеня виразності коморбідної патології, поліпшення когнітивного функціонування (уваги, пам'яті, мовленнєвих навичок і навичок письма, читання, рахунку), моторики, просторового орієнтування. Визначили поліпшення адаптивних навичок статодинамічних функцій у 36,4 % випадків, здатності до самообслуговування – у 22,7 %. На час завершення дослідження соціально адаптованими можна вважати 73,38 % обстежених.

3. У підлітків із легкою РВ, коморбідною психічною та іншою патологією визначили також негативну динаміку (19,04 %) або її відсутність (14,29 %). Це підкреслює необхідність триваліших, численніших реабілітаційних заходів у цих хворих.

4. Застосування диференційованого персоналізованого підходу в реабілітації підлітків із легкою РВ сприяє покращенню діагностики дезадаптивних процесів не тільки за психічними та біологічними параметрами, але і за соціальними, що потребує активного залучення батьків і педагогів до реалізації програм реабілітації.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні практичних рекомендацій щодо створення умов для підлітків із легкою РВ для максимально самостійного проживання в громаді.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Коморбідність психічної та іншої патології», держреєстрація № 0117U006966.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 14.06.2022

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)

Підлубний В. А., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9371-9855](https://orcid.org/0000-0001-9371-9855)

Чабанюк С. О., здобувач каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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.

Pidlubnyi V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chabaniuk S. O., MD, PhD Student of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Intellectual disability and mental disorders in a US population representative sample of adolescents / J. M. Platt, K. M. Keyes, K. A. McLaughlin, A. S. Kaufman. *Psychological medicine*. 2019. Vol. 49. Issue 6. P. 952-961. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001605>
- [2] Brief report: Follow-up outcomes of multisystem therapy for adolescents with an intellectual disability and the relation with parental intellectual disability / A. Blankestein et al. *Journal of applied research in intellectual disabilities: JARID*. 2020. Vol. 33. Issue 3. P. 618-624. <https://doi.org/10.1111/jar.12691>
- [3] Проскурняк О. І. Чинники розвитку комунікативної діяльності розумово відсталих підлітків. *Освіта осіб з особливими потребами: шляхи розбудови*. 2015. № 9. С. 85-92.
- [4] Стан психічного здоров'я дитячого населення України та організація психіатричної допомоги / В. С. Підкоритов та ін. *Журнал психіатрії та медичної психології*. 2012. № 3. С. 3-15.
- [5] Reported Wandering Behavior among Children with Autism Spectrum Disorder and/or Intellectual Disability / C. E. Rice et al. *The Journal of pediatrics*. 2016. Vol. 174. P. 232-239.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.047>
- [6] Korinko K. J. Quality of Life of People with Profound Developmental Disabilities Based Upon Residential Settings. *ProQuest Dissertations and Theses*. Walden University, 2016. 175 p. URL : <https://search.proquest.com/dissertations-theses/quality-life-people-with-profound-developmental/docview/1796371206/se-2?accountid=41849>
- [7] Townsend-White C., Pham A. N., Vassos M. V. Review: a systematic review of quality of life measures for people with intellectual disabilities and challenging behaviours. *Journal of intellectual disability research*. 2012. Vol. 56. Issue 3. P. 270-284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01427.x>
- [8] Juhásová A. Comparison of Quality of Life of Families with Children with Disability and Families with Children without Disability. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*. 2015. Vol. 174. P. 3378-3384. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2015.01.1007>
- [9] Дем'яненко Б. Т. Комплексна медико-психолого-педагогічна корекція психічних порушень у дітей та підлітків. *Актуальні питання корекційної освіти*. 2010. № 1. С. 127-134.

References

- [1] Platt, J. M., Keyes, K. M., McLaughlin, K. A., & Kaufman, A. S. (2019). Intellectual disability and mental disorders in a US population representative sample of adolescents. *Psychological medicine*, 49(6), 952-961. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001605>
- [2] Blankestein, A., Lange, A., van der Rijken, R., Scholte, R., Moonen, X., & Didden, R. (2020). Brief report: Follow-up outcomes of multisystemic therapy for adolescents with an intellectual disability and the relation with parental intellectual disability. *Journal of applied research in intellectual disabilities: JARID*, 33(3), 618-624. <https://doi.org/10.1111/jar.12691>
- [3] Proskurnyak, O. I. (2015). Chynnyky rozvytku komunikatyvnoi diialnosti rozumovo vidstalykh pidlitkiv [Factors of communicative activity development of mentally retarded teenagers]. *Osvita osib z osoblyvymy potrebamy: shliakhy rozbudovy*, (9), 85-92. [in Ukrainian].
- [4] Podkorytov, V. S., Dyachenko, L. I., Kutikov, A. E., Petrychenko, O. O., & Kravchuk, N. G. (2012). Stan psykhychnoho zdorovia dytyachoho naselennia Ukrainy ta orhanizatsiia psykhyatrychnoi dopomohy [Mental health state of a child population of Ukraine and an organization of mental health care]. *Zhurnal psykhiatrii i meditsynskoi psykhologii*, (3), 3-15. [in Ukrainian].
- [5] Rice, C. E., Zablotsky, B., Avila, R. M., Colpe, L. J., Schieve, L. A., Pringle, B., & Blumberg, S. J. (2016). Reported Wandering Behavior among Children with Autism Spectrum Disorder and/or Intellectual Disability. *The Journal of pediatrics*, 174, 232-239.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.047>
- [6] Korinko, K. J. (2016). Quality of Life of People with Profound Developmental Disabilities Based Upon Residential Settings. *ProQuest Dissertations and Theses*, 174. Retrieved from <https://search.proquest.com/dissertations-theses/quality-life-people-with-profound-developmental/docview/1796371206/se-2?accountid=41849>
- [7] Townsend-White, C., Pham, A. N., & Vassos, M. V. (2012). Review: a systematic review of quality of life measures for people with intellectual disabilities and challenging behaviours. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, 56(3), 270-284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01427.x>
- [8] Juhásová, A. (2015). Comparison of Quality of Life of Families with Children with Disability and Families with Children without Disability. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*, 174, 3378-3384. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2015.01.1007>
- [9] Demianenko, B. T. (2010). Kompleksna medyko-psykholoho-pedahohichna korektsiia psykhychnykh porushen u ditei ta pidlitkiv [Comprehensive medical-psychological-pedagogical correction of mental disorders in children and adolescents]. *Aktualni pytannia korektsiinoi osvity*, (1), 127-134. [in Ukrainian].

Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених

Л. С. Стрижак  *A,B,C,D, І. О. Анікін  A,C,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

Актуальним є виявлення нових маркерів ниркової гіперперфузії в доношених новонароджених під час терапевтичного охолодження з приводу помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії для запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок (ГПН).

Мета роботи – оцінити значущість застосування безперервного периферичного NIRS-моніторингу в доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для раннього виявлення ниркової гіперперфузії на тлі профілактичного застосування метилксантинів.

Матеріали та методи. Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження здійснили у 2019–2022 рр. на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР. Залучили 50 доношених новонароджених, яким призначили програму тотальної лікувальної гіпотермії з приводу помірної або тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Немовлят поділили на 2 групи, кожна з яких отримувала препарат групи метилксантинів для запобігання прогресуванню ГПН. Безперервний NIRS-моніторинг ниркової та мозкової тканин здійснювали протягом всієї фази охолодження та до завершення періоду зігрівання. Вивчали зв'язок між показниками NIRS і розвитком ГПН, яке визначали відповідно до модифікованої неонатальної шкали KDIGO (2012) за підвищенням рівня сироваткового креатиніну та зниженням темпу діурезу протягом перших 5 діб.

Результати. Під час NIRS-моніторингу з'ясували, що зміну показників церебральної CrSO_2 виявляли дещо раніше, ніж ниркової RrSO_2 , адже нирки гірше піддаються ауторегуляції та зміні перфузії порівняно з мозком. Рівень CrSO_2 ідентичний для двох груп, не змінюється залежно від введення кофеїну цитрату або теофіліну. Усереднені показники периферичної ренальної сатурації дещо вищі від CrSO_2 , мали тенденцію до зростання протягом періоду спостереження. Це можна пояснити виникненням реперфузії нирок після гіпоксії. Рівень екстракції нирками кисню знизився.

Результати свідчать, що період зігрівання характеризується нормалізацією перфузії, підвищенням регіонарної ренальної сатурації та зниженням виділення кисню нирками. Гостре пошкодження нирок у стадії I зафіксували у 4 (8,00 %) новонароджених, стадії II – в 1 (2,00 %), це з'явилися показники для груп дослідження ($p = 0,8009$; $U = 299,00$). Натомість стадію 0 мала решта малюків – 45 (90,00 %). Жоден із новонароджених не мав стадії III за KDIGO (2012) та не потребував замісної ниркової терапії.

Висновки. Комбіноване використання метилксантинів і підтримання оптимальної постнатальної гемодинаміки за допомогою NIRS-діагностики життєво важливе для профілактики та лікування ГПН у новонароджених із помірною або тяжкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Ключові слова:

ближня інфрачервона спектроскопія, гемодинаміка, гостре пошкодження нирок, новонароджений, перфузія.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 565-573

*E-mail:
lilija_stryzhak@ukr.net

The use of near-infrared spectroscopy in the acute phase of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns

L. S. Stryzhak, I. O. Anikin

Detection of new markers of renal hypoperfusion in full-term infants during therapeutic cooling in moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy to prevent the progression of acute kidney injury (AKI).

Aim. To evaluate the significance of using continuous peripheral NIRS monitoring in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy for early detection of renal hypoperfusion against the background of prophylactic use of methylxanthines.

Materials and methods. A prospective randomized controlled trial was conducted from 2019 to 2022 on the basis of the Neonatal Intensive Care Department of the Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital. We included 50 full-term infants who underwent a program of total therapeutic hypothermia for moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy. The infants were divided into 2 groups, each receiving methylxanthine to prevent the progression of AKI. Continuous NIRS monitoring of renal and brain tissues was performed throughout the cooling phase and until the end of the warming period. The relationship between NIRS and the development of AKI, which was determined according to the modified neonatal scale KDIGO (2012) by increasing serum creatinine and decreasing urine output during the first 5 days, was studied.

Results. NIRS monitoring revealed that changes in cerebral CrSO_2 were observed somewhat earlier than renal RrSO_2 , as the kidneys were less susceptible to autoregulation and perfusion changes than the brain. The level of CrSO_2 was identical in 2 groups and did not change after the administration of caffeine citrate or theophylline. The average peripheral renal saturation rates were slightly higher than CrSO_2 and tended to increase during the observation period due to the development of renal reperfusion.

Key words:

near-infrared spectroscopy, hemodynamics, acute kidney injury, newborn, perfusion.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (5), 565-573

after hypoxia. While the level of renal oxygen extraction decreased. The results obtained indicated that the warming period was characterized by normalization of perfusion, increase in regional renal saturation and decrease in renal oxygen excretion. In general, acute kidney injury in stage I developed in 4 (8.00 %) newborns, and stage II – in 1 (2.00 %), which was equivalent in both study groups ($P = 0.8009$; $U = 299.00$). Instead, the other children had stage 0 – 45 (90.00 %). None of the neonates had stage III according to KDIGO (2012) and required renal replacement therapy.

Conclusions. The combined use of methylxanthines and the maintenance of optimal postnatal hemodynamics through NIRS diagnostics are vital for the prevention and treatment of acute kidney injury in neonates with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Близько мільйона неонатальних смертей у всьому світі щороку пов'язані з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) від пологових ускладнень [1]. Ця патологія маніфестує порушенням свідомості, судомами, респіраторними розладами, м'язовою дистонією та гіпо-рефлексією. Єдиний ефективний метод для зниження смертності та неврологічного дефіциту – нейропротекція за допомогою лікувальної гіпотермії; стійкий рівень смертності й інвалідності становить 16–30 % [2,3].

Нейропротекторна дія терапевтичної гіпотермії досягається в результаті зниження мозкового метаболізму, пригнічення вивільнення вільних радикалів кисню та перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, зменшення вивільнення прозапальних інтерлейкінів і цитокінів, що призводить до пригнічення активації мікроглії, а отже до зниження прямої нейротоксичності [4].

Незважаючи на те, що терапевтична гіпотермія знижує смертність, необхідні додаткові методи лікування, спрямовані на запобігання неврологічним ураженням середнього та важкого ступенів, які виявляють у майже половини пацієнтів, які вижили [5].

Одне з найнебезпечніших ускладнень і наслідків перенесеної асфіксії для новонароджених – неврологічне пошкодження, що істотно впливає на якість життя. Саме тому підтримка оптимального мозкового кровотоку під час терапевтичної гіпотермії є найважливішою умовою для забезпечення неврологічного здоров'я пацієнтів.

Перинатальна асфіксія спричиняє розвиток не лише церебральної гіперперфузії та ішемії, але й викликає ураження серця, гостре пошкодження нирок (ГПН), легень, шлунково-кишкового тракту та шкіри. Загалом перинатальна асфіксія може призвести до поліорганної недостатності [6].

Перерозподіл серцевого викиду – реакція на асфіксію, під час якої кров спрямовується здебільшого в мозок і серце, обмежуючи доставлення кисню до нирок. Ниркові клітини мають лише обмежену здатність до анаеробного дихання, оскільки клітини каналців уже живуть у середовищі низького напруження кисню і дуже сприйнятливі до реперфузійного пошкодження. Як наслідок, гостре пошкодження нирок у немовлят із різними ступенями перинатальної асфіксії розвивається в 50–72 % випадків і є фактором ризику тривалого перебування у стаціонарі, розвитку тяжких хронічних захворювань (хронічна хвороба нирок), інвалідизації та смертності [7,8].

Адекватна оксигенація нирок має вирішальне значення для новонародженого, а неінвазивний моніторинг забезпечує вимірювання балансу між доставленням і споживанням кисню, а також відбиває перфузію ниркової тканини. Спектроскопія ближнього інфрачервоного випромінювання (NIRS) – перспективна приліжкова стратегія для раннього виявлення розладів кровообігу,

а також для раннього розпізнавання ураження нирок. Припустили, що саме у новонароджених периферичний моніторинг NIRS може бути чутливішим до гострих змін оксигенаційного гомеостазу, ніж церебральний моніторинг через захисні фізіологічні механізми, які підтримують церебральну перфузію [9].

Оскільки оцінювання життєво важливих параметрів, як-от частота серцевих скорочень (ЧСС), середній артеріальний тиск (САТ) і системне насичення киснем (SpO_2), не завжди може показувати ступінь ураження головного мозку, то для повної клінічної картини вкрай важливим стає оцінювання оксигенації та перфузії головного мозку новонароджених за допомогою NIRS [10].

Церебральний NIRS-моніторинг використовують для вивчення ауторегуляції судин головного мозку, він дає змогу оцінити перфузію та баланс між доставленням і споживанням кисню тканинами, а також є стандартом діагностики у багатьох відділеннях неонатальної інтенсивної терапії для виявлення ризику та негативних наслідків для нервового розвитку немовлят [11–15].

Нині є нагальна потреба в індивідуалізованому підході до раннього виявлення факторів ризику та симптомів для розроблення ефективних терапевтичних стратегій лікування ГІЕ та пов'язаних із нею коморбідних органних уражень.

Мета роботи

Оцінити значущість застосування безперервного периферичного NIRS-моніторингу в доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для раннього виявлення ниркової гіперперфузії на тлі профілактичного застосування метилксантинів.

Матеріали і методи дослідження

Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження здійснили з листопада 2019 року до січня 2022 року на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР. Високоспеціалізовану стаціонарну допомогу надавали новонародженим, транспортованим із пологових будинків і госпіталів другого рівня надання допомоги Запорізької області.

У дослідження залучили 61 доношеного новонародженого в гострому періоді помірної або тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яка потребувала застосування програми системної лікувальної гіпотермії згідно з Наказом МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 (Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні»). Із дослідження виключили новонароджених ($n = 11$), які не відповідали показанням до здійснення лі-

кувальної гіпотермії: дітей із проявами затримки внутрішньоутробного розвитку та інфекційного процесу ($n = 2$), вродженими вадами розвитку ($n = 6$), прогресуванням легеневої гіпертензії та некоригованого метаболічного ацидозу ($n = 2$), із пологовими травматичними чи геморагічними пошкодженнями ЦНС ($n = 1$), немовлят у терміні гестації ≤ 37 тижнів і малюків із I стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Після додаткового обстеження 50 новонароджених допущено до дослідження (рис. 1).

За показаннями немовлятам призначали програму тотальної лікувальної гіпотермії. Згідно з протоколом, охолодження всього тіла до цільової ректальної температури $33,50 \pm 0,50$ °C протягом 72 год із поступовим зігріванням протягом 8 год зі швидкістю $0,50$ °C/год до підвищення температури тіла до $37,00$ °C досягнуто за допомогою системи терморегуляції Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare, United Kingdom).

Рутинний моніторинг передбачав визначення рівня капілярної сатурації SpO_2 , контролю артеріального тиску неінвазивним осцилометричним методом і частоти серцевих скорочень, визначення кисневого насичення нирок та його зв'язку з порушенням перфузії, погодинний темп діурезу. Для забезпечення комфорту всі немовлята отримували інфузію морфіну. Гемодинамічну стабільність підтримували введенням дофаміну всім новонародженим, додатково використовували добу-тамін, норепінефрин, фенілефрин або епінефрин на розсуд лікаря для забезпечення стабільного середнього артеріального тиску в діапазоні 59–63 мм рт. ст. [16].

Перинатальне пошкодження ЦНС визначали, ґрунтуючись на загальних критеріях, як-от особливостях перебігу вагітності, терміні взяття на облік, середньому віці матерів, типі розродження, оцінці за шкалою Апгар на 1 та 5 хвиликах, первинній реанімації, потребі в штучній вентиляції. Неонатальну енцефалопатію оцінювали за шкалою Thompson (1979 р.), за якою помірній стадії відповідала оцінка 11–14 балів, тяжкій – ≥ 15 балів. Неврологічні ознаки енцефалопатії новонароджених – аномалії тонусу, рівень свідомості, поза, судомна активність, рефлексорна діяльність і вегетативна дисфункція.

За критеріями оцінювання неонатальної енцефалопатії за шкалою Thompson, помірну стадію мали 35 (70,00 %) новонароджених, у 15 (30,00 %) немовлят діагностували тяжку стадію. Етіологічні фактори, що спричинили розвиток асфіксії, – гострий дистрес плода ($n = 31$, 62,00 %), пологи поза закладами охорони здоров'я ($n = 2$, 4,00 %), порушення сили пологової діяльності, зокрема вторинна слабкість ($n = 9$, 18,00 %), стимуляція пологової діяльності ($n = 8$, 16,00 %), утруднені пологи внаслідок неправильного положення або передлежання плода ($n = 3$, 6,00 %), допологова кровотеча та відшарування плаценти ($n = 3$, 6,00 %), пологова діяльність та розродження, ускладнені патологічним станом пуповини ($n = 17$, 34,00 %), утруднені пологи внаслідок невідповідності розмірів таза та плода ($n = 6$, 12,00 %), невдала спроба викликати пологи з наступним кесаревим розтином ($n = 24$, 40,00 %), застосування вакуум-екстрактора ($n = 3$, 6,00 %), щипців ($n = 1$, 2,00 %), утруднені пологи через незвичайно великий плід ($n = 2$, 4,00 %).

Діагностику судомної активності здійснювали клінічно та за допомогою амплітудно-інтегрованої елек-

троенцефалографії (аЕЕГ). Безперервний моніторинг аЕЕГ виконували від госпіталізації пацієнта в відділення інтенсивної терапії до завершення фази зігрівання у частини немовлят або пролонгували за потреби. Записи інтерпретували щодоби, враховуючи артефакти, використовували класифікацію фонових паттернів аЕЕГ L. Hellström–Westas (2006) [17]. У разі виявлення епіактивності застосовували тіопентал натрію, лідокаїн, сибазон, фенобарбітал, піридоксин або леветирацетам до відновлення постійного патерну та пригнічення судомної активності.

Згідно з протоколом дослідження, комплексне оцінювання соматичного, неврологічного статусів, вимірювання рівня сироваткового креатиніну та визначення ступеня тяжкості гострого пошкодження нирок відповідно до модифікованих неонатальних критеріїв за шкалою KDIGO (2012 р.) здійснили на 1, 3 і 5 добу від народження. Для визначення регіонального кисневого насичення нирок та його зв'язку з порушенням перфузії використали неінвазивну спектроскопію ближнього інфрачервоного випромінювання (моніторингова система оксиметрії X-100M «Nonin Medical, Inc.») протягом перших 3 діб. Нефротоксичні препарати (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні засоби, амфотерицин В) виключені з терапії.

Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою пакетів програмного забезпечення Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (№ ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро–Вілка. У тексті й таблицях дані наведено як Me (Q1; Q3) – медіана вибірки та міжквартильний розмах, а саме верхній (75 %) і нижній (25 %) квартилі. Категоріальні змінні наведено як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин між незалежними вибірками використали непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Вітні (U). Рівень $p < 0,05$ визначили як статистично значущий у всіх тестах.

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено регіональною комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Письмову інформовану згоду батьків отримали перед залученням у дослідження.

Результати

Загалом 50 доношеним новонародженим призначили програму тотальної лікувальної гіпотермії з приводу помірної або важкої ГІЕ з одночасним NIRS-моніторингом насичення киснем тканин нирок і мозку протягом перших 80 годин (72 години охолодження та 8 годин періоду зігрівання). Методом випадкового вибору новонароджених поділили на 2 групи. У першу групу залучили 25 немовлят, котрі за протоколом, яким керуємось у нашому відділенні, превентивно отримували кофеїну цитрат (Реупона®) у дозі навантаження 10 мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 12 годин у першу добу життя, в дозі підтримання 5 мг/кг з інтервалом 12 годин – на 2

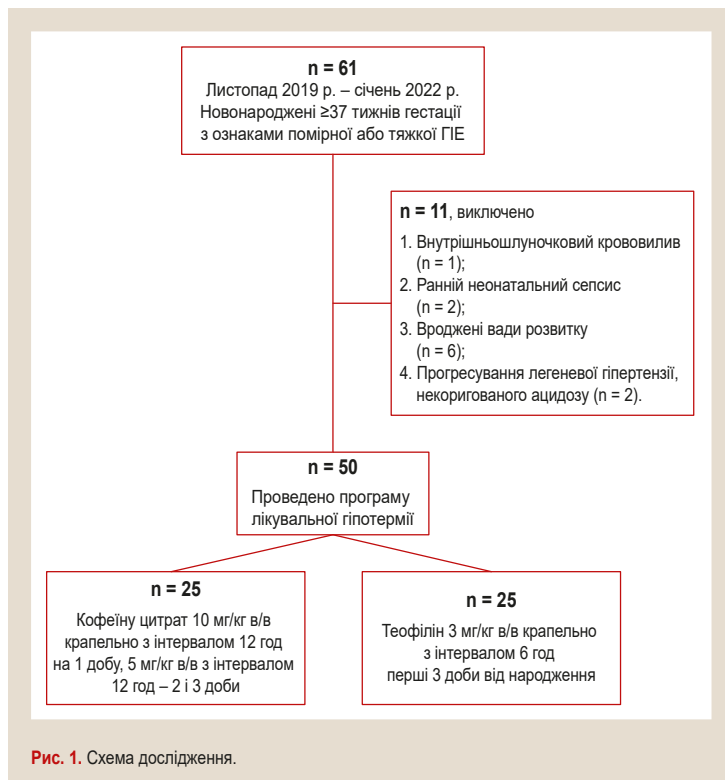


Рис. 1. Схема дослідження.

та 3 доби. Друга група – 25 репрезентативних пацієнтів, яким призначили теофілін (Еуфілін-Дарниця®) у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 6 годин протягом перших 3 днів життя.

Використовуючи моніторинг церебральної (CrSO_2) та ниркової (RrSO_2) периферичної оксигенації (rSO_2), встановили діапазон 60,00–80,00 %, і будь-яке відхилення сигналізувало про гіпоксію або гіпероксію, потребувало невідкладних втручань. Показники NIRS записували і зберігали щосекунди, тому для спрощення прийняття застосували середньодобове значення з виключенням артефактів.

Дослідивши церебральну оксигенацію, виявили: рівень CrSO_2 ідентичний для 2 груп і не змінюється залежно від введення кофеїну цитрату або теофіліну. Так, для перших 24 год визначили 66,80 (60,10; 73,60) % для першої групи та 67,80 (62,60; 74,30) % для другої групи, $p = 0,4971$; $U = 277,00$. Для наступних 48 год середній показник регіонарної церебральної сатурації був вищим і становив 73,10 (66,30; 76,10) % у групі кофеїну цитрату проти 71,10 (67,50; 76,00) % групи теофіліну, статистично значуща різниця не визначена, $p = 0,8386$; $U = 301,50$. На час завершення періоду зігрівання середнє значення дорівнювало 74,60 (70,50; 78,40) % і 75,30 (70,80; 77,80) % відповідно, $p = 0,8159$; $U = 300,00$.

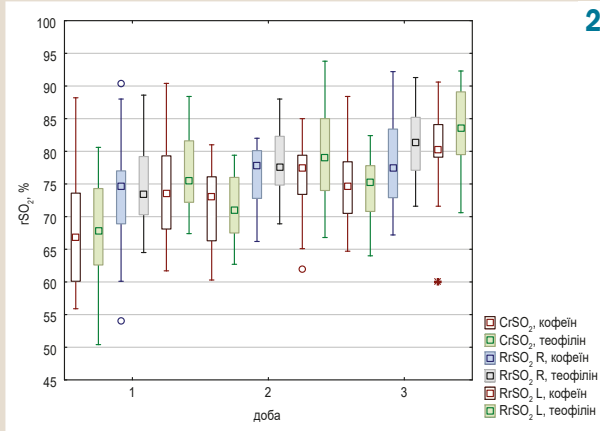
Усереднені показники периферичної ренальної сатурації дещо вищі від CrSO_2 , характеризуються тенденцією до зростання протягом періоду спостереження. Це пояснюється розвитком реперфузії нирок після гіпоксії. Виявили, що кисневий дефіцит і терапевтичне охолодження супроводжуються зменшенням серцевого викиду, тенденцією до зниження ЧСС і виникненням периферичної вазоконстрикції. Натомість поступове зігрівання організму сприяє збільшенню серцевого викиду,

ЧСС, підвищенню артеріального тиску, вазодилатації, а отже доставленню кисню та покращенню ренальної перфузії. Для групи кофеїну цитрату на першу добу середня величина RrSO_2 правої нирки становила 74,60 (68,90; 77,00) % і 73,50 (68,10; 79,30) % лівої нирки. Ці дані зіставні з показниками групи теофіліну – 73,40 (70,30; 79,20) % та 75,47 (72,20; 81,60) % відповідно, $p \geq 0,05$. Наступна доба характеризувалась підвищенням показників RrSO_2 першої групи до 77,80 (72,80; 80,10) % правої нирки та до 77,50 (73,40; 79,40) % лівої нирки проти 77,60 (74,83; 82,30) % та 79,00 (74,00; 85,00) % у другій групі; різниця невірогідна, $p \geq 0,05$. Після закінчення програми лікувальної гіпотермії регіональне насичення ниркової тканини характеризувалося піковими показниками у нашому дослідженні. Визначили такі дані: 77,50 (72,90; 83,40) % для правої нирки та 80,20 (79,10; 84,10) % для лівої нирки в групі кофеїну цитрату; 81,30 (77,10; 85,20) % і 83,52 (79,50; 89,10) % у групі теофіліну; показники зіставні, $p \geq 0,05$ (рис. 2).

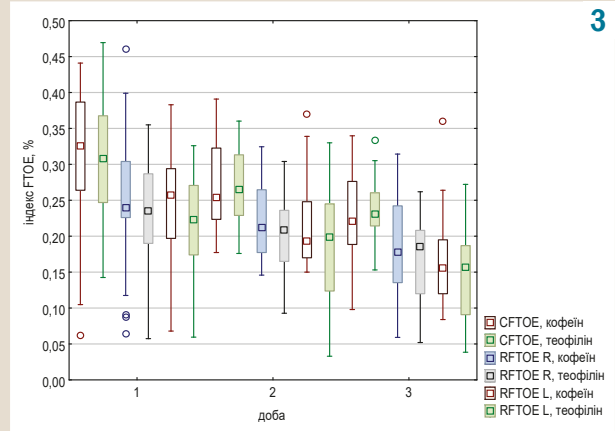
Лікувальна гіпотермія супроводжується підвищенням виділенням кисню нирками (FTOE) у вобах гіпоперфузії для підтримання достатнього рівня насичення тканин киснем. Розрахували фракційну екстракцію кисню мозковою та нирковою тканинами за формулою: $\text{FTOE} = (\text{SpO}_2 - (\text{CrSO}_2 \text{ або } \text{RrSO}_2)) / \text{SpO}_2$ [18]. Результати показали, що період зігрівання характеризується нормалізацією перфузії, підвищенням регіонарної ренальної сатурації та зниженням виділення кисню нирками (рис. 3).

Під час NIRS-моніторингу виявили, що зниження показників церебральної CrSO_2 фіксували дещо раніше, ніж ниркової, воно супроводжувалося змінами рівня насичення капілярної крові киснем. У такому випадку найчастішим втручанням було підвищення рівня FiO_2 . У разі погіршення стану новонародженого, що прогресувало (стійке зниження капілярної та периферичної сатурації, брадіаритмія, артеріальна гіпотензія, порушення кислотно-основного стану, судомна активність і зміна фонового патерну аЕЕГ), наступні втручання спрямовували на стабілізацію гемодинаміки, пригнічення судом, корегування метаболічного ацидозу та параметрів штучної вентиляції легень (ШВЛ).

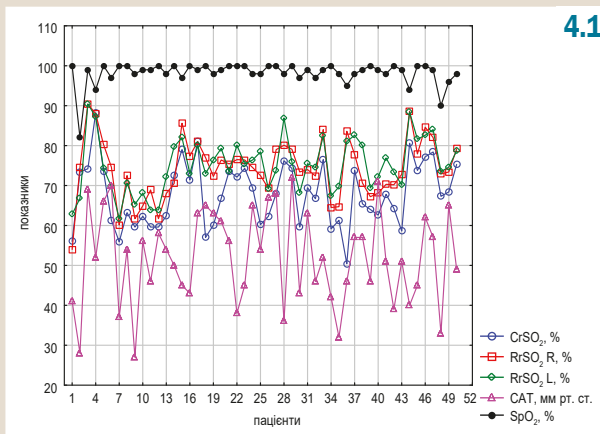
Зазначимо, що іноді показник системної гемодинаміки може відповідати віковій нормі, а рівень регіонарної CrSO_2 при цьому становить $\leq 60,00$ %, свідчить про істотні розлади перфузії в критично хворих немовлят. Саме оцінювання артеріального тиску в новонароджених є доволі складним і суперечливим, оскільки немає чітко встановлених нормативних значень цього показника в таких пацієнтів. У фахових джерелах наведено кілька варіацій нормативних діапазонів артеріального тиску (АТ), що ґрунтуються на показниках гестаційного віку, маси тіла при народженні, постменструального віку тощо. Всі вони, на жаль, встановлені шляхом неінвазивного вимірювання АТ, що не є «золотим стандартом» для точного визначення цього показника. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску в новонароджених є найпоширенішим, але доволі складним і неточним методом, оскільки часто призводить до завищення або недооцінювання показників у гемодинамічно нестабільних пацієнтів, які потребують негайного введення вазопресорних препаратів чи підвищення їхньої дози [19,20].



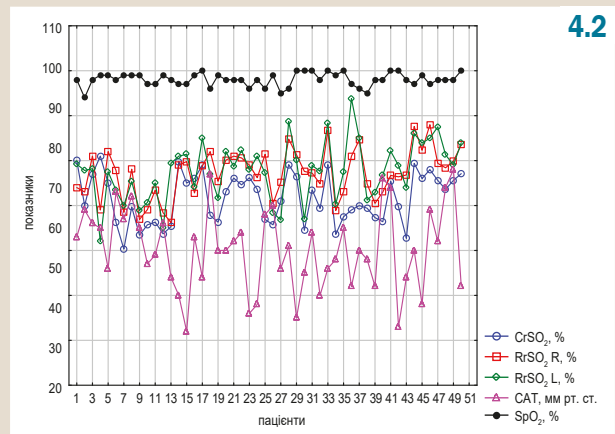
2



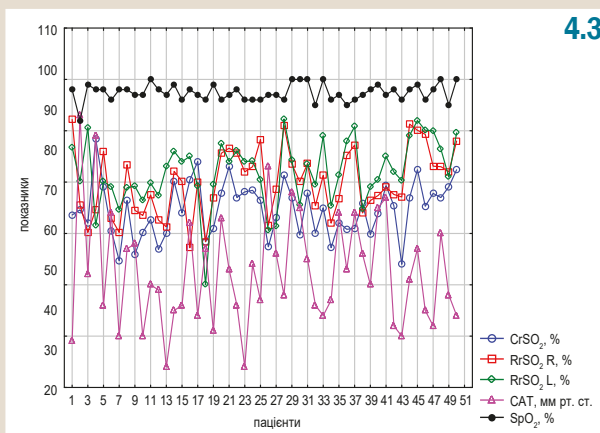
3



4.1



4.2



4.3

Рис. 2. Динаміка rSO₂ протягом перших 72 годин життя.

Рис. 3. Фракційна екстракція кисню (ФТОЕ) мозковою та нирковою тканинами у групах.

Рис. 4.1. Показники гемодинаміки у першу добу життя.

Рис. 4.2. Показники гемодинаміки у другу добу життя.

Рис. 4.3. Показники гемодинаміки у третю добу життя.

На рис. 4 наведено показники гемодинаміки для кожної окремої дитини, що з'єднані лініями для кращої візуалізації відмінностей, які одержали на практиці. Найбільша варіабельність притаманна показникам середнього АТ. Це може бути пов'язано з індивідуальним відновленням кровотоку та індивідуальним перебігом поліорганної недостатності.

Порівняно з мозком нирки гірше піддаються авторегуляції та зміні перфузії. Артеріальна гіпотензія може підвищувати ризик виникнення ГПН і негативно впливати на функцію нирок. Тому орієнтиром у нашому дослідженні було порушення саме церебрального кровотоку, виявлене під час безперервного NIRS-моніторингу;

про це свідчило зниження показників CrSO₂ ≤60,00 %. Усі новонароджені з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, які зазнали терапевтичного охолодження для стабілізації центральної гемодинаміки, потребували вазопресорної підтримки. Загалом, без істотної різниці між групами дослідження, 21 (42,00 %) новонародженому призначили волемічне навантаження розчином NaCl 0,9 % в об'ємі 10–20 мл/кг внутрішньовенно струминно в разі порушення церебрального кровотоку, p = 0,7414; U = 283,00. Для уникнення перенавантаження рідиною та враховуючи баланс добового споживання рідини відповідно до функції нирок, кристалоїди застосовували не більше ніж двічі, зважаючи на призначену терапію в

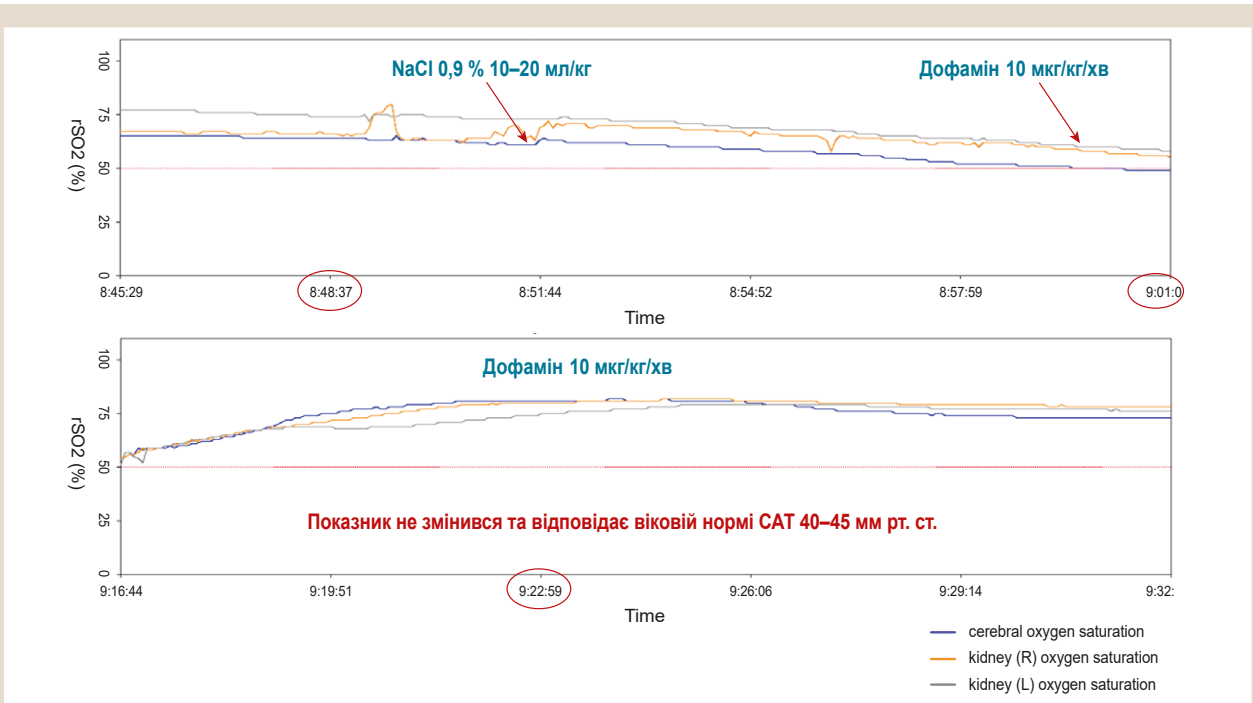


Рис. 5. Відновлення регіональної сатурації на тлі волемічного навантаження.

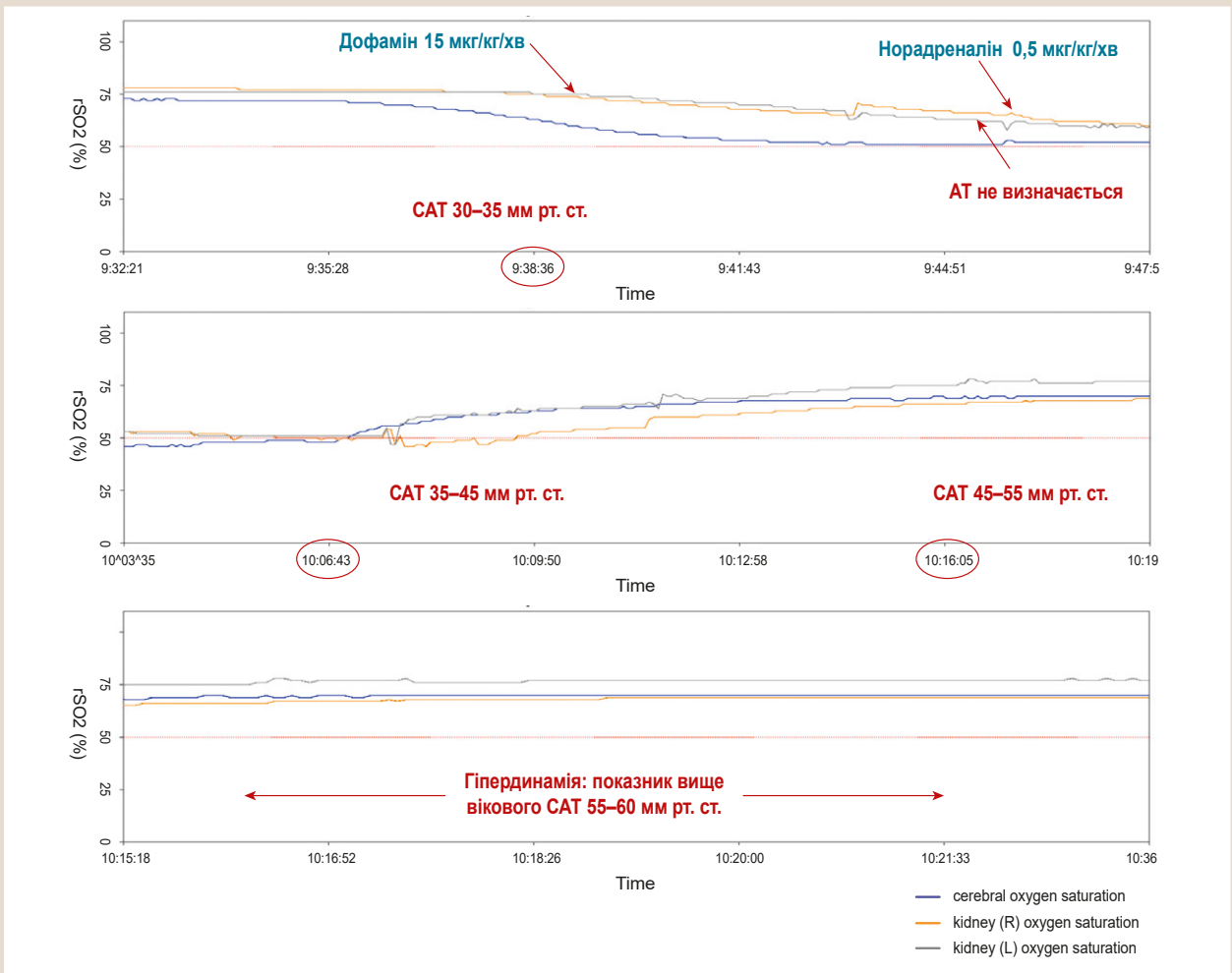


Рис. 6. Відновлення регіональної сатурації на тлі гіпердинамії.

Таблиця 1. Показники гострого пошкодження нирок у новонароджених за KDIGO (2012)

Показник, одиниці вимірювання	Без ГПН (n = 45)	ГПН (n = 5)	U	p-value
Креатинін, мкмоль/л, 1 доба	80,06 (67,33; 92,42)	116,61 (97,63; 165,8)	21,00	0,0033
Креатинін, мкмоль/л, 3 доба	68,45 (56,38; 83,15)	99,54 (76,24; 148,97)	39,00	0,0182
Креатинін, мкмоль/л, 5 доба	68,56 (56,98; 83,71)	160,94 (92,12; 167,78)	25,00	0,0049
Темп діурезу, мл/кг/год, 1 доба	2,70 (1,80; 3,80)	0,60 (0,50; 1,80)	54,00	0,0607
Темп діурезу, мл/кг/год, 2 доба	2,80 (2,20; 3,20)	2,30 (2,10; 2,60)	67,00	0,1456
Темп діурезу, мл/кг/год, 3 доба	2,40 (1,90; 3,20)	2,40 (1,80; 3,20)	110,50	0,9613

Таблиця 2. Результати лікування у групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Кофеїну цитрат (n = 25)	Теофілін (n = 25)	U	p-value
Тривалість ШВЛ, дні	5,95 (5,35; 6,88)	5,85 (4,75; 6,80)	274,00	0,4609
Тривалість перебування у ВАІТН, ліжко-дні	12,00 (9,00; 15,00)	12,00 (10,00; 14,00)	296,50	0,7636
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні	25,00 (21,00; 36,00)	22,00 (20,00; 28,00)	257,00	0,2859
Летальність	0	0	312,50	1,0000

пологових будинках. Втім, стабілізації гемодинамічних порушень завдяки призначеному лікуванню вдалося досягти лише у 4 (8,00 %) немовлят, 9 (18,00 %) пацієнтів додатково потребували підвищення дози дофаміну, а у 8 (16,00 %) новонароджених до терапії додано інші вазопресорні препарати (рис. 5).

Зважаючи на тяжкість стану, у 29 (58,00 %) немовлят церебральна гіпоксія залишалася рефрактерною до всіх утручань, тому для збереження адекватної перфузії мозку використовували керовану гіпертензію, що досягали комбінованим застосуванням фенілефрину, норепінефрину або епінефрину та гідрокортизону в 2 (4,00 %) новонароджених із цієї когорти (рис. 6).

Отже, гостре пошкодження нирок за модифікованою неонатальною шкалою KDIGO (2012) у стадії I діагностували в 4 (8,00 %) новонароджених, стадію II – в 1 (2,00 %); дані зіставні у групах дослідження – $p = 0,8009$; $U = 299,00$. Стадію 0 виявили у решти малюків – 45 (90,00 %) випадків. Жоден із новонароджених не мав стадії III за KDIGO (2012) та не потребував призначення замісної ниркової терапії (табл. 1).

Групи дослідження не відрізнялися за тривалістю респіраторної підтримки, кількістю ліжко-днів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та стаціонарні загалом. Летальні випадки не зафіксовані (табл. 2).

Обговорення

Розвиток дисфункціональної цереброваскулярної ауторегуляції спричиняє неврологічні пошкодження при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії в новонароджених. Моніторинг ауторегуляції має провідне значення для регулювання змін гемодинаміки в разі пошкодження головного мозку. Тому важливим є визначення оптимального середнього артеріального тиску для підтримання ауторегуляції.

Дослідження доводять, що артеріальний тиск, нижчий за оптимальний САТ, коли ауторегуляція є найнадійнішою, пов'язаний із більшим пошкодженням мозку на МРТ та гіршими нейрокогнітивними результатами в новонароджених зі гіпоксично-ішемічною енцефалопатією [21–24].

Визначення оптимальних показників насичення ниркової тканини киснем для доношених новонароджених

показано у дослідженні P. Montaldo et al. Науковці довели, що відразу після народження оксигенація ниркової тканини починається в діапазоні 40,00 %, а оскільки SpO_2 покращується до нормального рівня протягом перших 10 хвилин життя, оксигенація ниркової тканини також поліпшується до 80,00 % [25].

Вивченням ниркового кровотоку займалися також S. M. Bailey et al. Автори навели середні показники оксигенації ниркової тканини у доношених новонароджених у перші 48 год життя. Відсоток оксигенації підвищується до 90 % і повільно зменшується, оскільки нирковий кровотік покращується, збільшується споживання кисню відповідно до очікуваної нормальної фізіології розвитку нирок [26].

Інші узагальнені аналізи показали: оскільки нирки гірше піддаються регуляції порівняно з мозком, очевидно, що рівні ниркової сатурації знижуються під час охолодження (в середньому на 72 ± 9 %) та супроводжуються зменшенням серцевого викиду, нижчим серцевим ритмом і периферичною вазоконстрикцією. Протягом періоду зігрівання ниркова сатурація зростає до вихідного рівня (87 ± 6 %), а споживання кисню нирками зменшувалося зі збільшенням частоти серцевих скорочень і серцевого викиду [27,28].

Показано, що комбіноване використання EEG і NIRS у режимі реального часу дає змогу поліпшити розуміння біохімічних процесів у мозку шляхом аналізу відомостей про оксигенацію, гемодинаміку, метаболізм і функцію нейронів, а отже є інструментом для мультимодального оцінювання електричної та гемодинамічної активності мозку [29,30].

Зважаючи на те, що рівень сироваткового креатиніну підвищується лише через 48 год, коли настають незворотні пошкодження нефронів, зміни оксигенації, що відбуваються задовго до цього часу, можуть бути «терапевтичним вікном», коли конкретна терапія може змінити або запобігти травмі.

Результати опублікованих на сьогодні досліджень свідчать, що NIRS-моніторинг має суттєві перспективи як ранній індикатор поганої перфузії нирок у реальному часі та є стандартом діагностики у багатьох відділеннях неонатальної інтенсивної терапії для виявлення ризику, зниження захворюваності та негативних наслідків для розвитку немовлят.

Висновки

1. Неінвазивний моніторинг за допомогою ближньої інфрачервоної спектроскопії (NIRS) – частина мультимодального моніторингу оксигенації мозкової та ниркової тканин у немовлят із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що дає змогу отримати інформацію про баланс між доставленням кисню та його споживанням. Показники NIRS залежать від стану серцево-судинної системи, метаболічного дисбалансу, перинатальних і постнатальних втручань у критично хворих новонароджених.

2. Методика спрямована на раннє виявлення порушень кровообігу, розпізнавання специфічного ураження нирок і невідкладний терапевтичний вплив, що спрямований на відновлення функції нирок, запобігання розвитку або прогресуванню гострого пошкодження, хронічної хвороби нирок у майбутньому.

3. Результати підтверджують, що комбіноване призначення метилксантинів і підтримання оптимальної постнатальної гемодинаміки за допомогою ранньої NIRS-діагностики життєво важливе для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок у новонароджених із помірною або тяжкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, а вимірювання NIRS – об'єктивний спосіб контролю та керування гемодинамікою.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні наступні масштабні рандомізовані дослідження зі стандартизації протоколів клінічного моніторингу ниркової перфузії та для оцінювання впливу різних терапевтичних заходів на розвиток гострого пошкодження нирок, а також зіставлення ефективності керування гемодинамікою за допомогою спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання порівняно зі стандартним неінвазивним оцінюванням артеріального тиску для збереження функції нирок і покращення результатів лікування.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, шлунково-кишкового тракту та нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Відомості про авторів:

Стрижак Л. С., очний аспірант каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4204-2159](https://orcid.org/0000-0002-4204-2159)

Анікін І. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1125-0123](https://orcid.org/0000-0002-1125-0123)

Information about authors:

Stryzhak L. S., MD, PhD Student of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Anikin I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- Lawn J., Shibuya K., Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005. Vol. 83. Issue 6. P. 409-417.
- Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial / S. Shankaran et al. *JAMA*. 2017. Vol. 318. Issue 1. P. 57-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7218>
- Gunn A. J., Battin M. Towards faster studies of neonatal encephalopathy. *The Lancet. Neurology*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 21-22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30370-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30370-3)
- Cornette L. Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. *Facts, views & vision in Obstetrics and Gynaecology*. 2012. Vol. 4. Issue 2. P. 133-139.
- Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran et al. *The New England journal of medicine*. 2012. Vol. 366. Issue 22. P. 2085-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112066>
- Polglase G. R., Ong T., Hillman N. H. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clinics in Perinatology*. 2016. Vol. 43. Issue 3. P. 469-483. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.006>
- Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S. Kaur et al. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2011. Vol. 31. Issue 2. P. 129-134. <https://doi.org/10.1179/146532811x12925735813922>
- Understanding the Full Spectrum of Organ Injury Following Intrapartum Asphyxia / D. A. LaRosa, S. J. Ellery, D. W. Walker, H. Dickinson. *Frontiers in Pediatrics*. 2017. Vol. 5. P. 16. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00016>
- Mintzer J. P., Moore J. E. Regional tissue oxygenation monitoring in the neonatal intensive care unit: evidence for clinical strategies and future directions. *Pediatric Research*. 2019. Vol. 86. Issue 3. P. 296-304. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0466-9>
- Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume / P. M. Lemmers et al. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. Issue 4. e20153090. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3090>
- Early Cerebral Oxygen Extraction and the Risk of Death or Sonographic Brain Injury in Very Preterm Infants / K. K. Balegar, M. J. Stark, N. Briggs, C. C. Andersen. *The Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 164. Issue 3. P. 475-480.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.041>
- Toet M. C., Lemmers P. M. Brain monitoring in neonates. *Early human development*. 2009. Vol. 85. Issue 2. P. 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.11.007>
- Van Bel F., Mintzer J. P. Monitoring cerebral oxygenation of the immature brain: a neuroprotective strategy? *Pediatric Research*. 2018. Vol. 84. Issue 2. P. 159-164. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0026-8>
- The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants / P. Korček, Z. Straňák, J. Štrc, G. Naulaers. *Journal of Perinatology*. 2017. Vol. 37. Issue 10. P. 1070-1077. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.60>
- How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? / G. Escourrou et al. *Journal of Perinatology*. 2017. Vol. 37. Issue 9. P. 987-993. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.57>
- Batton B. Neonatal Blood Pressure Standards. *Clinics in Perinatology*. 2020. Vol. 47. Issue 3. P. 469-485. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.05.008>
- Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants / L. Hellström-Westas, I. Rosén, L. De Vries, G. Greisen. *NeoReviews*. 2006. Vol. 7. Issue 2. P. e76-e87. <https://doi.org/10.1542/neo.7-2-e76>
- Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates / T. Alderliesten et al. *Pediatric Research*. 2015. Vol. 79. Issue 1. P. 55-64. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.186>
- Lalan S. P., Warady B. A. Discrepancies in the normative neonatal blood pressure reference ranges. *Blood Pressure Monitoring*. 2015. Vol. 20. Issue 4. P. 171-177. <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000116>
- Antenatal and perinatal factors influencing neonatal blood pressure: a systematic review / H. Rabe et al. *Journal of Perinatology*. 2021. Vol. 41. Issue 9. P. 2317-2329. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01169-5>
- Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury / J. K. Lee et al. *Developmental Neuroscience*. 2016. Vol. 39. Issue 1-4. P. 248-256. <https://doi.org/10.1159/000452833>
- Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / M. Carrasco et al. *Pediatric Neurology*. 2018. Vol. 82. P. 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004>
- Apparent Diffusion Coefficient Scalars Correlate with Near-Infrared Spectroscopy Markers of Cerebrovascular Autoregulation in Neonates Cooled for Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury / A. Tekes et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2014. Vol. 36. Issue 1. P. 188-193. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4083>
- Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / J. A. Howlett et al. *Pediatric Research*. 2013. Vol. 74. Issue 5. P. 525-535. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.132>

- [25] Cerebral, renal and mesenteric regional oxygen saturation of term infants during transition / P. Montaldo et al. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015. Vol. 50. Issue 8. P. 1273-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.04.004>
- [26] Bailey S. M., Hendricks-Munoz K. D., Mally P. Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. *American journal of perinatology*. 2014. Vol. 31. Issue 4. P. 339-344. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349894>
- [27] Renal Saturation and Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia / V. Y. Chock, A. Frymoyer, C. G. Yeh, K. P. Van Meurs. *The Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 200. P. 232-239.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.076>
- [28] Hemodynamic Changes During Rewarming Phase of Whole-Body Hypothermia Therapy in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / T. W. Wu et al. *The Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 197. P. 68-74.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.067>
- [29] An analysis framework for the integration of broadband NIRS and EEG to assess neurovascular and neurometabolic coupling / P. Pinti et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 3977. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83420-9>
- [30] Simultaneous functional near-infrared spectroscopy and electroencephalography for monitoring of human brain activity and oxygenation: a review / A. M. Chiarelli, F. Zappasodi, F. Di Pompeo, A. Merla. *Neurophotonics*. 2017. Vol. 4. Issue 4. P. 041411. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.4.4.041411>
- [15] Escourrou, G., Renesme, L., Zana, E., Rideau, A., Marcoux, M. O., Lopez, E., Gascoin, G., Kuhn, P., Tourneux, P., Guellec, I., & Flammant, C. (2017). How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? *Journal of Perinatology*, 37(9), 987-993. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.57>
- [16] Batton, B. (2020). Neonatal Blood Pressure Standards. *Clinics in Perinatology*, 47(3), 469-485. <https://doi.org/10.1016/j.cip.2020.05.008>
- [17] Hellström-Westas, L., Rosén, I., De Vries, L., & Greisen, G. (2006). Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*, 7(2), e76-e87. <https://doi.org/10.1542/neo.7-2-e76>
- [18] Alderliesten, T., Dix, L., Baerts, W., Caicedo, A., Van Huffel, S., Nauelaers, G., Groenendaal, F., Van Bel, F., & Lemmers, P. (2015). Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatric Research*, 79(1), 55-64. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.186>
- [19] Lalan, S. P., & Warady, B. A. (2015). Discrepancies in the normative neonatal blood pressure reference ranges. *Blood Pressure Monitoring*, 20(4), 171-177. <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000116>
- [20] Rabe, H., Bhatt-Mehta, V., Bremner, S. A., Ahluwalia, A., McFarlane, R., Baygani, S., Batton, B., Klein, A., Ergenekon, E., Kopolowitz, L. P., Dempsey, E., Apele-Freimane, D., Iwami, H., Dionne, J. M., Rabe, H., Bhatt-Mehta, V., Bremner, S. A., Baygani, S., Batton, B., ... Dionne, J. M. (2021). Antenatal and perinatal factors influencing neonatal blood pressure: a systematic review. *Journal of Perinatology*, 41(9), 2317-2329. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01169-5>
- [21] Lee, J. K., Poretti, A., Perin, J., Huisman, T. A., Parkinson, C., Chavez-Valdez, R., O'Connor, M., Reyes, M., Armstrong, J., Jennings, J. M., Gilmore, M. M., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Tekes, A. (2016). Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Developmental Neuroscience*, 39(1-4), 248-256. <https://doi.org/10.1159/000452833>
- [22] Carrasco, M., Perin, J., Jennings, J. M., Parkinson, C., Gilmore, M. M., Chavez-Valdez, R., Massaro, A. N., Koehler, R. C., Northington, F. J., Tekes, A., & Lee, J. K. (2018). Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Neurology*, 82, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004>
- [23] Tekes, A., Poretti, A., Scheurkogel, M. M., Huisman, T. A. G. M., Howlett, J. A., Alqahtani, E., Lee, J. H., Parkinson, C., Shapiro, K., Chung, S. E., Jennings, J. M., Gilmore, M. M., Hogue, C. W., Martin, L. J., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Lee, J. K. (2014). Apparent Diffusion Coefficient Scalars Correlate with Near-Infrared Spectroscopy Markers of Cerebrovascular Autoregulation in Neonates Cooled for Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury. *American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 188-193. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4083>
- [24] Howlett, J. A., Northington, F. J., Gilmore, M. M., Tekes, A., Huisman, T. A., Parkinson, C., Chung, S. E., Jennings, J. M., Jamrogowicz, J. J., Larson, A. C., Lehmann, C. U., Jackson, E., Brady, K. M., Koehler, R. C., & Lee, J. K. (2013). Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 74(5), 525-535. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.132>
- [25] Montaldo, P., De Leonibus, C., Giordano, L., De Vivo, M., & Gilberti, P. (2015). Cerebral, renal and mesenteric regional oxygen saturation of term infants during transition. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(8), 1273-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.04.004>
- [26] Bailey, S. M., Hendricks-Munoz, K. D., & Mally, P. (2014). Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. *American journal of perinatology*, 31(4), 339-344. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349894>
- [27] Chock, V. Y., Frymoyer, A., Yeh, C. G., & Van Meurs, K. P. (2018). Renal Saturation and Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *The Journal of Pediatrics*, 200, 232-239.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.076>
- [28] Wu, T. W., Tamrazi, B., Soleymani, S., Seri, I., & Noori, S. (2018). Hemodynamic Changes During Rewarming Phase of Whole-Body Hypothermia Therapy in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, 197, 68-74.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.067>
- [29] Pinti, P., Siddiqui, M. F., Levy, A. D., Jones, E., & Tachtsidis, I. (2021). An analysis framework for the integration of broadband NIRS and EEG to assess neurovascular and neurometabolic coupling. *Scientific reports*, 11(1), 3977. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83420-9>
- [30] Chiarelli, A. M., Zappasodi, F., Di Pompeo, F., & Merla, A. (2017). Simultaneous functional near-infrared spectroscopy and electroencephalography for monitoring of human brain activity and oxygenation: a review. *Neurophotonics*, 4(4), 041411. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.4.4.041411>

Особливості молекулярно-біологічного та гормонального статусу пухлини у хворих на рак ендометрія

А. А. Міхановський *^{E,F}, Ю. В. Харченко ^{A,D}, О. М. Сухіна ^{E,F},
І. М. Кругова ^{B,C}, Н. М. Щит ^{B,C}

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

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

Ключові слова:

рак ендометрія,
молекулярно-біологічні маркери,
експресія,
естроген,
прогестерон,
рецидив.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 574-579

*E-mail:
medradiologia@amnu.gov.ua

Рак ендометрія (РЕ) посідає друге місце у структурі онкогінекологічних захворювань в Україні та всьому світі. Понад 80 % рецидивів виникають у перші 2 роки після хірургічного лікування. Молекулярно-біологічні маркери (МБМ) широко вивчають при різних онкологічних захворюваннях, оскільки саме вони дають змогу краще зрозуміти етіологію та патогенез злоякісного росту.

Мета роботи – вивчити молекулярно-біологічні маркери та гормональний статус пухлини у хворих на РЕ та визначити їхнє практичне значення.

Матеріали та методи. Молекулярно-біологічні маркери пухлини вивчали у 89 хворих на РЕ I–IV стадій. Для вивчення гормонального статусу пухлини у хворих на РЕ здійснили 119 обстежень.

Результати. Виявили достовірні взаємозв'язки між рівнем експресії МБМ, гормональним статусом пухлини, наявністю рецидиву захворювання та віком хворих на РЕ. Новизна дослідження полягає в обґрунтуванні індивідуалізації лікування хворих на РЕ на підставі визначення молекулярно-біологічних особливостей пухлини та їхнього прогностичного значення. Визначили, що рівні експресії досліджених МБМ і рецепторів ER, PR у хворих на РЕ відрізняються залежно від віку, наявності, локалізації та тяжкості рецидиву захворювання. З-поміж хворих на РЕ визначили групу пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання.

Розробили технологію комбінованого лікування хворих на РЕ I–II (T1-2N0M0) стадії з негативним рецепторним статусом (ER–, PR–), з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання, в якій оцінювання рівнів МБМ (VEGF, Bcl-2, Ki-67), ступеня диференціювання, глибини інвазії пухлини в міометрій та її локалізації в порожнині матки дали змогу індивідуалізувати вибір схеми ад'ювантної терапії. Це підвищило ефективність лікування, дало змогу запобігти виникненню локорегіонарних рецидивів і віддалених метастазів.

Висновки. Рівні експресії досліджених молекулярно-біологічних маркерів і рецепторів ER, PR відрізняються залежно від віку, локалізації та тяжкості рецидиву захворювання. Це можна використовувати для визначення ризику виникнення рецидиву у хворих на РЕ.

Key words:

endometrial
cancer, biological
tumor markers,
expression,
estrogens,
progesterone,
relapse.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (5), 574-579

Peculiarities of molecular-biological and hormonal tumor status in patients with endometrial cancer

O. A. Mikhanovskyi, Yu. V. Kharchenko, O. M. Sukhina, I. M. Kruhova, N. M. Shchyt

Endometrial cancer (EC) ranks second in the structure of oncogynecological diseases both in Ukraine and worldwide. More than 80 % of recurrences occur in the first two years after surgical treatment. Molecular biological markers are extensively studied in different oncological diseases, because they allow to understand the etiology and pathogenesis of malignant growth more deeply.

Aim. To study molecular biological markers and tumor hormonal status in patients with EC and determine their practical significance.

Materials and methods. Molecular biologic markers of the tumor were studied in 89 stage I–IV EC patients. To study the hormonal status of the tumor in EC patients, 119 examinations were carried out.

Results. Significant correlations were found between the level of molecular biological marker (MBM) expression, hormonal status of the tumor, the presence of disease recurrence, and the age of EC patients. The novelty of the study lay in the substantiation of treatment individualization for EC patients based on the determination of the tumor molecular biological characteristics and their prognostic value. It has been proven that the expression level of the studied MBM, ER and PR receptors in EC patients differed depending on age, presence, localization and severity of disease recurrence. A group of patients with a high risk of the disease recurrence has been revealed among EC patients.

For the first time, a technology has been developed for the combined treatment of patients with I–II (T1-2N0M0) stages of EC with a negative receptor status (ER–, PR–) and a high risk of the disease recurrence to assess MBM levels (VEGF, Bcl-2, Ki-67), degree of differentiation, myometrial invasion depth and tumor localization in the uterine cavity allowing to individualize the choice of adjuvant therapy regimen, thus improving the effectiveness of treatment and preventing the occurrence of locoregional relapses and distant metastases.

Conclusions. For the first time, the expression levels of the studied molecular biological markers and ER and PR receptors have been shown to differ depending on age, localization, and relapse severity, which could be used to determine the risk of relapse in EC patients.

В Україні й усьому світі рак ендометрія (РЕ) посідає друге місце у структурі онкогінекологічних захворювань після раку грудної залози. За даними Національного канцер-реєстру України, захворюваність на РЕ нині становить 28 випадків на 100 000 жіночого населення [1]. За зведеними даними Міжнародної федерації акушерів і гінекологів, п'ятирічної виживаності при РЕ вдається досягти тільки в 67,7 % пролікованих хворих, а 22,4 % пацієнток гинуть у цей термін спостереження від рецидивів і метастазів пухлини. П'ятирічна виживаність хворих, яких лікували комбінованим методом, становить 73,0–96,0 %.

Аналіз частоти розвитку рецидивів і метастазів РЕ залежно від їх локалізації показав: рецидиви захворювання частіше виявляють на вагінальному рубці (6,4 %), метастази частіше визначають у піхві (2,7 %), периферичних лімфатичних вузлах (3,2 %), черевній порожнині (4,8 %), легенях (3,7 %). Понад 80 % рецидивів виникають у перші 2 роки після хірургічного лікування. Зі збільшенням проміжку часу після операції прогресивно зменшується ймовірність виникнення локорегіонарних рецидивів. Віддалені метастази в лімфатичних вузлах та органах виникають і в перші 2 роки, і в віддаленіші терміни, не залежать від обсягу хірургічного втручання [2–4].

Рак ендометрія – новоутворення зі складним механізмом злоякісної трансформації. В його виникненні важливу роль відіграють ендокринно-обмінні порушення, зумовлені ураженням нейрогуморальних систем, що відповідальні за кореляцію між різними органами репродуктивної та ендокринної системи. Навіть у хворих із однаковою клінічною стадією захворювання результати лікування можуть варіювати в широких межах залежно від чинників ризику.

Останнім часом активно вивчають молекулярно-біологічні маркери (МБМ) пухлини при різних онкологічних захворюваннях, оскільки саме вони дають змогу краще зрозуміти етіологію та патогенез злоякісного росту, вивчити процеси, що перебігають в організмі хворого [5,6].

Експресія *mt p53* відіграє важливу роль у розвитку агресивності раку та може бути прогностичним чинником. Geisler J. P. et al. вважають, що FIGO стадія та гіперекспресія білка *p53* – єдині незалежні прогностично значущі фактори для недиференційованої карциноми ендометрія. Разом із *mt p53* послідовно вивчають роль гена *Bcl-2* в апоптозі. Вважають, що гіперекспресія *Bcl-2* призводить до неопластичного процесу. Актуальним залишається вивчення фактора росту ендотелію судин (VEGF), який є головним чинником індукції утворення нових судин у пухлині. Для вивчення проліферативної активності пухлини досліджують білок *Ki-67* – ядерний протеїн, маркер проліферативної активності [7,8].

У доступній фаховій літературі немає систематизованих даних щодо наявності взаємозв'язків між експресією МБМ у хворих на РЕ та гормонального статусу пухлини для прогнозування перебігу захворювання [9].

Мета роботи

Вивчити молекулярно-біологічні маркери та гормональний статус пухлини у хворих на РЕ та визначити їхнє практичне значення.

Матеріали і методи дослідження

Молекулярно-біологічні маркери пухлини вивчили у 89 хворих на РЕ I–IV стадії. Вік пацієнтів із РЕ – від 31 до 77 років; більшість хворих – віком 51–70 років – 46 (51,7 %). Найчастіше діагностували IB (T1vN0M0) та II (T2N0M0) стадії РЕ (30,3 % і 25,8 % відповідно), помірнодиференційовану аденокарциному ендометрія (61,8 %).

Лікування хворих на РЕ було хірургічним, комбінованим і комплексним залежно від стадії захворювання та гістологічної структури пухлини.

Хірургічне втручання виконали хворим із T1a-vN0M0 РЕ в обсязі екстирпації матки з придатками; пацієнткам із T1v-3N0-1M0-1 РЕ здійснили розширену екстирпацію матки з придатками та резекцію сальника. Після лапаротомії оглядали органи черевної порожнини, тазові та парааортальні лімфатичні вузли.

Проаналізували рівні МБМ, що дослідили, у хворих на РЕ з рецидивом захворювання та без нього. Рецидив захворювання виявили у 13 (14,6 %) пацієнток: з IA (T1aN0M0) – 2 (15,4 %) випадки, IB (T1vN0M0) – 4 (30,8 %), II (T2N0M0) – 1 (7,7 %) особа, III (T1-3N0-1M0) – 3 (23,1 %), IV (T1-3N0-1M1) – 3 (23,1 %) жінки. Рецидив захворювання не виявили в 76 (85,4 %) хворих на РЕ, більшість із них мали IB (T1vN0M0) та II (T2N0M0) стадію.

Для вивчення особливостей імунотипу паренхіматозного компонента карцином імуногістохімічним методом в пухлинних клітинах оцінювали експресію низько- і високомолекулярних цитокератинів *Cytokeratin PAN*, *AE1/AE3*, *Cytokeratin HMW βE34*.

Критерії прогнозу біологічної агресивності новоутворень вивчали за допомогою маркера проліферативної активності *Ki-67* (*Mib-1*), маркерів апоптозу *Bcl-2* (124) і *p53* з використанням первинних моноклональних антитіл (МКАТ), *Ready-to-Use*.

Неоангіогенез пухлинної строми оцінювали, застосовуючи фактор росту ендотелію судин (VEGF).

Демаскувальну термічну обробку виконали за методом кип'ятіння зрізів у цитратному буфері (pH 6,0). Для візуалізації первинних антитіл застосовували систему детекції *UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer* (Thermo Scientific). Як хромоген використовували *DAB* (діамінобензидин).

Результати обраховували за допомогою окулярної сітки Г. Г. Автандилова (2002 р.) у 10 довільно обраних полях зору при збільшенні $\times 400$.

Патоморфологічне дослідження зразків тканини РЕ для вивчення МБМ здійснили в лабораторії «Прайм-тест» та на кафедрі патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Імуногістохімічну мітку оцінювали за двома параметрами: ступінь поширення та інтенсивність забарвлення. Ступінь поширення мітки враховували за процентним вмістом забарвленої цитоплазми клітин від загальної кількості клітин у полі зору (*Ki-67* (*Mib-1*) і *p53*). Для визначення ступеня вираженості (інтенсивності) забарвлення використали напівкількісну шкалу: «+» – слабка, «++» – помірна, «+++» – виражена цитоплазматична (для *Cytokeratin PAN*, *Cytokeratin HMW βE34*, VEGF, *bcl-2* (124) або мембранна (для *Cytokeratin PAN* і *Cytokeratin HMW βE34*) реакція.

Таблиця 1. Гормональний статус хворих на PE

Гормональний статус, n = 119	Кількість хворих	
	абс.	%
ER+ PR+	55	46,2
ER+ PR-	19* F = 0,000000 $\chi^2 = 25,42$	16,0
ER- PR+	14* ** F = 0,000000 $\chi^2 = 34,31$ F = 0,007604 $\chi^2 = 7,92$	12,0
ER- PR-	31* F = 0,001831 $\chi^2 = 10,49$	26,0

*: вірогідні відмінності за частотою виявлення хворих, у яких визначили чутливість пухлини до естрогену, прогестерону та інші види чутливості ($p < 0,05$); **: вірогідні відмінності за частотою виявлення хворих, в яких не визначили чутливість до естрогену, прогестерону та інші види чутливості ($p < 0,05$).

Комплекс морфологічних досліджень здійснили на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s).

Статистично результати опрацювали за допомогою програми Statistica. Для визначення вірогідності отриманих даних використали точний метод Фішера, t-критерій Стьюдента, метод максимально вірогідного оцінювання для малої кількості спостережень.

Результати

Дослідження МБМ показало, що хворі на PE незалежно від наявності рецидиву мали помірну експресію Bcl-2 – 46,2 % і 34,2 %, негативну експресію mt p53 – 92,3 % і 86,8 %. У хворих із рецидивом захворювання не виявили експресію фактора росту ендотелію судин і проліферативної активності – 38,5 % і 46,2 % випадків. У хворих без рецидиву визначили помірну експресію VEGF – 29,1 %, слабку експресію (10–29 %) Ki-67 – 47,3 %.

У хворих на PE віком 31–40 років, на відміну від хворих старшого віку, експресія фактора росту ендотелію судин і маркера апоптозу Bcl-2 була високою – по 66,7 %. В осіб віком понад 50 років не визначили експресію або виявили слабку експресію VEGF і Ki-67, але спостерігали в хворих із рецидивом захворювання. Bcl-2 мав слабку експресію у хворих віком 61–70 років – 34,4 %. У віковій групі від 41 до 50, від 51 до 60 років і понад 70 років експресія маркера апоптозу Bcl-2 була помірною – 50,0 %, 35,1 % і 55,5 % відповідно. Це також спостерігали у хворих із рецидивом захворювання. В усіх вікових групах хворих на PE mt p 53 мав негативну експресію. Тільки 11 пацієнток віком понад 50 років мали позитивну експресію mt p53, у хворих молодшого віку позитивну експресію маркера апоптозу не виявили.

Для вивчення гормонального статусу пухлини у хворих на PE здійснили 119 обстежень. Відомості щодо поділу хворих на PE залежно від гормонального статусу наведено в таблиці 1.

З-поміж обстежених хворих достовірно меншість становили пацієнтки, в яких не виявили чутливість до ER, але чутливі PR. Вірогідно найбільша кількість хворих на PE мали позитивний статус ER+ PR+ (46 %), на другому місці – ER- PR- (26 %), найменша кількість хворих – із гормональним статусом ER- PR+.

Більшість хворих у всіх вікових групах мали ER+ PR+ гормональний статус. Хворі на PE віком до 50 років у більшості спостережень мали ER+ PR+, до 40 років – 100 % випадків, від 41 року до 50 років – 50 %. У жодної хворої віком до 40 років не визначили негативний гормональний статус пухлини. У хворих віком понад 50 років ER- PR- статус пухлини визначали майже у 1,5 раза частіше, ніж ER+ PR- та ER- PR+.

Достовірні відмінності за частотою виникнення рецидиву захворювання у хворих на PE із різним гормональним статусом не виявили. У більшості пацієнток без рецидиву і з ним встановили позитивний статус ER і PR (47,0 % і 36,8 % відповідно).

У результаті аналізу локалізації рецидиву захворювання визначили: з-поміж пацієнток із гормональним статусом ER+ PR+ у 7 виявили рецидив PE, в одному випадку – генералізацію процесу черевною порожниною, у другому – метастаз у печінку. У 4 хворих із гормональним статусом ER- PR- також визначили рецидив захворювання, але в одному випадку – генералізацію процесу черевною порожниною та метастази в головний мозок, у другому – генералізацію процесу черевною порожниною, метастази у лімфатичній системі та інфільтрат у малому тазі.

Під час вивчення гормонального статусу пухлини хворих на PE I–IV стадій та експресії МБМ позитивну експресію mt p53 виявили при ER- PR- гормональному статусі в осіб віком понад 50 років.

Експресію Ki-67 виявили у 46,2 % хворих на PE із рецидивом захворювання та у хворих віком понад 60 років – 48,7 % випадків, не визначили при ER- PR+ та ER- PR- статусі пухлини. Слабку та помірну експресію Ki-67, яку спостерігали в пацієнтів віком до 50 років і коли не виникав рецидив захворювання (60,5 % випадків), встановили при ER+ PR+ і ER+ PR- статусі пухлини.

Отже, помірну експресію (30–59 %) VEGF, яку виявили у хворих без рецидиву захворювання (29,1 %), визначили у пацієнтів з ER- PR+ та ER+ PR-.

Аналіз експресії маркера апоптозу Bcl-2 залежно від гормонального статусу пухлини у хворих на PE показав: у більшості спостережень превалює слабка та помірна експресія Bcl-2, яку визначали при всіх комбінаціях гормонального статусу пухлини. Експресію маркера апоптозу не спостерігали частіше при ER- PR- статусі.

За допомогою кластерного аналізу комп'ютерна програма поділила 86 хворих на PE I–IV стадій на три кластери, виявили кореляційні зв'язки між показниками (табл. 2, 3).

Кластерний аналіз (Data clustering) належить до багатовимірних статистичних процедур, що виконують розподіл заданої вибірки об'єктів на підмножини, які називаються кластерами, так, щоб кожен кластер складався зі схожих об'єктів, а об'єкти різних кластерів істотно відрізнялися. Головна відмінність кластеризації від класифікації полягає в тому, що на початку дослідження перелік груп чітко не заданий і визначається в процесі роботи алгоритму [10]. Незалежно від конкретної сфери застосування кластерного аналізу, передбачає такі етапи:

1. Відбір вибірки для кластеризації;
2. Визначення множини характеристик, за якими оцінюватимуть об'єкти у вибірці;

3. Обчислення значень тієї чи іншої міри схожості між об'єктами;

4. Застосування одного з методів кластерного аналізу для створення груп схожих об'єктів;

5. Перевірка достовірності результатів кластеризації.

Кластеризацію хворих здійснили за алгоритмом к-середніх, дія якого спрямована на мінімізацію сумарного квадратичного відхилення точок кластерів від центрів цих кластерів. У результаті виконання алгоритму вибірка розбивається на задану кількість кластерів, кожний об'єкт вибірки отримує відповідний номер кластера, визначають відстань кожного об'єкта вибірки від центру кластера.

Для кластеризації хворих на РЕ використали такі показники: гормональний статус пухлини та рівень експресії МБМ – mt p53, Ki-67, Vcl-2 і VEGF. Після кластеризації проаналізували відповідні показники пацієнтів (стадія захворювання, всі значення маркерів, рецидив захворювання, термін до рецидиву, вік хворих), віднесених до різних кластерів.

Отже, до першого кластера віднесено усіх хворих із позитивним гормональним статусом пухлини (ER+ PR+), а до третього – 95,6 % хворих із негативним – ER– PR–. У другому кластері у 54,8 % хворих на РЕ пухлина була чутливою до естрогену, у 45,2 % – до прогестерону.

У таблиці 3 наведено розподіл хворих на РЕ I–IV стадій у кластерах відповідно до рівнів експресії МБМ. У всіх кластерах вірогідно більшість становили хворі з відсутністю експресії mt p53.

Отже, виявили взаємозв'язок між рівнем експресії МБМ і гормональним статусом пухлини. Відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між першим (ER+ PR+) і третім (ER– PR–) кластером вірогідні ($p < 0,05$). Відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між другим (ER+ PR–; ER– PR+) та іншими кластерами достовірні ($p < 0,05$); відмінності за частотою виявлення позитивної та негативної експресії mt p53 достовірні ($p < 0,05$).

Встановили, що достовірно найбільша кількість хворих на РЕ з помірним рівнем експресії (30–59 %) VEGF належить до другого кластера (ER+PR–; ER–PR+) порівняно з першим і третім; ця група хворих у нашому дослідженні мала найбільшу безрецидивну виживаність.

Обговорення

Новизна дослідження полягає в обґрунтуванні індивідуалізації лікування хворих на РЕ на підставі визначення молекулярно-біологічних особливостей пухлини та їхнього прогностичного значення. Визначили, що рівні експресії досліджених МБМ і рецепторів ER, PR у хворих на РЕ відрізняються залежно від віку, наявності, локалізації та тяжкості рецидиву захворювання. 3-поміж хворих на РЕ визначили групу пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання. Розробили технологію комбінованого лікування хворих на РЕ I–II (T1–2N0M0) стадії з негативним рецепторним статусом (ER–, PR–), з високим ризиком виникнення рецидиву захворювання, в якій оцінювання рівнів МБМ (VEGF, Vcl-2, Ki-67), ступеня диференціювання, глибини інвазії пухлини в міометрій та її локалізації в порожнині матки

Таблиця 2. Розподіл хворих на РЕ у кластерах відповідно до гормонального статусу

Показник	Кластер, n = 86		
	1, n = 32	2, n = 31	3, n = 23
ER+ PR +	32 (100)	0	0
ER+ PR–	0	17 (54,8 %)	0
ER– PR+	0	14 (45,2 %)	1 (4,4 %)
ER– PR–	0	0	22 (95,6 %)

Таблиця 3. Розподіл хворих на РЕ у кластерах за рівнем експресії МБМ

Показник	Рівень експресії	Кластер, n = 86		
		1 (ER+ PR+), n = 32	2 (ER+ PR–), (ER– PR +), n = 31	3 (ER– PR–), n = 23
mt p53	Негативний	28 (87,5 %)	31 (100 %)	18 (78,2 %)
	Позитивний	4 (12,5)*** F = 0,000000 $\chi^2 = 36,0$	0*** F = 0,000000 $\chi^2 = 62,0$	5 (21,7 %)** F = 0,000294 $\chi^2 = 14,7$
Ki-67, %	0–9	5 (15,6 %)	11 (35,5 %)	13 (56,6 %)* F = 0,002969 $\chi^2 = 10,17$
	10–29	17 (53,1 %)	13 (41,9 %)	7 (30,4 %)
	30–49	6 (18,8 %)	6 (19,4 %)	1 (4,3 %)
	50–100	4 (12,5 %)	1 (3,2 %)	2 (8,7 %)
Vcl-2, %	0–9	5 (15,6 %)	4 (12,9 %)	8 (34,8 %)
	10–29	11 (34,4 %)	11 (35,5 %)	4 (17,4 %)
	30–59	9 (28,1 %)	12 (38,7 %)	7 (30,4 %)
	60–100	7 (21,9 %)	4 (12,9 %)	4 (17,4 %)
VEGF, %	0–9	9 (28,1 %)	9 (29,0 %)	8 (34,8 %)
	10–29	10 (31,3 %)	4 (12,9 %)	7 (30,4 %)
	30–59	6 (18,8 %)** F = 0,008468 $\chi^2 = 7,48$	16 (51,6 %)	3 (13,0 %)** F = 0,004136 $\chi^2 = 8,61$
	60–100	7 (21,8 %)	2 (6,5 %)	5 (21,8 %)

*: відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між першим і третім кластером достовірні ($p < 0,05$); **: відмінності за частотою виявлення відповідного рівня експресії МБМ між другим та іншими кластерами вірогідні ($p < 0,05$); ***: відмінності за частотою виявлення позитивної та негативної експресії mt p53 достовірні ($p < 0,05$).

дало змогу індивідуалізувати вибір схеми ад'ювантної терапії. Це підвищило ефективність лікування, сприяло запобіганню виникненню локорегіонарних рецидивів і віддалених метастазів.

Висновки

1. Рівень експресії МБМ у пухлинах хворих на РЕ відрізняється залежно від наявності рецидиву захворювання. У хворих із рецидивом РЕ, на відміну від пацієток без нього, не виявили експресію VEGF, проліферативну активність і mt p53 (38,5 %, 46,2 %, 46,2 % відповідно) при помірній (30–59 %) експресії Vcl-2 – 46,2 %.

2. Встановили взаємозв'язок між рівнем експресії МБМ і віком хворих на РЕ. У хворих віком 31–40 років експресія фактора ендотелію судин і маркера апоптозу Vcl-2 висока – по 66,7 %. У пацієнтів віком понад 50 років не виявили експресію або визначили слабку експресію VEGF і Ki-67. Vcl-2 характеризувався слабкою експресією у хворих віком 61–70 років – 34,4 %. У віковій групі 41–60 років, 51–60 років й у хворих віком понад 70 років експресія маркера апоптозу Vcl-2 помірна (50,0 %, 35,1 % та 55,5 % відповідно). В усіх вікових групах хворих на РЕ mt p53 мав негативну експресію. Тільки 11 паці-

енток віком понад 50 років мали позитивну експресію mt p53, у хворих молодшого віку позитивну експресію маркера апоптозу не встановили.

3. Гормональний статус пухлини залежить від віку хворих на РЕ. Пацієнтки з РЕ віком до 50 років у більшості спостережень мали ER+ PR+, до 40 років – 100 %, 41–50 років – 50 % випадків. У жодної пацієнтки віком до 40 років не виявили негативний гормональний статус пухлини. У хворих віком понад 50 років ER– PR– статус пухлини визначили майже в 1,5 раза частіше, ніж ER+ PR– та ER– PR+.

4. Встановили вплив гормонального статусу пухлини на локалізацію та тяжкість рецидиву РЕ. У хворих із гормональним статусом ER– PR–, на відміну від ER+ PR+, виникли рецидиви захворювання. В одному випадку зареєстрували генералізацію процесу черевною порожниною та метастази в головний мозок, у другому – генералізацію процесу черевною порожниною, метастази в лімфатичну систему та інфільтрат у малому тазі.

5. Відмінностей за частотою виявлення рецидиву захворювання у хворих на РЕ залежно від гормонального статусу не було. Однак визначили вплив гормонального статусу пухлини на локалізацію та тяжкість рецидиву захворювання. У більшості пацієнток без рецидиву та з ним визначили позитивний статус ER і PR (47,0 % і 36,8 % відповідно). Серед пацієнток із гормональним статусом ER+ PR+ у 7 випадках зафіксували рецидив РЕ, в одному випадку – генералізацію процесу черевною порожниною, у другому – метастаз у печінку. У 4 хворих із гормональним статусом ER– PR– також діагностували рецидив захворювання, але в одному випадку визначили генералізацію процесу черевною порожниною та метастази у головний мозок, у другому – генералізацію процесу черевною порожниною, метастази в лімфатичній системі та інфільтрат у малому тазі.

6. Виявили зв'язок між рівнем експресії МБМ, гормональним статусом пухлини, наявністю рецидиву захворювання та віком хворих на РЕ. Позитивна експресія mt p53 встановлена при ER– PR– гормональному статусі в осіб віком понад 50 років.

7. Експресію Ki-67 не виявили у 46,2 % хворих на РЕ із рецидивом захворювання та у хворих віком понад 60 років – 48,7 %; визначили при ER– PR+ та ER– PR– статусі пухлини. Слабку та помірну експресію Ki-67 спостерігали у пацієнтів віком до 50 років та за відсутності рецидиву захворювання – 60,5 %, виявили ER+ PR+ та ER+ PR– статус пухлини. Помірну експресію (30–59 %) VEGF спостерігали у хворих без рецидиву захворювання – 29,1 %, у пацієнтів з ER– PR+ та ER+ PR–.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані дані, дослідження має перспективний напрям, збільшення групи дослідження дасть змогу збільшити вірогідність прогнозу захворювання та визначення ризику виникнення рецидиву у хворих на РЕ.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України»: «Розробити заходи для покращення результатів комплексного лікування хворих на розповсюджений рак ендометрія та рецидивів захворювання», держреєстрація № 0118U003211.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 14.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.07.2022

Відомості про авторів:

Міхановський О. А., д-р мед. наук, професор, зав. відділення онкологічної гінекології, провідний науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-5156-6958](https://orcid.org/0000-0002-5156-6958)

Харченко Ю. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0003-2008-8356](https://orcid.org/0000-0003-2008-8356)

Сухина О. М., д-р мед. наук, професор, лікар-променевиї терапевт відділення променевої терапії, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-1272-0764](https://orcid.org/0000-0002-1272-0764)

Кругова І. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-9067-9752](https://orcid.org/0000-0002-9067-9752)

Цит Н. М., лікар гінеколог-онколог відділення онкологічної гінекології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-2444-7208](https://orcid.org/0000-0002-2444-7208)

Information about authors:

Mikhanovskiy O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncological Gynecology, Leading Researcher of the Department of Oncological Surgery, Oncological Gynecology Group, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Kharchenko Yu. V., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Oncological Surgery, Oncological Gynecology Group, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Sukhina O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Radiation Therapist, Department of Radiation Therapy, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Kruhova I. M., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Oncological Surgery, Oncological Gynecology Group, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Shchyt N. M., MD, Gynecological Oncologists, Department of Oncological Gynecology, SO "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Список літератури

- [1] Рак в Україні. 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. Київ, 2019. № 20. 101 с. URL : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm
- [2] Морфологічне обґрунтування радіомодифікації передопераційної променевої терапії у хворих на розповсюджений рак ендометрія / О. А. Міхановський та ін. *Український радіологічний журнал*. 2020. Т. 28, № 2. С. 87-105. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.87-105>
- [3] A phase II study of frontline paclitaxel carboplatin bevacizumab, paclitaxel carboplatin temsirolimus, or ixabepilone carboplatin bevacizumab in advanced recurrent endometrial cancer / C. Aghajanian et al. *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 150. Issue 2. P. 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.018>

- [4] Lymphatic vessel involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer / A. Wakayama et al. *International Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 23. Issue 3. P. 532-538. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1227-6>
- [5] The Complementary Role of Imaging and Tumor Biomarkers in Gynecological Cancers: An Update of the Literature / E. Anastasi et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018. Vol. 19. Issue 2. P. 309-317. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.309>
- [6] Визначення рівня експресії молекулярно-біологічних маркерів в пухлині хворих на рак ендометрію I-IV стадії з метою прогнозування рецидиву захворювання / О. А. Міхановський та ін. *Міжнародний медичний журнал*. 2019. Т. 25, № 4. С. 54-58. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2019-4-12>
- [7] Иммуногистохимические факторы прогноза рака эндометрия / А. А. Михановский и др. *Международный медицинский журнал*. 2018. Т. 24, № 2. С. 49-52. <http://www.imj.kh.ua/archive/2018/2/10>
- [8] Чепец А. В. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии прогностических маркеров нематастатической и метастатической инвазивной аденокарциномы тела матки. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 5. С. 58-63. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.5.82627>
- [9] Immunolocalization of corticotropin-releasing hormone (CRH) and its receptors (CRHR1 and CRHR2) in human endometrial carcinoma: CRHR1 as a potent prognostic factor / N. Sato et al. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014. Vol. 24, Issue 9. P. 1549-1557. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000269>
- [10] Статистична обробка даних / В. П. Бабак, А. Я. Білецький, О. П. Приставка, П. О. Приставка. Київ: МІВВЦ, 2001. 388 с.

References



- [1] Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. I., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Iu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2019). Rak v Ukraini, 2017-2018. Zakhvoriuvani, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, performance of the oncology service]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, (20). [In Ukrainian]. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm
- [2] Mikhanovskij, O. A., Sukhina, O. M., Kharchenko, Y. V., Shchyt, N. M., Fedorenko, N. V., Teplova, M. A., & Moiseyenko, Y. A. (2020). Morfolohichne obhruntuvannia radiomodyfikatsii peredoperatsiinoi promenevoi terapii u khvorykh na rozpozvuzhzenyi rak endometrii [Morphological substantiation of radiomodification of preoperative radiotherapy in patients with advanced endometrial cancer]. *Ukrainskyi radiolohichnyi ta onkologichnyi zhurnal*, 28(2), 87-105. [In Ukrainian]. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.87-105>
- [3] Aghajanian, C., Filiaci, V., Dizon, D. S., Carlson, J. W., Powell, M. A., Secord, A. A., Tewari, K. S., Bender, D. P., O'Malley, D. M., Stuckey, A., Gao, J., Dao, F., Soslow, R. A., Lankes, H. A., Moore, K., & Levine, D. A. (2018). A phase II study of frontline paclitaxel carboplatin bevacizumab, paclitaxel carboplatin temsirolimus, or ixabepilone carboplatin bevacizumab in advanced recurrent endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 150(2), 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.018>
- [4] Wakayama, A., Kudaka, W., Matsumoto, H., Aoyama, H., Ooyama, T., Taira, Y., Arakaki, Y., Shimoji, Y., Nakasone, T., Nishihira, K., Kaneshima, I., Tamaki, T., Yoshimi, N., & Aoki, Y. (2018). Lymphatic vessel involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 23(3), 532-538. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1227-6>
- [5] Anastasi, E., Gigli, S., Balleisio, L., Angeloni, A., & Manganaro L. (2018). The Complementary Role of Imaging and Tumor Biomarkers in Gynecological Cancers: An Update of the Literature. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(2), 309-317. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.309>
- [6] Mikhanovskii, A. A., Kharchenko, Y. V., Teplova, M. A., Krugova, I. N., Moiseyenko, Y. A., Shchyt, N. N., & Pionitkovska, O. V. (2019). Vyznachennia rinvnia ekspresii molekuliarno-biolohichnykh markeriv v pukhlyni khvorykh na rak endometrii I-IV stadii z metoiu prohnozuvannia retsydyvu zakhvoriuvannia [Determination of expression rate of molecular biological markers in tumor of patients with stage I-IV endometrial cancer to predict the disease relapse]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*, 25(4), 54-58. [In Ukrainian]. <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2019-4-12>
- [7] Mikhanovskiy, O. A., Teplova, M. A., Krugova, I. M., Kharchenko, Yu. V., Shchyt, N. M., Fedorenko N. V., & Moiseienko, Yu. A. (2016). Immunogistohimicheskie faktory prognoza raka endometriya [Immunohistochemical factors of endometrial cancer prognosis]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, 24(2), 49-52. [In Russian]. <http://www.imj.kh.ua/archive/2018/2/10>
- [8] Chepets, A. V. (2016). Sravnitel'naya immunogistokhimicheskaya kharakteristika ekspresii prognosticheskikh markerov nematastaticheskoi i metastaticheskoi invazivnoi adenokartsinomy tela matki [Comparison of immunohistochemical characteristics of prognostic

markers expression in non-metastatic and metastatic invasive endometrioid endometrial carcinoma]. *Zaporozhye Medical Journal*, (5), 58-63. [In Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.5.82627>

[9] Sato, N., Takagi, K., Suzuki, T., Miki, Y., Tanaka, S., Nagase, S., Warita, H., Fukudo, S., Sato, F., Sasano, H., & Ito, K. (2014). Immunolocalization of Corticotropin-releasing hormone (CRH) and its receptors (CRHR1 and CRHR2) in human endometrial carcinoma CRHR1 as a potent prognostic factor. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9), 1549-1557. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000269>

[10] Babak, V. P., Biletskyi, A. Ya., Prystavka, O. P., & Prystavka, P. O. (2001). *Statystychna obrobka danykh* [Statistical data processing]. Kyiv. [In Ukrainian].

Вплив дефіциту магнію на прояви стресу в жінок репродуктивного віку, які хворі на неспецифічні вагініти

О. Д. Рязанова  *A,B,C,D, Г. І. Резніченко  A,E,F

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

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

Ключові слова:

неспецифічні вагініти, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, стрес, магній.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 580-585

*E-mail:

alryazanova237@gmail.com

Неспецифічні вагініти – одна з найпоширеніших проблем у жінок репродуктивного віку, що посідає перше місце в структурі гінекологічних захворювань і має тенденцію до зростання. Відомо, що одна з причин виникнення неспецифічних вагінітів – вплив хронічного стресу на організм жінки, коли змінюється не тільки гормональна система, але й виникає дефіцит мікроелементів, особливо магнію.

Мета роботи – вивчити вплив препарату магнію на клінічні прояви стресу в комплексному лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Обстежили 160 жінок, яких поділили на 2 клінічні групи з підгрупами: основна група – 94 (58,8 %) хворі на неспецифічні вагініти, які отримували лікування за розробленими клініко-діагностичними алгоритмами та схемами; група порівняння – 66 (41,2 %) пацієнток із неспецифічними вагінітами, котрі отримували лікування згідно з чинними протоколами. Під час обстеження жінок застосували загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, гінекологічний огляд, оцінювання мікроскопії мазків піхви за критеріями Амсея, Нугента, Дондерса), лабораторні (визначення рівня адреналіну, норадреналіну, кортизолу, магнію в крові), статистичні методи, здійснили анкетування.

Результати. Призначення препарату магнію за схемою в основній групі пацієнток достовірно зменшило ознаки тривожності та депресії, нормалізувало рівень магнію в крові ($p < 0,05$).

Висновки. У жінок репродуктивного віку, які хворі на неспецифічні вагініти та постійно зазнають впливу стресових факторів, визначили погіршення психоемоційного стану, зокрема діагностували тривожність і депресію різних ступенів вираженості, підтверджені результатами застосування госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). У цих жінок встановили також підвищення рівнів гормонів стресу (адреналіну, норадреналіну, кортизолу), зниження рівня магнію в крові порівняно з показниками здорових осіб. Застосування препарату магнію за схемою в комплексному лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку з хронічним стресом нормалізує рівень магнію в крові, вірогідно покращує психоемоційний стан, зменшує симптоми тривоги та депресії, достовірно поліпшує безпосередні результати лікування.

Key words:

nonspecific vaginitis, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, stress, magnesium.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 580-585

Effects of magnesium deficiency on stress manifestations in women of reproductive age with nonspecific vaginitis

O. D. Riazanova, H. I. Reznichenko

Nonspecific vaginitis is one of the most common problems in women of reproductive age, which ranks first in the structure of gynecological diseases and tends to increase. It is known that one of the causes of nonspecific vaginitis is the chronic stress influence on a woman's body. At the same time, not only the hormonal system changes, but there is also a deficiency of trace elements, especially magnesium.

Aim. To study the effect of magnesium preparations on the clinical manifestations of stress in the complex treatment of nonspecific vaginitis in women of reproductive age.

Materials and methods. 160 women were examined, who were divided into 2 clinical groups with subgroups: the main group – 94 (58.8 %) patients with nonspecific vaginitis, who received treatment according to developed clinical diagnostic algorithms and schemes. The comparison group included 66 (41.2 %) patients with nonspecific vaginitis, who received treatment according to known protocols. In the process of examining groups, the following methods of examination were used: general (collection of complaints and anamnesis, gynecological examination, assessment of microscopy of vaginal smears according to the Amsel, Nugent and Donders criteria), laboratory (serum levels of adrenaline, noradrenaline, cortisol, magnesium), questioning, statistical.

Results. The use of magnesium preparation according to the scheme in the main group significantly reduced the symptoms of anxiety and depression, normalized the blood magnesium level in contrast to the comparison group ($P < 0.05$).

Conclusions. In women of reproductive age, suffering from nonspecific vaginitis, who are constantly under the influence of stress factors, a deterioration in the psycho-emotional state is determined in the form of anxiety and depression of varying severity, as evidenced by the results of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). In addition, in such women, there is an increase in the levels of stress hormones (adrenaline, noradrenaline, cortisol), a decrease in the blood magnesium level in contrast to the indicators in healthy individuals. The use of magnesium preparation according to the scheme in the complex treatment of nonspecific vaginitis in women of reproductive age with chronic stress normalizes the blood magnesium levels, significantly improves the psycho-emotional state, reduces the symptoms of anxiety and depression and significantly improves the direct results of treatment.

Неспецифічні вагініти – одна з найпоширеніших проблем у жінок репродуктивного віку, що посідає перше місце в структурі гінекологічних захворювань і має тенденцію до зростання. За даними різних авторів, неспецифічні вагініти діагностують у 70 % гінекологічних хворих, які звертаються за медичною допомогою [1]. Серед неспецифічних вагінітів у структурі захворюваності перше місце посідає бактеріальний вагіноз (30–50 %), друге – аеробний вагініт (8–23 %) [2].

Поява гострих неспецифічних вагінітів зумовлена соціальними, економічними, психологічними факторами, змінами рівнів статевих гормонів, наявністю гострого або хронічного стресу тощо [3–6]. Недосконалість стандартів діагностики й ефективної комплексної медикаментозної терапії призводять до виникнення рецидиву хвороби у майже 58 % випадків [7–9].

Відомо, що в патогенезі виникнення неспецифічних вагінітів провідну роль відіграє постійний стрес, який призводить до дисбалансу не тільки гормональної системи, але й мікроелементів організму. Виявили, що магній має антистресовий ефект, який реалізується шляхом прямого посилення взаємодії між серотоніном і його мембранними рецепторами, забезпечуючи передачу серотонінергічного сигналу. До того ж, магній регулює активність ферменту, що бере участь в утворенні серотоніну. Він підвищує експресію нейротрофного фактора головного мозку (BDNF) і посилює його зв'язок з серотонінергічною системою, сприяючи антидепресивному ефекту на організм людини [10].

Деякі вчені вважають: нормальні рівні магнію можуть стимулювати ГАМК-рецептори, що гальмують активність клітин гіпоталамусу, але механізм дії досі не з'ясовано. Магній знижує продукцію глутамату шляхом блокування NMDA-рецепторів до нього, припиняючи стимуляцію гіпоталамусу на центральному рівні. Через нейротрансмісивні шляхи магній опосередковано знижує продукцію адреноректорного гормону, що спричиняє зниження рівня глюкокортикоїдів у крові. Магній бере участь у пригніченні вироблення вільних радикалів, що активно продукуються внаслідок стресу [11, 12].

Дефіцит магнію призводить також до вивільнення катехоламінів. Високі рівні адреналіну й норадреналіну викликають дисбаланс мікроелементів у бік підвищення рівня кальцію, що призводить до його накопичення в клітинах організму з наступною стимуляцією шляхів перекисного окиснення ліпідів. Дефіцит магнію впливає на імунну систему організму, спричиняючи запалення. Низькі рівні магнію стимулюють вироблення С-реактивного білка, активують нейтрофіли, підвищують чутливість імуннокомпетентних клітин до прозапальних стимулів [13].

Названі зміни в організмі жінки призводять до пошкодження клітин піхви, зміни рН і дисбалансу мікрофлори в бік зниження або повної відсутності лактобацил, збільшення умовнопатогенної флори [14–17].

Мета роботи

Вивчити вплив препарату магнію на клінічні прояви стресу в комплексному лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили хворих на неспецифічні вагініти жінок репродуктивного віку (від 18 до 49 років), зокрема раннього репродуктивного віку (18–40 років) – 98 (61,2 %) осіб, пізнього (41–49 років) – 62 (38,8 %) пацієнтки.

Критерії залучення у дослідження – діагностований бактеріальний вагіноз (БВ) або аеробний вагініт (АВ); вік від 18 до 49 років; наявність клінічних ознак стресу; виявлений первинний або рецидивний неспецифічний вагініт; відсутність в анамнезі операцій на статевих органах або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, цукрового діабету, хвороб обміну речовин.

Критерії виключення з дослідження – вік менше ніж 18 та понад 49 років; діагностований кандидозний або трихомонозний вагініт; відсутність клінічних ознак стресу; наявність в анамнезі операцій на статевих органах або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; виявлені об'ємні новоутворення жіночих статевих органів; захворювання гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, суб- і декомпенсовані супутні патології, онкохвороби, цукровий діабет, хвороби обміну речовин, аутоімунні захворювання.

Загалом обстежили 160 жінок, яких поділили на 2 клінічні групи з підгрупами. В основну групу залучили 94 (58,8 %) хворих на неспецифічні вагініти, які отримували лікування згідно з розробленими клініко-діагностичними алгоритмами і схемами: підгрупа А (n = 62, 65,9 %) – жінки раннього репродуктивного періоду; підгрупа Б (n = 32, 34,1 %) – жінки пізнього репродуктивного віку.

Група порівняння – 66 (41,2 %) хворих на неспецифічні вагініти, котрі отримували лікування за чинними протоколами: підгрупа 1А (n = 36, 54,5 %) – жінки раннього репродуктивного періоду; підгрупа 1Б (n = 30, 45,5 %) – жінки пізнього репродуктивного віку.

У групах дослідження (основній та порівняння) та підгрупах за віком виявили однакове відсоткове співвідношення (50 %/50 %) хворих за основним діагнозом (БВ або АВ).

Обстеження жінок передбачало збір скарг та анамнезу, гінекологічний огляд, оцінювання мікроскопії мазків піхви за критеріями Амселя, Нугента, Дондерса, що здійснили в гінекологічному відділенні КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМР.

Вплив стресу на організм жінок оцінювали за допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Рівень адреналіну та норадреналіну в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу, використовуючи стандартний набір для твердофазного імуноферментного аналізу методом ELISA (IBL, Німеччина) на імуноферментному аналізаторі Sunrise TS (Австрія), на базі лабораторії кафедри клінічної лабораторної діагностики та лабораторної імунології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Рівень кортизолу в плазмі крові визначали шляхом імуноферментного електрохемілюмінесцентного аналізу (ECL) на аналізаторі Cobas e411 (Roche Diagnostics, Японія), застосовуючи стандартний набір реагентів Cobas (Японія) в лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС». Рівень магнію в крові встановили методом фотометрії на біо-

Таблиця 1. Клінічні прояви неспецифічних вагінітів

Показники	Групи							
	основна, n = 94				порівняння, n = 66			
	підгрупа А, n = 62		підгрупа Б, n = 32		підгрупа 1А, n = 36		підгрупа 1Б, n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лікування								
Патологічні виділення	58	93,5	32	100	31	86,1	26	86,7
рН 4,5–5,5	23	37,1	6	18,8	9	25,0	3	8,3
рН 5,6–6,5	15	24,2	17	53,1	8	22,2	16	53,3
рН >6,5	24	38,7	8	25,0	19	52,8	11	36,7
Рибний запах	29	46,8	16	50,0	15	41,7	13	43,3
«Ключові клітини»	30	48,4	13	40,6	18	50,0	11	36,7
Печіння, свербіж	25	40,3	14	43,8	10	27,8	7	23,3
Диспареунія	11	17,7	7	21,9	6	16,7	6	20,0
«+» амінний тест	31	50,0	14	43,8	17	47,2	15	50,0
Після лікування								
Патологічні виділення	1	1,6	2	6,3	18	50,0	7	23,3
рН 4,5–5,5	0	0	1	3,1	5	13,9	3	10,0
рН 5,6–6,5	1	1,6	0	0	6	16,7	4	13,3
рН >6,5	0	0	0	0	2	5,6	0	0
Рибний запах	0	0	0	0	2	5,6	4	13,3
«Ключові клітини»	2	3,2	5	15,6	11	30,6	10	33,3
Печіння, свербіж	2	3,2	6	18,8	8	22,2	7	23,3
Диспареунія	0	0	2	6,3	3	8,3	8	26,7
«+» амінний тест	0	0	0	0	9	25,0	8	26,7

хімічному аналізаторі Beckman Coulter AU 640 (США) в лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС».

Лікування бактеріального вагінозу в основній групі передбачало приймання секнідазолу в дозі 2 г одноразово перорально та препарату магнію в дозі 1 таблетка тричі на день протягом 30 днів. Жінки групи порівняння отримували тільки секнідазол в дозі 2 г одноразово перорально. Для лікування аеробного вагініту в основній групі призначали моксифлоксацин у дозі 400 мг перорально 1 раз на добу протягом 6 днів, а також препарат магнію в дозі 1 таблетка тричі на день протягом 30 днів. Пацієнтки групи порівняння приймали тільки моксифлоксацин за схемою. Результати оцінювали через 30 днів.

Статистично результати опрацювали, застосувавши пакет ліцензійної програми Statistica 10.0 for Windows.

Результати

Клінічні прояви неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку наведено в таблиці 1. У групах хворих не виявили вірогідну різницю за показниками клінічних проявів неспецифічних вагінітів до лікування ($p > 0,05$). Після терапії в основній групі не встановили достовірні відмінності за такими клінічними симптомами неспецифічних вагінітів, як патологічні виділення, рН від 4,5 до 6,5 і вище, наявність рибного запаху виділень, позитивний амінний тест ($p > 0,05$). Втім, підгрупи А і Б основної групи вірогідно відрізнялися за показником «ключових клітин» у мазку піхви ($p < 0,05$).

За симптомами, що притаманні аеробному вагініту (печіння, свербіж, диспареунія), виявили вірогідну різницю в підгрупах А і Б ($p < 0,05$). У групі порівняння не встановили достовірну різницю за такими клінічними симптомами, як рН від 4,5 до 6,5 і вище, рибний запах, «ключові клітини» в мазку піхви, печіння та свербіж,

позитивний амінний тест ($p > 0,05$). Але в підгрупах 1А і 1Б виявили вірогідну різницю за такими ознаками, як патологічні виділення та диспареунія ($p < 0,05$).

Після лікування в жінок підгрупи А порівняно з підгрупою 1А визначили достовірне зменшення проявів таких симптомів: патологічні виділення, рН від 4,5 до 6,5, наявність «ключових клітин», печіння та свербіж, диспареунія, позитивний амінний тест ($p < 0,05$). У жінок підгруп Б і 1Б після лікування визначили вірогідну різницю за такими симптомами, як рН піхви 5,6–6,5, рибний запах вагінальних виділень, позитивний амінний тест і диспареунія ($p < 0,05$). За іншими ознаками неспецифічних вагінітів в обох підгрупах вірогідну різницю не встановили ($p > 0,05$).

Результати оцінювання психоемоційного стану жінок репродуктивного віку наведено в таблиці 2. Показники за Госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS), що визначили після лікування, не мали вірогідної різниці в основній групі ($p > 0,05$). Однак у підгрупах 1А і 1Б виявили достовірну різницю субклінічно вираженої тривоги, що становить 8–10 балів за шкалою ($p < 0,05$). Після терапії встановили вірогідну різницю результатів у жінок, у яких не було достовірно виражених симптомів тривоги (0–7 балів), та пацієнок із субклінічно вираженою тривогою (8–10 балів) у підгрупах А та 1А, Б та 1Б ($p < 0,05$). В обох групах не встановили достовірну різницю за клінічно вираженою тривогою ($p > 0,05$). Оцінюючи результати, одержані за підшкалою депресії, не визначили вірогідну різницю показників у підгрупах А та Б, 1А та 1Б ($p > 0,05$). Порівнюючи результати в підгрупах А і 1А, виявили достовірну різницю за показниками ($p < 0,05$); аналогічну вірогідну різницю показників спостерігали в підгрупах Б та 1Б ($p < 0,05$).

Результати дослідження рівня магнію в крові наведені в таблиці 3. До призначення лікування рівень магнію в крові в усіх жінок обох груп мав низькі

Таблиця 2. Психоемоційний стан жінок репродуктивного віку

Показники за шкалою HADS	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лікування								
Тривога, бали								
0–7	0	0	0	0	0	0	0	0
8–10	54	87,1	23	71,9	33	91,7	16	53,3
11–21	8	12,9	9	28,1	3	8,3	14	46,7
Депресія, бали								
0–7	0	0	0	0	0	0	0	0
8–10	49	79,0	28	87,5	30	83,3	23	76,7
11–21	13	21,0	4	12,5	6	16,7	7	23,3
Після лікування								
Тривога, бали								
0–7	62	100,0	31	96,9	23	63,9	12	40,0
8–10	0	0	1	3,1	11	30,5	17	56,7
11–21	0	0	0	0	2	5,6	1	3,3
Депресія, бали								
0–7	61	98,4	30	93,8	24	66,7	18	60,0
8–10	1	1,6	2	6,2	9	25,0	8	26,7
11–21	0	0	0	0	3	8,3	4	13,3

Таблиця 3. Рівень магнію в крові до та після лікування

Показник, одиниці вимірювання	Групи			
	основна, n = 94		порівняння, n = 66	
	підгрупа А, n = 62	підгрупа Б, n = 32	підгрупа 1А, n = 36	підгрупа 1Б, n = 30
До лікування, мМоль/л	0,60 ± 0,08	0,61 ± 0,06	0,57 ± 0,09	0,62 ± 0,07
Після лікування, мМоль/л	0,82 ± 0,06*	0,79 ± 0,09*	0,56 ± 0,10 [§]	0,61 ± 0,06 [#]

*: вірогідність різниці показників між відповідними підгрупами основної та групи порівняння до та після лікування ($p < 0,05$); §: вірогідність різниці показників між підгрупами А та 1А ($p < 0,05$); #: вірогідність різниці показників між підгрупами Б та 1Б ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Рівень адреналіну, норадреналіну та кортизолу до та після лікування

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, n = 94		Група порівняння, n = 66	
	підгрупа А, n = 62	підгрупа Б, n = 32	підгрупа 1А, n = 36	підгрупа 1Б, n = 30
До лікування				
Адреналін, пг/мл	182,67 ± 3,26	174,42 ± 3,84	189,58 ± 4,32	186,56 ± 4,28
Норадреналін, пг/мл	710,71 ± 9,18	697,37 ± 11,47	726,22 ± 10,23	714,10 ± 9,27
Кортизол, мкг/дл	28,32 ± 1,49	26,16 ± 1,72	31,10 ± 1,33	29,8 ± 1,60
Після лікування				
Адреналін, пг/мл	109,67 ± 4,61*	114,59 ± 3,72*	190,26 ± 3,79 [§]	188,24 ± 3,82 [#]
Норадреналін, пг/мл	290,71 ± 11,25*	297,37 ± 12,74*	702,22 ± 10,46 [§]	727,10 ± 12,62 [#]
Кортизол, мкг/дл	14,72 ± 1,01*	16,16 ± 1,28*	30,22 ± 1,42 [§]	27,5 ± 1,28 [#]

*: вірогідність різниці показників між відповідними підгрупами основної та групи порівняння до та після лікування ($p < 0,05$); §: вірогідність різниці показників між підгрупами А та 1А ($p < 0,05$); #: вірогідність різниці показників між підгрупами Б та 1Б ($p < 0,05$).

значення порівняно зі здоровими, без достовірних відмінностей у групах дослідження. Після лікування в жінок основної групи з неспецифічними вагінітами визначили вірогідне підвищення рівня магнію в крові порівняно з показником до терапії; цей показник став зрівняним із рівнем магнію в здорових осіб. Після терапії в основній групі рівень магнію достовірно вищий від показника жінок із групи порівняння, де він після лікування залишився низьким.

Показники рівня адреналіну, норадреналіну та кортизолу до та після лікування наведено у таблиці 4. За цими даними, до лікування рівні адреналіну, норадреналіну та кортизолу вищі від нормальних значень в обох групах. Після лікування показники гормонів стресу нормалізувалися в основній групі та були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Клінічні прояви неспецифічних вагінітів у хворих основної групи на 30 добу лікування були вірогідно кращими, ніж у групі порівняння.

Обговорення

Отже, результати дослідження підтверджують відомості фахової літератури та свідчать про вплив дефіциту магнію на прояви стресу в жінок репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами.

Відомо, що під впливом тривалих стресових факторів на організм жінки виникає дисбаланс гормонів у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі та зниження рівня магнію. Дефіцит цього мікроелемента підтримує гормони стресу на високому рівні, а також спричиняє посилення імунного запалення, негативне

впливаючи на фізіологічний і психологічний стан жінок репродуктивного віку з неспецифічними вагінітами [11,13]. Тому визначення рівня магнію в крові пацієнток із неспецифічними вагінітами на тлі хронічного стресу – важливий етап у діагностиці та лікуванні.

Оцінюючи результати дослідження, що здійснили, виявили: жінки основної групи та групи порівняння до лікування мали клінічні прояви неспецифічних вагінітів, найчастіше скарги – на патологічні виділення (91,5 %), неприємний «рибний запах» (45,5 %), печіння та свербіж (34,0 %). Не встановили вірогідну різницю за показниками клінічних проявів у групах дослідження ($p > 0,05$). За шкалою HADS, схильність жінок до тривоги середнього ступеня становила в основній групі 79,5 %, у групі порівняння – 72,5 %, тривога високого ступеня більш виражена в групі порівняння (27,5 %) щодо показника основної (21,0 %). Депресія середнього ступеня не мала вірогідної різниці у групах дослідження: її діагностували у 83,3 % жінок основної групи та у 80,0 % пацієнток групи порівняння ($p > 0,05$). Рівень магнію в крові хворих обох груп у середньому становив 0,6 мМоль/л; це вірогідно менше за показники здорових осіб ($p < 0,05$). Показники адреналіну до лікування в обох групах в середньому становили 183,3 пг/мл, норадреналіну – 712,1 пг/мл, кортизолу – 28,8 мкг/дл; це достовірно перевищувало нормальні значення ($p < 0,05$).

Після комплексної терапії в основній групі скарги на патологічні виділення знизились на 92,8 %, «рибний запах» зник у 100,0 % випадків, печіння і свербіж – у 31,0 % жінок. У групі порівняння, де пацієнти одержували стандартне лікування бактеріального вагінозу й аеробного вагініту, скарги на патологічні виділення зменшилися на 49,8 %, неприємний запах – на 25,6 %, печіння та свербіж – на 2,8 %. Після терапії в жінок основної групи, на відміну від групи порівняння, спостерігали вірогідне зменшення проявів таких симптомів, як патологічні виділення, рН від 4,5 до 6,5, наявність «ключових клітин», печіння та свербіж, диспареунія, позитивний аміний тест ($p < 0,05$).

Тривога за шкалою HADS в основній групі вірогідно знизилась на 46,5 % ($\chi^2 = 51,1$, $p < 0,05$), результати за підшкалою депресії достовірно знизились на 32,8 % ($\chi^2 = 30,4$, $p < 0,05$). Рівень магнію в основній групі після терапії вірогідно підвищився в середньому в 1,4 раза порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) та в середньому у 1,5 раза щодо групи порівняння ($p < 0,05$). Комплексна терапія в основній групі достовірно знизила рівні адреналіну в середньому в 1,6 раза, норадреналіну – в 2,4 раза, кортизолу – в 1,8 раза порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Призначення препаратів магнію в комплексному лікуванні неспецифічних вагінітів вірогідно підвищує рівень магнію в крові та поліпшує психоемоційний стан жінок репродуктивного віку.

Висновки

1. У жінок репродуктивного віку, які хворі на неспецифічні вагініти та постійно зазнають впливу стресових факторів, визначили погіршення психоемоційного стану, зокрема діагностували тривожність і депресію різних ступенів вираженості, підтверджені результатами засто-

сування госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). У цих жінок визначили достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівнів гормонів стресу (адреналіну, норадреналіну, кортизолу), зниження рівня магнію в крові порівняно з показниками здорових осіб.

2. Застосування препарату магнію за схемою в комплексному лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку з хронічним стресом достовірно ($p < 0,05$) нормалізувало рівень магнію в крові (підвищення в середньому в 1,4 раза порівняно з показником до лікування).

3. На фоні комплексної терапії із застосуванням препарату магнію в основній групі вірогідно покращився психоемоційний стан, зменшилися симптоми тривоги та депресії (на 46,5 % ($\chi^2 = 51,1$, $p < 0,05$) та 32,8 % ($\chi^2 = 30,4$, $p < 0,05$) відповідно).

4. У хворих на неспецифічні вагініти, які отримували препарат магнію, виявили достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня адреналіну в середньому в 1,6 раза, норадреналіну – в 2,4 раза, кортизолу – в 1,8 раза порівняно з показниками до лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення впливу хронічного стресу на перебіг неспецифічних вагінітів і зміну гормонального фону в жінок репродуктивного віку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 10.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 14.06.2022

Відомості про авторів:

Рязанова О. Д., аспірант каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-2717-4890](https://orcid.org/0000-0002-2717-4890)

Резніченко Г. І., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

ORCID ID: [0000-0002-5721-622X](https://orcid.org/0000-0002-5721-622X)

Information about authors:

Ryazanova O. D., MD, Post-graduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Reznichenko H. I., MD, PhD, DSC, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Список літератури

- [1] Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study / E. Ranjit, B. R. Raghubanshi, S. Maskey, P. Parajuli. *International journal of microbiology*. 2018. Vol. 2018. P. 8349601. <https://doi.org/10.1155/2018/8349601>
- [2] Нікітіна І. М. Особливості біоценозу та функціональної активності вагінального епітелію при місцевому лікуванні неспецифічного вагініту. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2. С. 61-66. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.7865>
- [3] Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge / D. Nasioudis, I. Linhares, W. Ledger, S. Witkin. *BJOG: An International*

- Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016. Vol. 124. Issue 1. P. 61-69. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14209>
- [4] Jayshree R. S., Kumar R. V. Contribution of the Gut and Vaginal Microbiomes to Gynecological Cancers. *Preventive Oncology for the Gynecologist*. Springer Singapore, 2019. P. 399-416. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3438-2_31
- [5] Association between Vaginal Infections and the Types and Viral Loads of Human Papillomavirus: A Clinical Study Based on 4,449 Cases of Gynecologic Outpatients / W. Wang et al. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2020. Vol. 2020. P. 1-6. <http://doi.org/10.1155/2020/9172908>
- [6] Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment / L. A. Vodstrcil et al. *BMC medicine*. 2021. Vol. 19. Issue 1. P. 194. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02077-3>
- [7] 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2018. Vol. 29. Issue 13. P. 1258-1272. <http://doi.org/10.1177/0956462418785451>
- [8] Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review M. A. Abd El Aziz et al. *BMC Women's Health*. 2019. Vol. 19. Issue 1. P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0822-2>
- [9] Aerobic vaginitis – An underdiagnosed cause of vaginal discharge – Narrative review / S. Sonthalia et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2020. Vol. 31. Issue 11. P. 1018-1027. <http://doi.org/10.1177/0956462420913435>
- [10] Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway / B. Pochwat et al. *Psychopharmacology*. 2014. Vol. 232. Issue 2. P. 355-367. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3671-6>
- [11] Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited / G. Pickering et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Issue. 12. P. 3672. <http://doi.org/10.3390/nu12123672>
- [12] Magnesium deficiency and oxidative stress: an update / A. A. Zheltova, M. V. Kharitonova, I. N. Iezhitsa, A. A. Spasov. *BioMedicine*. 2016. Vol. 6. Issue 4. P. 8-14. <http://doi.org/10.7603/s40681-016-0020-6>
- [13] Boyle N. B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017. Vol. 9. Issue 5. P. 429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>
- [14] Vaginitis: Etiology and Role of Oxidative Stress, Inflammation and Antioxidants Therapy / F. H. Moghadam et al. *Reproductive Medicine International*. 2021. Vol. 4. Issue 1. P. 1-8. <http://doi.org/10.23937/2643-4555/1710014>
- [15] Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis / C. A. Muzny, P. Łaniewski, J. R. Schwebke, M. M. Herbst-Kralovetz. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019. Vol. 33. Issue 1. P. 59-65. <http://doi.org/10.1097/qco.0000000000000620>
- [16] Amabebe E., Anumba D. Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Frontiers in endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00568>
- [17] Hruzevskiy O. A., Minukhin V. V. The stress hormones effect on the progression of vaginal bacterial dysbiosis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Vol. 24. N 3. P. 455-459. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-14](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-14)
- [6] Vodstrcil, L. A., Muzny, C. A., Plummer, E. L., Sobel, J. D., & Bradshaw, C. S. (2021). Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC medicine*, 19(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02077-3>
- [7] Sherrard, J., Wilson, J., Donders, G., Mendling, W., & Jensen, J. S. (2018). 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *International Journal of STD & AIDS*, 29(13), 1258-1272. <http://doi.org/10.1177/0956462418785451>
- [8] Abd El Aziz, M. A., Sharifipour, F., Abedi, P., Jahanfar, S., & Judge, H. M. (2019). Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC women's health*, 19(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0822-2>
- [9] Sonthalia, S., Aggarwal, P., Das, S., Sharma, P., Sharma, R., & Singh, S. (2020). Aerobic vaginitis – An underdiagnosed cause of vaginal discharge – Narrative review. *International Journal of STD & AIDS*, 31(11), 1018-1027. <http://doi.org/10.1177/0956462420913435>
- [10] Pochwat, B., Sowa-Kucma, M., Kotarska, K., Misztak, P., Nowak, G., & Szewczyk, B. (2014). Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway. *Psychopharmacology*, 232(2), 355-367. <http://doi.org/10.1007/s00213-014-3671-6>
- [11] Pickering, G., Mazur, A., Trousselard, M., Bienkowski, P., Yaltseva, N., Amessou, M., & Pouteau, E. (2020). Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*, 12(12), 3672. <http://doi.org/10.3390/nu12123672>
- [12] Zheltova, A. A., Kharitonova, M. V., Iezhitsa, I. N., & Spasov, A. A. (2016). Magnesium deficiency and oxidative stress: an update. *BioMedicine*, 6(4), 8-14. <http://doi.org/10.7603/s40681-016-0020-6>
- [13] Boyle, N. B., Lawton, C., & Dye, L. (2017). The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*, 9(5), 429. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>
- [14] Moghadam, F. H., Tansaz, M., Aminimoghaddam, S., Hajimehdipour, H., & Hosseini, H. (2021). Vaginitis: Etiology and Role of Oxidative Stress, Inflammation and Antioxidants Therapy. *Reproductive Medicine International*, 4(1). <http://doi.org/10.23937/2643-4555/1710014>
- [15] Muzny, C. A., Łaniewski, P., Schwebke, J. R., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2019). Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 33(1), 59-65. <http://doi.org/10.1097/qco.0000000000000620>
- [16] Amabebe, E., & Anumba, D. (2018). Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Frontiers in endocrinology*, 9, 568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00568>
- [17] Hruzevskiy, O. A., & Minukhin, V. V. (2020). The stress hormones effect on the progression of vaginal bacterial dysbiosis. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 24(3), 455-459. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(3\)-14](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-14)

References

- [1] Ranjit, E., Raghubanshi, B. R., Maskey, S., & Parajuli, P. (2018). Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *International journal of microbiology*, 2018, 8349601. <https://doi.org/10.1155/2018/8349601>
- [2] Nikitina, I. M. (2017). Osoblyvosti biotsenozu ta funktsionalnoi aktivnosti vahinalnoho epiteliu pry mistsevomu likuvanni nespetsyficchno vahinitu [Peculiarities of biocenosis and functional activity of vaginal epithelium in local treatment of nonspecific vaginitis]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*, (2), 61-66. [In Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.7865>
- [3] Nasioudis, D., Linhares, I., Ledger, W., & Witkin, S. (2016). Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(1), 61-69. <http://doi.org/10.1111/1471-0528.14209>
- [4] Jayshree, R. S., & Kumar, R. V. (2019). Contribution of the Gut and Vaginal Microbiomes to Gynecological Cancers. In *Preventive Oncology for the Gynecologist* (pp. 399-416). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3438-2_31
- [5] Wang, W., Zhang, X. H., Li, M., Hao, C. H., & Liang, H. P. (2020). Association between Vaginal Infections and the Types and Viral Loads of Human Papillomavirus: A Clinical Study Based on 4,449 Cases of Gynecologic Outpatients. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology*, 2020, 9172908. <https://doi.org/10.1155/2020/9172908>

Застосування терапії інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді у пацієнтів із вузловим токсичним зобом

С. М. Завгородній^{id} A,F, М. С. Гатія^{id} B,C,D, М. А. Кубрак^{id} *A,E, М. Б. Данилюк^{id} 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:

вузловий токсичний зоб, інфрачервоний лазер, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 586-590

*E-mail:
braviorio@gmail.com

Вузловий токсичний зоб (ВТЗ) посідає друге місце в структурі тиреотоксикозу, становить майже 10,0–12,0 % загальної захворюваності. Питання післяопераційного ведення пацієнтів із ВТЗ, застосовуючи інфрачервоний лазер, залишається недостатньо вивченим і доволі дискусійним. Це обґрунтовує доцільність продовження досліджень із цієї проблеми.

Мета роботи – оцінити результати застосування терапії інфрачервоним лазером у пацієнтів із вузловим токсичним зобом у ранньому та відділеному післяопераційних періодах після органозберігальних хірургічних втручань і тиреоїдектомії.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили за участю 35 (50,7 %) хворих основної групи, яким у післяопераційному періоді додатково здійснили 1–3 курси терапії інфрачервоним лазером, а також 34 (49,3 %) пацієнтів групи порівняння, яким таке лікування не призначали.

Результати. У структурі операцій основної групи превалювала тиреоїдектомія – 20 (57,1 %) випадків. Органозберігальні операції виконали 15 (42,9 %) пацієнтам. У групі порівняння здійснили 18 (52,9 %) тиреоїдектомій і 16 (47,1 %) резекційних операцій.

Висновки. Майже в половині випадків вузлового токсичного зобу (14 (41,2 %) в основній та 15 (42,9 %) у групі порівняння) визначили одностороннє моно- чи багатовузлове ураження, а отже можна було виконати органозберігальне оперативне втручання. У разі виконання резекційного оперативного втручання не зареєстрували жодного випадку післяопераційного гіпопаратиреозу. Всі випадки такого ускладнення виявили у хворих після тотальних тиреоїдектомій – 7 (35,0 %) в основній групі та 8 (44,4 %) у групі порівняння, $p = 0,2956$. Застосування інфрачервоної терапії на післяопераційну ділянку стимулює кровообіг у тканинах і пришвидшує відновлення функції прищитоподібних залоз. Так, в основній групі рівень паратгормона відновлювався в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) місяця, а в групі порівняння – через 6,5 (3,5; 9,0) місяця, $p = 0,0412$. Призначення терапії інфрачервоним лазером у післяопераційному періоді хворим, яким здійснили органозберігальні оперативні втручання, дало змогу зменшити дозу замісної терапії з 25,0 (25,0; 50,0) мкг у групі порівняння до 12,5 (12,5; 25,0) мкг в основній групі, $p = 0,0341$.

Key words:

nodular toxic goiter, infrared laser, surgical, treatment.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (5), 586-590

Application of infrared-beam laser therapy in the postoperative period in patients with nodular toxic goiter

S. M. Zavorodnii, M. S. Gatia, M. A. Kubrak, M. B. Danyliuk

The question of postoperative management for patients with nodular toxic goiter (NTG) using an infrared-wave laser remains poorly investigated and highly debatable, which creates conditions for further investigation of this issue.

Aim. To evaluate the results of infrared-beam laser therapy in patients with NTG in the early and long-term postoperative periods after organ-preserving surgical interventions and thyroidectomies.

Materials and methods. The main group of 35 (50.7 %) patients was examined after additional postoperative infrared-beam laser therapy (1–3 courses) while the comparison group of 34 (49.3 %) patients did not receive this treatment.

Results. Thyroidectomy prevailed in the structure of surgeries in the main group (20 (57.1 %) cases). Organ-sparing surgeries were performed in 15 (42.9 %) patients. In the comparison group, 18 (52.9 %) thyroidectomies and 16 (47.1 %) thyroid resections were performed.

Conclusions. Almost half of NTG cases (14 (41.2 %) in the main group and 15 (42.9 %) in the comparison group) were unifocal mono- or lobar nodular affection which provided an opportunity to perform organ-sparing surgeries. No postoperative hypoparathyroidism was observed in the patients who underwent surgical resection. All the cases of this disorder were observed in patients after total thyroidectomy – 7 (35.0 %) in the main group and 8 (44.4 %) in the comparison group, $P = 0.2956$. The application of infrared-beam therapy to the postoperative area stimulated blood flow in the tissues and led to renewal of the parotid function: the parathormone level in the main group was restored in the average period of 3.5 (1.5; 6.0) months and in the comparison group – in 6.5 (3.5; 9.0) months, $P = 0.0412$. The postoperative use of infrared-beam laser therapy in patients with organ-sparing surgical interventions allowed reducing the dose of replacement therapy from 25.0 (25.0; 50.0) μg in the comparison group to 12.5 (12.5; 25.0) μg in the main group, $P = 0.0341$.

Вузловий токсичний зоб (ВТЗ) посідає друге місце в структурі тиреотоксикозу в Україні та світі, становлячи, за даними різних авторів, майже 10,0–12,0 % загальної захворюваності [1–3]. Незважаючи на те, що майже в половині випадків є можливість виконати

органозберігальну операцію, деякі автори вважають: збережена паренхіма при ВТЗ не виконує в повному обсязі свої функції, а є лише субстратом для розвитку патологічного процесу в щитоподібній залозі (ЩЗ) у майбутньому [4,5].

Позитивний вплив інфрачервоного світла на живі тканини відомий доволі давно. Застосування інфрачервоного лазера в післяопераційному періоді для зменшення запального процесу в рані стало популярним в абдомінальній хірургії та після втручань на м'яких тканинах [6,7]. Однак використання цього методу під час операцій на ЩЗ досі не поширене, у фаховій літературі описують лише практику застосування цього методу при еутиреοїдному стані [8,9].

Отже, питання щодо післяопераційного ведення пацієнтів із ВТЗ, застосовуючи інфрачервоний лазер, залишається недостатньо вивченим і доволі дискусійним. Це обґрунтовує доцільність продовження досліджень із цієї проблеми.

Мета роботи

Оцінити результати застосування терапії інфрачервоним лазером у пацієнтів із вузловим токсичним зобом у ранньому та відділеному післяопераційних періодах після органозберігальних хірургічних втручань і тиреоїдектомії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базах хірургічних відділень КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР та ТОВ «ВІЗУС» у 2015–2021 рр. За цей період обстежили та прооперували 69 пацієнтів із ВТЗ.

На доопераційному етапі всім хворим здійснили ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) та дослідження гормонів ЩЗ (вільний тироксин (Т4), вільний трийодтиронін (Т3), тиреотропний гормон (ТТГ), тиреоглобулін (ТГ), антитіла до ТТГ (Ат-ТТГ)), антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО)).

Оцінювання даних УЗД здійснили, застосувавши стандартизовану шкалу ACR TI-RADS. Результати цитологічного дослідження інтерпретували за Шкалою стратифікації ризику злоякісного процесу Bethesda з обов'язковим визначенням категорії пунктату.

Обсяг оперативного втручання визначали за стандартами АТА. Всіх хворих прооперували планово, під загальною анестезією зі штучною вентиляцією легень.

У ранньому післяопераційному періоді тим пацієнтам, яким виконали тиреоїдектомію, визначали рівень паратгормона для контролю функціональної активності прищитоподібних залоз.

Хворим, яким виконали тиреоїдектомію, поступово вводили замісну терапію препаратами левотироксину в дозі 1,6–1,8 мкг/кг маси тіла. Цільові рівні ТТГ при корекції дози препаратів становили 2,0–2,5 мкМО/мл. Пацієнтам, яким здійснили органозберігальне втручання на щитоподібній залозі, на час випускування не призначали препарати левотироксину.

У післяопераційному періоді 35 (50,7 %) хворим (основна група) додатково призначили 1–3 курси терапії інфрачервоним лазером, а 34 (49,3 %) пацієнти не отримували таке лікування (група порівняння).

Цю процедуру призначали для зменшення явищ післяопераційного тиреоїдиту та активації кровотоку в ділянці рани, а також у тканині ЩЗ, що була збережена

після резекційного хірургічного втручання, для стимуляції функції залишкової паренхіми.

Лікування здійснювали, застосовуючи апарат «МІЛ-ТА-Ф-8-01» виробництва Праймед. Апарат обладнаний джерелом постійного світлодіодного випромінювання інфрачервоного діапазону з довжиною хвилі 0,85–0,89 мкм. Інфрачервоне опромінення відбувалося протягом 5 хвилин, потужність випромінювання – 5–7 Вт, частота імпульсів – 300–600 Гц. Курс лікування складався з 10–14 процедур у щоденному режимі.

Через 3 і 6 місяців після первинного курсу терапії здійснили повторне інфрачервоне опромінювання залишкової паренхіми щитоподібної залози.

Через 1,5 місяця, 6 і 12 місяців у пацієнтів обох груп оцінювали рівні вільного Т4 і ТТГ для визначення та корекції замісної гормональної терапії.

В основну групу залучили 28 (87,1 %) жінок і 8 (22,9 %) чоловіків, середній вік – $55,7 \pm 11,5$ року. У групі порівняння більшість також становили жінки – 29 (85,3 %), чоловіків – 5 (14,7 %). Середній вік хворих у групі становив $51,7 \pm 12,9$ року, $p = 0,4873$.

Статистично результати опрацювали за допомогою Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Дані в тексті і таблицях наведено як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки та $Me (Q1; Q3)$ (медіана вибірки, верхній (75 %) і нижній (25 %) квартилі) при розподілі, що відрізняється від нормального. Аналіз статистичної достовірності здійснили, використавши непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна-Вітні (U) для непов'язаних, критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп.

Результати

За результатами передопераційного обстеження в основній групі мононодозне ураження частки ЩЗ діагностували у 14 (40,0 %) пацієнтів, багатовузловий однобічний зоб – в 1 (2,9 %), багатовузлове двобічне ураження – у 20 (57,1 %) хворих. У групі порівняння моноузлове ураження виявили у 12 (35,3 %) пацієнтів, багатовузловий однобічний зоб – у 2 (5,9 %), двобічне багатовузлове ураження – у 20 (58,8 %) хворих (рис. 1).

Оцінюючи тиреоїдну функцію, у всіх хворих груп дослідження діагностували гіпертиреοїдний стан. В основній групі у 12 (34,3 %) пацієнтів гіпертиреоз був у стадії компенсації, в групі порівняння – у 13 (38,2 %), $p = 0,3847$. Субкомпенсований гіпертиреоз виявили в 23 (65,7 %) пацієнтів основної групи та 21 (61,8 %) пролікованих групи порівняння, $p = 0,4631$. Декомпенсацію гіпертиреозу в основній та групі порівняння не зафіксували.

Середній рівень ТТГ в основній групі – 0,23 (0,06; 0,70) мкМО/мл, у групі порівняння – 0,18 (0,04; 0,61) мкМО/мл, $p = 0,7814$. Рівні вільного Т4 становили 14,0 (11,6; 18,0) пмоль/л і 15,4 (12,4; 18,6) пмоль/л відповідно, $p = 0,5983$.

Рівень вільного Т3 визначили тільки у 15 (44,1 %) хворих групи порівняння, підвищення цього показника – у 7 (46,7 %) із них. В основній групі вільний Т3 визначили

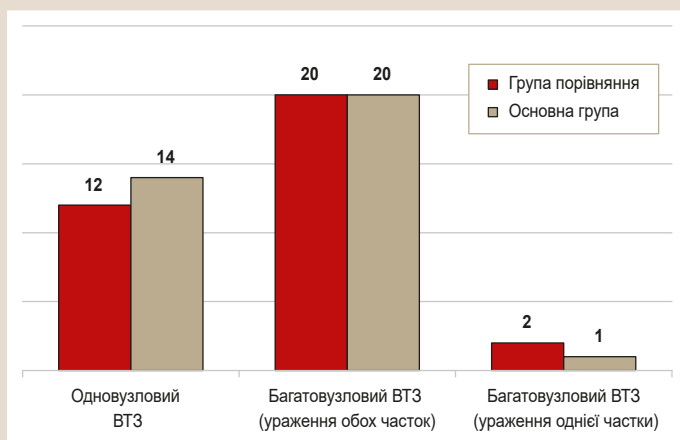


Рис. 1. Структура вузлового токсичного зобу за даними обстеження (n = 69).

Таблиця 1. Структура оперативних втручань у групах дослідження

Операція	Основна група (n = 35)		Група порівняння (n = 34)	
	n	%	n	%
Тиреоїдектомія	20	57,1	18	52,9
Гемітиреоїдектомія	14	40,0	14	41,2
Субтотальна резекція щитоподібної залози	1	2,9	2	5,9

Таблиця 2. Динаміка змін гормонального профілю пацієнтів із ВТЗ після органозберігальних операцій у групах дослідження (n = 31)

Термін після операції	1,5 місяця	6 місяців	12 місяців
Група порівняння (n = 16)			
ТТГ, мкМО/мл	4,81 (4,27; 5,82)	3,01 (2,63; 3,11)	2,83 (2,64; 2,88)
T4 вільний, пг/мл	12,70 (11,30; 13,80)	15,40 (13,10; 17,70)	15,10 (14,10; 16,90)
Левотироксин, мкг	50,00 (50,00; 75,00)	50,00 (50,00; 75,00)	50,00 (25,00; 75,00)
Основна група (n = 15)			
ТТГ, мкМО/мл	5,12 (4,43; 6,01)	3,26 (3,12; 3,94)	2,74 (2,13; 3,07)
T4 вільний, пг/мл	11,60 (10,20; 13,10)	14,90 (11,70; 16,20)	14,10 (12,20; 15,40)
Левотироксин, мкг	50,00 (25,00; 50,00)	25,00 (25,00; 50,00)	12,50 (12,50; 25,00)

в усіх пацієнтів – 35 (100 %). Підвищений рівень цього показника виявили у 15 (42,9 %) випадках. Середній рівень вільного Т3 становив 4,22 (3,28; 6,00) пг/мл і 3,9 (2,8; 5,6) пг/мл відповідно за групами, $p = 0,1206$.

Середні показники рівнів АТ-ТПО відповідали референтним значенням (менше ніж 20 МО/мл); це свідчило про відсутність аутоімунного тиреоїдиту в пацієнтів основної та групи порівняння.

У структурі оперативних втручань основної групи превалювала тиреоїдектомія – 20 (57,1 %) операцій. Органозберігальні операції – гемітиреоїдектомія з перешийком (14 (40,0 %) випадків) і субтотальна резекція щитоподібної залози (1 (2,9 %) втручання).

У групі порівняння здійснили 18 (52,9 %) тиреоїдектомій, 14 (41,2 %) гемітиреоїдектомій, 2 (5,9 %) субтотальні резекції ЩЗ (табл. 1).

Середня тривалість госпіталізації в основній групі становила 3,0 (2,0; 4,0) доби, в групі порівняння – 9,0 (6,0; 10,0) доби, $p = 0,0021$. Скорочення ліжко-дня пов'язане з використанням принципів FAST-TRACK хірургії в лікуванні хворих основної групи.

Після оперативного втручання у 8 (23,5 %) пацієнтів групи порівняння та у 7 (20,0 %) хворих основної групи діагностували транзиторийний післяопераційний гіпаратиреоз, $p = 0,1294$. Зазначимо, що його зафіксували тільки у хворих після тотальної тиреоїдектомії – 7 (35,0 %) випадків основної групи та 8 (44,4 %) групи порівняння, $p = 0,2956$. Після резекційних операцій таке ускладнення не визначали.

В основній групі рівень паратгормона відновився в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) місяця, а в групі порівняння – через 6,5 (3,5; 9,0) місяця, $p = 0,0412$.

Летальні випадки у групах дослідження не зареєстровані.

Через 1,5 місяця після операції, за результатами контролю тиреоїдних гормонів, з-поміж 16 (47,1 %) пацієнтів групи порівняння з органозберігальними оперативними втручаннями у 14 (87,5 %) визначили явища субклінічного гіпотиреозу, а у 2 (12,5 %) випадках рівень ТТГ відповідав верхній межі норми. Ці результати диктували необхідність застосування препаратів левотироксину в середній дозі 50,0 (25,0; 75,0) мкг.

В основній групі після курсу терапії інфрачервоном лазером із 15 (42,9 %) хворих з резекційними втручаннями в 11 (73,3 %) випадках діагностували субклінічний гіпотиреоз ($p = 0,2035$), у 4 (26,7 %) рівень ТТГ – на верхній межі норми ($p = 0,0814$). Хворим скоригували замісну терапію препаратами левотироксину в середній дозі 50,0 (25,0; 50,0) мкг, $p = 0,1284$.

У пацієнтів після тиреоїдектомії середні рівні ТТГ і вільного T4 через 1,5 місяця в групі порівняння становили 2,61 (1,24; 4,16) мкМО/мл та 13,7 (11,6; 15,3) пг/мл, в основній групі – 3,01 (1,29; 5,23) мкМО/мл і 13,3 (11,9; 15,1) пг/мл відповідно. Корекцію дози препаратів левотироксину здійснили за цільовими рівнями ТТГ. Середня доза препаратів левотироксину в обох групах становила 125,0 (100,0; 150,0) мкг.

Привертає увагу динаміка змін рівнів тиреоїдних гормонів через 6 і 12 місяців після хірургічного втручання у хворих з органозберігальними операціями у групах дослідження. Майже в усіх пацієнтів групи порівняння (14 (87,5 %) випадків) зберігалася необхідність постійного приймання препаратів левотироксину в середній дозі 50,0 (25,0; 75,0) мкг навіть через 1 рік після операції. Втім, у таких у самих хворих основної групи відсоток випадків із замісною терапією становив 60,0 % ($n = 9$), $p = 0,0471$. Середня доза левотироксину – 12,5 (12,5; 25,0) мкг, $p = 0,0341$ (табл. 2).

Обговорення

Останнім часом досить гостро постає питання щодо вибору оптимального обсягу оперативного втручання у пацієнтів із ВТЗ. Особливо актуальним воно є у разі моновузлового чи полінодозного однобічного ураження щитоподібної залози, коли є можливість зберегти частину паренхіми. Залишкова тканина ЩЗ може якщо не повністю компенсувати необхідність у тиреоїдних гормонах, то більшою мірою, і це сприяє цілій низці позитивних медичних та економічних аспектів [10].

Враховуючи необхідність постійного приймання замісної терапії навіть у разі органозберігальних операцій, а також імовірність виникнення патологічного процесу

(доброякісного чи зляклого характеру) в залишковій паренхімі, деякі автори рекомендують первинно здійснювати радикальні операції – тиреоїдектомії [11].

Інші дослідники наполягають на максимально можливому збереженні тканини ЩЗ, акцентуючи на зменшенні ризиків періопераційних ускладнень після резекційних операцій, мінімізації дози замісної терапії та соціально-психологічному компоненті (збереження паренхіми залози не належить до інвалідизуючих втручань, і пацієнти легше погоджуються на здійснення такої операції) [12].

Науковці описують терапію інфрачервоним лазером для лікування запальних процесів (особливо аутоімунного та посттравматичного ґенезу) в ЩЗ при вузловому нетоксичному зобі, що знижує ризики післяопераційного гіпотиреозу до 55,0–60,0 % [13]. Подібні результати отримали у попередніх дослідженнях [14].

Висновки

1. Майже в половині випадків вузлового токсичного зобу (14 (41,2 %) в основній та 15 (42,9 %) у групі порівняння) діагностували однобічне моно- чи багатовузлове ураження. Це дало змогу виконати органозберігальне оперативне втручання.

2. У разі виконання резекційного оперативного втручання в жодного пацієнта не зафіксували післяопераційний гіпаратиреоз. Усі випадки цього ускладнення виявили у хворих після тотальних тиреоїдектомій – 7 (35,0 %) в основній групі та 8 (44,4 %) у групі порівняння, $p = 0,2956$.

3. Застосування інфрачервоної терапії на післяопераційну ділянку стимулює кровообіг у тканинах і пришвидшує відновлення функції прищитоподібних залоз. Так, в основній групі рівень паратгормона відновився в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) місяця, а в групі порівняння – через 6,5 (3,5; 9,0) місяця, $p = 0,0412$.

4. Використання терапії інфрачервоним лазером у післяопераційному періоді у хворих, яким здійснили органозберігальні оперативні втручання, дало змогу зменшити дозу замісної терапії з 25,0 (25,0; 50,0) мкг у групі порівняння до 12,5 (12,5; 25,0) мкг в основній групі, $p = 0,0341$.

Перспективи подальших досліджень. Призначення післяопераційного лікування інфрачервоним лазером сприяє досягненню кращих результатів у корекції замісної гормональної терапії після органозберігальних операцій і пришвидшує відновлення функцій прищитоподібних залоз у разі розвитку післяопераційного гіпаратиреозу. Ці результати дають змогу розширити показання до використання фізіотерапевтичного лікування при операціях з приводу доброякісної патології щитоподібної залози.

Фінансування

Стаття є частиною дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю «Медицина» очного аспіранта кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медичного університету Гатія Мохаммеда Садама.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.07.2022

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)

Гатія М. С., очний аспірант каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4061-6478](https://orcid.org/0000-0003-4061-6478)

Кубрак М. А., д-р філософії (PhD), асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4051-9336](https://orcid.org/0000-0003-4051-9336)

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.

Gatia M. S., MD, Postgraduate Student of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kubrak M. A., MD, PhD, Assistant 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] Gilbert, J. Thyrotoxicosis – investigation and management. *Clinical Medicine Journal*. 2017. Vol. 17. Issue 3. P. 274-277. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274>
- [2] Factor Analysis of Relapse of Nodular Goiter / Z. B. Kurbaniyazov et al. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 59-65. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20201001.13>
- [3] Donangelo I., Suh Y. S. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment – American Family Physician. *American Family Physician*. 2017. Vol. 95. Issue 11. P. 710-716. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2017/0601/p710.html>
- [4] The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism / B. Biondi et al. *European Thyroid Journal*. 2015. Vol. 4. Issue 3. P. 149-163. <https://doi.org/10.1159/000438750>
- [5] Barczyński M. Introduction to focused issue on novel technologies in endocrine surgery. *Gland surgery*. 2020. Vol. 9. Suppl. 2. S65-S68. <https://doi.org/10.21037/gs.2020.01.10>
- [6] Reeve J., Boden I. The physiotherapy management of patients undergoing abdominal surgery. *New Zealand Journal of Physiotherapy*. 2016. Vol. 44. Issue 1. P. 33-49. <https://doi.org/10.15619/nzjp/44.1.05>
- [7] Prevention of abdominal adhesions and healing skin after peritonectomy using low level laser / M. L. Teixeira et al. *Lasers in surgery and medicine*. 2015. Vol. 47. Issue 10. P. 817-823. <https://doi.org/10.1002/lsm.22423>
- [8] Tamhane S., Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2016. Vol. 2. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>
- [9] LiVolsi V., Baloch Z. W. The Pathology of Hyperthyroidism. *Frontiers In Endocrinology*. 2018. Issue 9. P. 737. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00737>
- [10] The natural history of benign thyroid nodules / C. Durante et al. *JAMA*. 2015. Vol. 313. Issue 9. P. 926-935. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>
- [11] Шидловський В. О., Дейкало І. М., Шидловський О. В. Хірургія зобу в ендемічному регіоні. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 2. С. 24-29.
- [12] Quality-of-Life Impairments Persist Six Months After Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Toxic Nodular Goiter: A Prospective Cohort Study / P. Cramon et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. Issue 8. P. 1010-1018. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0044>

- [13] Safety and Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Autoimmune Thyroiditis: Long-Term Follow-Up Study / D. B. Höfling et al. *International Journal of Endocrinology*. 2018. Vol. 2018. P. 8387530. <https://doi.org/10.1155/2018/8387530>
- [14] Хірургічне лікування хворих на вузловий токсичний зоб / С. М. Завгородній, М. С. Гатія, М. А. Кубрак, М. Б. Данилюк. *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3. С. 370-374. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229724>

References

- [1] Gilbert, J. (2017). Thyrotoxicosis – investigation and management. *Clinical Medicine*, 17(3), 274-277. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274>
- [2] Kurbaniyazov Z. B., Babajanov A. S., Zainiev A. F., Rakhmanov K. E., & Davlatov S. S. (2020). Factor Analysis of Relapse of Nodular Goiter. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 10(1), 59-65. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20201001.13>
- [3] Donangelo, I., & Suh, Y. S. (2017). Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment – American Family Physician. *American Family Physician*, 95(11), 710-716. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2017/0601/p710.html>
- [4] Biondi, B., Bartalena, L., Cooper, D. S., Hegedüs, L., Laurberg, P., & Kahaly, G. J. (2015). The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, 4(3), 149-163. <https://doi.org/10.1159/000438750>
- [5] Barczyński M. (2020). Introduction to focused issue on novel technologies in endocrine surgery. *Gland surgery*, 9(Suppl 2), S65-S68. <https://doi.org/10.21037/gs.2020.01.10>
- [6] Reeve, J., & Boden, I. (2016). The physiotherapy management of patients undergoing abdominal surgery. *New Zealand Journal of Physiotherapy*, 44(1), 33-49. <https://doi.org/10.15619/nzjp/44.1.05>
- [7] Teixeira, M. L., Vasconcellos, L. S., Oliveira, T. G., Petroianu, A., & Alberti, L. R. (2015). Prevention of abdominal adhesions and healing skin after peritonectomy using low level laser. *Lasers in surgery and medicine*, 47(10), 817-823. <https://doi.org/10.1002/lsm.22423>
- [8] Tamhane, S., & Gharib, H. (2016). Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clinical diabetes and endocrinology*, 2, 17. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>
- [9] LiVolsi, V., & Baloch, Z. (2018). The Pathology of Hyperthyroidism. *Frontiers In Endocrinology*, 9, 737. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00737>
- [10] Durante, C., Costante, G., Lucisano, G., Bruno, R., Meringolo, D., Paciaroni, A., Puxeddu, E., Torlontano, M., Tumino, S., Attard, M., Lamartina, L., Nicolucci, A., & Filetti, S. (2015). The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*, 313(9), 926-935. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>
- [11] Shidlovskii, V. O., Deikalo, I. M., & Shidlovskiy, O. V. (2012). Khirurhiia zobu v endemichnomu rehioni [Surgery of goiter in endemic region]. *Shpytalna khirurhiia*, (2), 24-29. [in Ukrainian].
- [12] Cramon, P., Winther, K. H., Watt, T., Bonnema, S. J., Bjorner, J. B., Ekholm, O., Groenvold, M., Hegedüs, L., Feldt-Rasmussen, U., & Rasmussen, A. K. (2016). Quality-of-Life Impairments Persist Six Months After Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Toxic Nodular Goiter: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*, 26(8), 1010-1018. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0044>
- [13] Höfling, D. B., Chavantes, M. C., Buchpiguel, C. A., Cerri, G. G., Marui, S., Carneiro, P. C., & Chammas, M. C. (2018). Safety and Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Autoimmune Thyroiditis: Long-Term Follow-Up Study. *International journal of endocrinology*, 2018, 8387530. <https://doi.org/10.1155/2018/8387530>
- [14] Zavorodnij, S. M., Gatiya, M. S., Kubrak, M. A., & Danyliuk, M. B. (2021). Khirurhichne likuvannia khvorykh na vuzlovoyi toksychny zob [Surgical treatment of patients with nodular toxic goiter]. *Zaporozhye medical journal*, 23(3), 370-374. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229724>

Синдром обструктивного апное сну в дітей як міждисциплінарна проблема (огляд літератури)

О. Д. Кузнєцова *^{A,B,C,D}, С. М. Недельська ^{E,F}, А. А. Кузнєцов ^{B,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – проаналізувати відомості сучасної наукової літератури щодо етіології, факторів ризику, патогенезу, діагностики та лікування синдрому обструктивного апное сну в дітей (СОАС).

Результати. Поширеність СОАС у дітей становить 1–5 %, пік захворюваності – у віці від 2 до 6 років. Основними факторами ризику СОАС вважають аденонозилярну гіпертрофію, ожиріння, черепно-лицеві аномалії. Клінічно розрізняють нічні та денні симптоми. Нічні включають хропіння, дихання через рот, паузи в диханні, неспокійний сон, енурез і підвищену пітливість; денні – носову обструкцію, ротове дихання, ранковий головний біль, сонливість, порушення концентрації уваги та гіперактивність. Нічна полісомнографія – золотий стандарт діагностики СОАС. Якщо цей метод недоступний, можливе використання скринінгових систем, як-от кардіореспіраторний моніторинг. Показник індексу апное/гіпноное ≥ 1 за годину вважають діагностичним критерієм легкого СОАС у дітей, а в дорослих цей показник становить ≥ 5 . Серед методів лікування СОАС найбільш ефективними за відповідними показаннями є аденоїдектомія, СРАР-терапія, інтраназальні кортикостероїди, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, при ожирінні обов'язковою є модифікація способу життя.

Висновки. Проблема синдрому обструктивного апное сну недооцінена, тому доволі низькою є настороженість лікарів, визначають також недостатність діагностичних можливостей лікувально-профілактичних закладів в Україні. Нічну полісомнографію або скринінгові діагностичні методи (кардіореспіраторний моніторинг) треба використовувати в разі припущення про виникнення СОАС. Лікувальні заходи при апное спрямовані передусім на усунення етіологічних факторів і чинників ризику. Наявність СОАС у дітей з аденоїдними вегетаціями – абсолютне показання до їх видалення.

Ключові слова:

синдром обструктивного апное сну, нічна полісомнографія.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 591-598

*E-mail:

e.kuznetsova.dm@gmail.com

Obstructive sleep apnea syndrome in children as a multi-disciplinary problem (a review)

O. D. Kuznietsova, S. M. Nedelska, A. A. Kuznietsov

Aim. To analyze the data of modern scientific literature about the etiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea (OSA) in children.

Results. The prevalence of OSA in children is about 1–5 %, with a peak incidence between the ages of 2 and 6 years. The main risk factors for OSA include adenotonsillar hypertrophy, obesity, and craniofacial anomalies. Nocturnal and daytime symptoms are clinically distinguished. Nocturnal ones include snoring, mouth breathing, pauses in breathing, restless sleep, enuresis and sweating; daytime symptoms are nasal obstruction, mouth breathing, morning headache, drowsiness, violation in attention concentration and hyperactivity. Nocturnal polysomnography is the gold standard for the diagnosis of OSA, in the absence of which the use of screening systems is possible, in particular – cardiorespiratory monitoring. The apnea/hypopnea index ≥ 1 per hour is considered a diagnostic criterion for mild OSA in children and differs from that in adults ≥ 5 . Among the most effective treatments for OSA are adenoidectomy, CPAP therapy, intranasal corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, and lifestyle modification in obesity is obvious.

Conclusions. The problem of OSA syndrome is underestimated, and the vigilance of physicians as well as diagnostic opportunities of treatment and prevention facilities in Ukraine are quite low. Nocturnal polysomnography or screening diagnostic methods (cardiorespiratory monitoring) should be used in case of suspected OSA. Therapeutic measures for apnea are primarily aimed at eliminating etiological and risk factors. The presence of OSA in children with adenoids is an absolute indication for their removal.

Key words:

obstructive sleep apnea syndrome, night polysomnography.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 591-598

Європейське респіраторне товариство (European respiratory society – ERS) визначає обструктивне апное сну як синдром дисфункції верхніх дихальних шляхів (ВДШ), що характеризується хропінням та/або підвищенням дихальних зусиль вторинно до збільшення супротиву ВДШ і спадінням м'язів глотки; призводить до гіпокії, гіперкапнії та фрагментації сну [1].

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) – актуальна проблема в педіатрії, спричиняє необхідність виявляти й обстежувати дітей із групи ризику, здійснювати їхнє адекватного лікування, оскільки зумовлює нейрокогнітивні (поведінкові розлади, проблеми у навчанні), метаболічні, кардіоваскулярні ускладнення, супроводжується

системним запаленням [2–6]. Метаболічні порушення, спричинені СОАС, включають дисліпідемію, атерогенез, дисфункцію печінки й аномальний метаболізм глюкози [7]. Своєчасна діагностика СОАС може з часом зменшити частоту системних ускладнень.

На жаль, виявлення обструктивних порушень дихання уві сні ускладнене відсутністю диференціально-діагностичних інструментальних критеріїв їхніх різних форм. Слабка кореляція між тяжкістю дитячого СОАС і денною симптоматикою часто призводить до недооцінки та пізньої діагностики цього стану в дітей. Питання щодо етіопатогенезу та менеджменту СОАС у дітей вивчені гірше, ніж у дорослих [8–11].

Мета роботи

Проаналізувати відомості сучасної наукової літератури щодо етіології, факторів ризику, патогенезу, діагностики та лікування синдрому обструктивного апное сну в дітей.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили пошук у наукометричних системах Google Scholar, PubMed, Cochrane Database здебільшого за 2015–2021 рр. Під час роботи використали ключові слова: синдром обструктивного апное сну, діти, адено-тонзиллярна гіпертрофія, ожиріння, розлади дихання уві сні, полісомнографія, діагностика та лікування СОАС, CPAP-терапія.

Синдром обструктивного апное сну можна вважати третім ступенем порушення дихання уві сні (Sleep-disordered breathing – SDB) після первинного хропіння та синдрому підвищеного супротиву верхніх дихальних шляхів (Upper airway resistance syndrome – UARS) (табл. 1) [9,12–14].

У багатьох дітей спостерігають переривчасте хропіння і дихання через рот, але саме СОАС призводить до згубних клінічних наслідків: затримки розвитку, проблем із поведінкою, енурезу та легеневого серця. За даними фахової літератури, хропіння виявляють у 3–15 % педіатричної популяції, особливо у віці від 3 до 6 років (13–35 %). Поширеність СОАС у дітей становить 1–5 %, пік захворюваності визначають у віці від 2 до 6 років (2,5 року у хлопців та 4 роки у дівчат) [7, 15]. За результатами ретроспективного аналізу полісомнографій у 234 дітей віком до 14 років, що здійснений у відділенні сну університетської лікарні Альбасете, поширеність СОАС серед дітей із патологією сну за останні 20 років становила 71,8 % (42,3 % – середньої тяжкості, 44,6 % – тяжкий перебіг). Середній індекс апное/гіпноное (АІН) дорівнював 10, SatO₂ – мінімум 84 %, індекс десатурації – 8 [16].

Під час сну в дитини відбувається помірне фізіологічне підвищення опору верхніх дихальних шляхів. Патолофізіологія СОАС у дітей – складна взаємодія між дихальними шляхами, що схильні до колапсу, та нервово-м'язовою компенсацією. Анатомічні показники просвіту дихальних шляхів, м'яких тканин і скелета мають вирішальне значення для виникнення СОАС, хоча вони не повністю враховують характер порушення дихання уві сні. Під час сну активність м'язів дихальних шляхів зменшується, вентиляційна варіабельність збільшується, а поріг апное стає трохи нижчим від рівня еупное, відбувається у фазі поп-REM сну. Зменшення вентиляції призводить до раптового зниження активації м'язів дихальних шляхів, що спричиняє виникнення епізодів обструкції. Розрізняють чотири основні фактори, що призводять до обструкції верхніх дихальних шляхів: анатомічне звуження; аномальний механічний взаємозв'язок між м'язами, що розширюють дихальні шляхи, і стінками дихальних шляхів; м'язова слабкість; аномальна нервова регуляція [17, 18].

Найчастіше діти мають СОАС через збільшення аденотонзиллярної гіпертрофії, ожиріння, черепно-лицеві аномалії, патологічний тонус м'язів верхніх дихальних шляхів. Однофакторний аналіз, що здійснили Z. Xu et al., показав: хропіння, яке зберігається впродовж ≥ 3 місяців, чоловіча стать, передчасні пологи, грудне вигодовування, ожирін-

ня, обвід шиї ≥ 30 см, співвідношення талії/стегна $\geq 0,95$, аденотонзиллярна гіпертрофія вірогідно асоційовані з СОАС [19]. Надмірну вагу/ожиріння діагностували у 44,0 %, хропіння – у 93,4 % випадків, на зупинку дихання скаржилися 84,5 % дітей, денну сонливість – 5,4 % [16].

Аденотонзиллярна гіпертрофія призводить до звуження задньопіднебінної ділянки, що має найменший поперечний розмір, а отже, є найчастішим місцем обструкції ВДШ. Так, діти із ІV ступенем збільшення мигдаликів (kissing tonsils) схильні до виникнення розладів дихання уві сні через звуження ротоглотки та її колапс [8]. Діти з аденотонзиллярною гіпертрофією (OR = 5,49; 95 % ДІ 3,15–9,58; $p < 0,001$) та аденоїдною гіпертрофією (OR = 2,45; 95 % ДІ 1,29–4,63; $p = 0,006$) мають достовірно вищий ризик СОАС, ніж діти без збільшення аденотонзиллярної гіпертрофії і глоткових мигдаликів [20].

Зазначають, що СОАС незалежно асоційований із метаболічними супутніми захворюваннями: метаболічним синдромом, жировою хворобою печінки, дисфункцією жирової тканини, резистентністю до інсуліну й атеросклерозом [6,7,21]. Ожиріння зумовлює СОАС через 2 механізми: по-перше, наявність навколوجلотового вісцерального жиру, який зменшує діаметр просвіту глотки та збільшує колапс структур; по-друге, наявність надлишкового жиру в абдомінальній і торакальній стінках, що знижує дихальну функцію в цих пацієнтів [8]. Kassim R. et al. визначили фактори, що передбачають ризик обструктивного апное сну (ОАС) у дітей з ожирінням. Виявили вірогідну кореляцію між високочутливим С-реактивним білком, ліпопротеїдами низької щільності й індексом обструктивних подій у фазі REM сну ($r = 0,36-0,50$, $p < 0,05$) [22].

Підвищений опір ВДШ може бути пов'язаний із фізіологічними чинниками: вузьким твердим піднебінням, малою та/або ретропозиційною нижньою щелепою. До аномалій розвитку кісткового апарату, що є факторами ризику обструктивного апное сну, належать також зменшення довжини нижньої та верхньої щелеп, ретрузія скелета, збільшення висоти нижньої частини обличчя, а отже збільшення загальної висоти обличчя, великий краніо-шийний кут, малий задній простір дихальних шляхів і нижнє положення під'язикової кістки. Тому наголошують на необхідності консультації ортодонта для дітей із припущенням чи вже діагностованим СОАС. Більш рідкісними причинами СОАС вважають приймання деяких лікарських препаратів (седативні, опіоїди), мукополісахаридоз, захворювання, що спричиняють артеріальну гіпотонію або гіпертензію (синдром Дауна, дитячий церебральний параліч, м'язові дистрофії), генетичні та вроджені стани (вроджені розлади центральної гіповентиляції, що можуть включати обструктивне та центральне апное, синдром Прадера-Віллі тощо) [23–25].

Розрізняють денні та нічні симптоми СОАС. Нічні симптоми – хропіння, дихання через рот, паузи в диханні, неспокійний сон, енурез і підвищена пітливість. Ознаки та симптоми вдень – носова обструкція, ротове дихання, ранковий головний біль, проблеми з концентрацією уваги та гіперактивність. Денну сонливість діагностують рідше, ніж у дорослих із ОАС [6,25,26]. Виявили, що гіперактивність і неувважність – характерні симптоми для дітей, але не дорослих. Майже 30 % дітей із СОАС мають супутній діагноз синдром дефіциту уваги та

Таблиця 1. Термінологія розладів дихання уві сні у дітей

Термін (англійською)	Термін (українською)	Визначення
Primary snoring	Первинне хропіння	Звичайне хропіння (частіше ніж 3 ночі на тиждень), що не супроводжується апное/гіпноное, частими пробудженнями або змінами газового складу крові.
Upper airway resistance syndrome (UARS)	Синдром підвищеного супротиву ВДШ	Хропіння + збільшення дихальних зусиль, часті прокидання без змін у газовому складі крові та епізодів апное/гіпноное.
Obstructive hypoventilation	Обструктивна гіповентиляція	Хропіння + аномальне підвищення парціального тиску карбокиду вуглецю, коли немає обструктивних подій.
Obstructive sleep apnoea syndrome	Синдром обструктивного апное сну	Часткова або повна обструкція ВДШ (апное, гіпноное або змішані події) з гіпоксією та порушенням патерну сну.

Таблиця 2. Скринінговий опитувальник BEARS

	Дошкільний вік (2–5 років)	Школярі (6–12 років)	Підлітки (13–18 років)
Проблеми зі сном – Bedtime problems	Чи є у вашої дитини проблеми зі сном? Із засинанням? (Б)	Чи є у вашої дитини проблеми перед сном? (Б) Чи є в тебе проблеми зі сном? (Д)	Чи є в тебе проблеми із засинанням? (Д)
Підвищена денна сонливість – Excessive daytime sleepiness	Ваша дитина здається перевтомленою або сонною протягом дня? Він/вона спить (дрімає) вдень? (Б)	Вашій дитині складно прокидатися вранці, вона здається сонною протягом дня або дрімає? (Б) Ти відчуваєш сильну втому? (Д)	Ти відчуваєш сонливість протягом дня? У школі? (Д)
Пробудження вночі – Awakenings during the night	Ваша дитина часто прокидається вночі? (Б)	Чи здається вам, що ваша дитина часто прокидається вночі? Буває лунатизм чи кошмари? (Б) Ти часто прокидаєшся вночі? Тобі складно потім знову заснути? (Д)	Ти часто прокидаєшся вночі? (Д) Потім тобі складно знову заснути? (Д)
Регулярність і тривалість сну – Regularity and duration of sleep	Ваша дитина регулярно лягає спати та прокидається? Коли саме? (Б)	О котрій годині ваша дитина лягає спати та встає у шкільні дні? У вихідні? (Б) Як ви думаєте, він/вона достатньо спить? (Б)	О котрій годині ти зазвичай лягаєш спати у дні навчання? У вихідні? Скільки ти зазвичай спиш? (Д)
Порушення дихання уві сні – Sleep-disordered breathing	Ваша дитина сильно хропить або їй складно дихати вночі? (Б)	Чи є у вашої дитини гучне або щонічне хропіння або якісь труднощі з диханням вночі? (Б)	Ваш підліток хропить голосно або щоночі? (Б)

Б: питання до батьків; Д: питання до дитини.

гіперактивність (СДУГ). Цікаво, що СДУГ пов'язаний із тяжкістю алергічного риніту та гіпертрофії аденоїдів у дітей віком від 4 до 5 років, а також зі ступенем гіпертрофії мигдаликів у дітей віком 6–11 років. Гіпоксія внаслідок СОАС – важливий фактор, що спричиняє СДУГ [27].

У багатьох країнах лікарі первинної ланки медичної допомоги мають хороші можливості для виявлення дітей із групи ризику шляхом скринінгу на звичне хропіння та пов'язані з ним фактори ризику СОАС під час рутинних консультацій. Так, наприклад, у центрах первинної медичної допомоги використовують скринінговий опитувальник BEARS (табл. 2) [13].

Підкреслюють важливість настороженості щодо проблеми апное сну в дітей: батьки зазвичай не згадують про проблеми зі сном дитини, якщо їх безпосередньо не запитують, а лікарі необхідно знати про фактори ризику виникнення СОАС у дітей. Якщо дитина входить у віковий діапазон із вищою поширеністю СОАС або під час огляду виявляють будь-які з поширених факторів ризику його виникнення (гіпертрофія мигдаликів та/або аденоїдів, ожиріння, алергічний риніт/хронічна назальна обструкція), треба здійснити деталізований збір анамнезу, фізикальне обстеження, щоб оцінити можливу наявність СОАС. Саме хропіння, дихання через рот і паузи дихання під час сну спонукають батьків звертатися за медичною допомогою. Фізикальний огляд пацієнта, в якого припускають СОАС, має на меті встановити особливості прикусу, верхньої та нижньої щелеп, язика, аденоїдної тканини та мигдаликів, твердого та м'якого піднебіння. Необхідно оцінити носові ходи на наявність ознак обструкції (наприклад, викривлення носової перетинки або гіпертрофія носової раковини). Також треба оглянути грудну клітку та грудину щодо вроджених аномалій (діжкоподібна деформація тощо), оцінити

розвиток підшкірної клітковини на її надлишок, зокрема в районі шиї та живота [14,28].

У світовій медицині наголошують на неможливості вірогідно встановити діагноз СОАС, ґрунтуючись тільки на клінічних проявах, адже їхня прогностична значущість доволі низька, можливі хибнонегативні та хибнопозитивні результати. Діагноз СОАС визначають на підставі поєднання клінічних симптомів і полісомнографії. Його вважають обґрунтованим, якщо в дитини є один чи більше клінічних проявів: хропіння; утруднене чи парадоксальне дихання уві сні або респіраторні паузи; денна сонливість, гіперактивність, порушення поведінки, зниження шкільної успішності.

Нічна полісомнографія (ПСГ) – золотий стандарт діагностики СОАС [11,13,26]. Нормативи здійснення полісомнографії опубліковані Американською академією медицини сну (AASM) в 2018 році, у клінічній практиці рекомендовано використовувати сертифіковані лабораторії сну. До моніторингу обов'язково включають електроенцефалографічні, електрокардіографічні показники, сатурацію, кінцевий тиск CO₂ (PETCO₂), положення тіла та рух кінцівок, повітряний назальний потік стадії сну та його архітектуру, наявність апное та його тип (обструктивне, центральне, змішане), відеореєстрацію процесу сну [29].

Нічна ПСГ також відіграє вирішальну роль під час здійснення диференційного діагнозу між СОАС і нічними епілептичними нападами, адже певні респіраторні події уві сні (апное, тахіпноное, брадикардія, кашель, вокалізація, бруксизм, рухи тіла чи кінцівок) можуть бути і складовою простого епізоду СОАС, і вегетативними та моторними симптомами відповідних епілептичних нападів [30]. Так, наприклад, доброякісна епілепсія з центрально-темпоральними спайками виникає у віці 1–14 років (у 75 % випадків – 7–10 років) і в клінічній картині характеризується

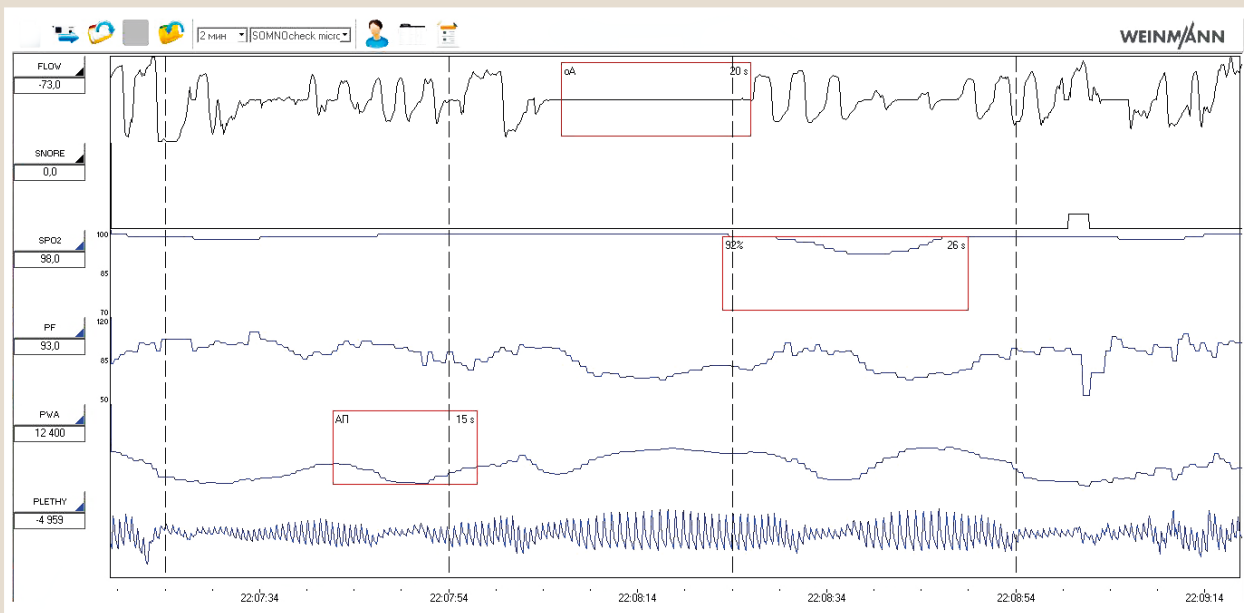


Рис. 1. Кардіореспіраторний моніторинг за допомогою скринінгового апарата Somnocheck Micro. Зареєстровано епізод обструктивного апное (oA) тривалістю 20 с, що супроводжується зниженням рівня кисню (SPO₂) до 92 % тривалістю 26 с й автономним пробудженням нервової системи тривалістю 15 с (aП).

Таблиця 3. Міжнародні критерії діагностики СОАС у дітей

A. Наявність одного або кількох:

1. Хропіння;
2. Важке, парадоксальне або утруднене дихання під час сну;
3. Сонливість, гіперактивність, поведінкові проблеми або проблеми з навчанням.

B. Наявність під час полісомнографії одного чи більше:

1. Одне або кілька обструктивних/змішаних апное або обструктивних гіпноное за годину сну (AHI ≥ 1);
2. Патерн обструктивної гіповентиляції, що визначається як щонайменше 25 % загального часу сну з гіперкапнією (*PETCO₂ >50 мм рт. ст.) та/або десатурація кисню в поєднанні з одним або кількома з таких: хропіння, сплюснення форми інспіраторної хвилі вдиху та парадоксальний торакоабдомінальний рух.

геміфаціальними та фаринго-оральними нападами, що виникають здебільшого вночі (під час засинання, уві сні, під час пробудження) [31]. Такі напади можуть не супроводжуватися вторинною генералізацією, і це робить їх дуже схожими на клінічні прояви ізольованого СОАС.

Актуальність розв'язання подібних диференційно-діагностичних завдань у клінічній практиці має також патонейрофізіологічне обґрунтування, адже СОАС спричиняє фрагментацію та нестабільність нічного сну внаслідок виникнення відповідних респіраторних подій та/або гіпоксемії, через це може бути тригером нічних нападів у дітей, хворих на епілепсію [32].

Виявили, що корекція проявів СОАС супроводжується редукцією інтеріктальної епілептиформної активності в обстежених підлітків [33]. Отже, якщо в дітей припускають епілептичний ґенез респіраторних подій уві сні, обов'язково треба передбачити можливість реалізації розширених варіантів монтажу електроенцефалографічних відведень під час нічної ПСГ. Особливої настороженості щодо наявності епілепсії з нічними нападами потребують діти, в яких спостерігають симптоми респіраторних подій уві сні, але при цьому вони не мають надлишкової ваги та аденотонзиллярної гіпертрофії [32].

Критерії діагностики апное в дітей затверджені American Academy of Sleep Medicine (2014) – International Classification of Sleep Disorders (табл. 3) [34].

У дітей, на відміну від дорослих, відсутня чітка кореляція між тяжкістю клінічної картини СОАС і денними симптомами захворювання, з більш тонким і неспецифічним спектром клінічної картини. Тому будь-які епізоди СОАС треба вважати патологічними, так само, як будь-яку дихальну паузу на полісомнографії слід вважати апное незалежно від тривалості (індекс апное/гіпноное (AHI) ≥ 1) [8,13].

Якщо здійснення нічної полісомнографії не можливе, застосовують такі скринінгові тести: нічний відеозапис, нічна оксиметрія, полісомнографія денного сну, амбулаторна полісомнографія (рівень доказовості C) [6]. Портативні моніторингові апарати, що фіксують важливі параметри сну, необхідні для діагностики СОАС, їх можна використовувати як альтернативні діагностичні системи. Ба більше, вони дешевші та відносно доступні порівняно з ПСГ. Так, портативний апарат Somnocheck Micro (Weinmann) реєструє індекс апное/гіпноное (AHI), середні рівні O₂ за ніч, індекс десатурації (DI) та мінімальні варіації насичення киснем (minO₂). За показником AHI немає відмінностей між результатами ПСГ і кардіореспіраторного моніторингу Somnocheck Micro [35].

Мета лікування СОАС у дітей полягає в покращенні якості сну (можна оцінити за допомогою полісомнографічних параметрів), поліпшення денних симптомів і якості життя, а також підвищення віддаленого когнітивного потенціалу й успішності в школі [6]. Лікування СОАС залежить від етіології обструкції та інших клінічних факторів, що необхідно враховувати в педіатричній популяції. Менеджмент передбачає хірургічне втручання, медикаментозне лікування, ортодонтичну корекцію та терапію позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP)

[28]. Зазначимо, що тяжкість АНІ не завжди корелює з вираженістю денних симптомів, а отже лікування зазвичай необхідне навіть пацієнтам із легким СОАС [14].

Хірургічне видалення збільшених аденоїдів або мигдаликів – лікування першої лінії при СОАС. Інколи необхідне додаткове призначення протизапальних препаратів (топічні інтраназальні кортикостероїди, монтелукаст), корекція надлишку маси тіла тощо. Після початкового лікування треба здійснювати спостереження за всіма дітьми щодо залишкових симптомів, а полісомнографія може бути здійснена в динаміці для виявлення СОАС, що персистує, потребує CPAP-терапії та призначення додаткових хірургічних втручань за необхідності [36]. У метааналіз з оцінювання ефективності різних методів лікування СОАС у дітей з аденотонзиллярною гіпертрофією (АТГ) залучено майже 1000 дітей, автори оцінювали ефективність 10 методів лікування, включаючи аденотонзилектомію, аденотонзилотомію, антибактеріальну терапію, топічні стероїди, антагоністи рецепторів лейкотрієнів. В аспекті зниження АНІ (кінцева точка спостереження) хірургічні методи найефективніші [37].

Нині не існує схвалених Управлінням з продовольства і медикаментів (FDA) лікарських засобів для лікування СОАС у дітей [14]. Втім, оскільки періопераційний ризик аденотонзилектомії сягає 20 %, науковці приділяють чимало уваги вивченню впливу протизапальної терапії (топічні стероїди, антагоністи лейкотрієнових рецепторів). Метааналіз, що здійснений у 2019 році, показав: щоденне приймання монтелукасту суттєво покращує параметри моніторингу під час полісомнографії, типові та релевантні симптоми, включаючи хропіння та дихання через рот, а також морфологію аденоїдів у дітей із СОАС [38]. Порівняно з плацебо монтелукаст після 16 тижнів лікування достовірно зменшував тяжкість обструктивного апное сну в дітей віком 2–10 років з АТГ [39]. Доведено також ефективність інтраназальних стероїдів у редукції аденоїдної гіпертрофії та супутнього СОАС [40,41]. Так, використання інтраназального будесоніду впродовж 6 тижнів у дітей з АТГ вірогідно поліпшувало полісомнографічні показники за електроенцефалографічними маркерами, зменшувало індекс апное/гіпноное (від 11 до 6 за годину), епізоди десатурації та розміри аденоїдів [39]. Опубліковано відомості, що топічні стероїди можуть зменшити названі показники лише у дітей з СОАС на фоні алергічного риніту та є неефективними, коли немає алергічного запалення верхніх дихальних шляхів [42,43]. Рандомізовані дослідження наводять дані про вищу ефективність монтелукасту порівняно з інтраназальними стероїдами та плацебо щодо зниження АНІ у дітей із СОАС [15].

У 1981 році австралійський учений С. Sullivan розробив метод створення постійного позитивного тиску (Continuous positive airway pressure therapy) в дихальних шляхах для лікування апное сну, який назвали CPAP-терапією. Нині цей метод вважають золотим стандартом лікування апное та хропіння в дорослих. У дітей її призначають у разі післяопераційної персистенції СОАС, а також коли вплив можливих факторів ризику вже скорегований (зменшення надлишкової ваги при ожирінні, аденотонзилотомія при АТГ тощо); при краніо-фациальних аномаліях – терапія вибору [5,44].

CPAP-терапія показала ефективність у покращенні і полісомнографічних параметрів, і денних нейроповедінкових симптомів у дітей із СОАС. Наголошують, що дотримання режиму CPAP-терапії вкрай важливе в дітей, потребує навчання батьків та особливих застережень, оскільки період акліматизації до масок триваліший, ніж у дорослих.

CPAP-терапія зменшує обструкцію верхніх дихальних шляхів, пробудження після початку сну та пов'язану з ним десатурацію, нормалізує архітектуру сну, його якість і полегшує супутні денні симптоми [26,28,45,46]. Виявили, що CPAP-терапія призводить до суттєвого покращення функціонального стану церебральних структур у пацієнтів із СОАС. Вже перша процедура, за даними дослідження динаміки показників спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку, ініціює позитивні нейрофізіологічні ефекти, як-от білатеральне збільшення відносної спектральної потужності ритмів альфа2-діапазону, передусім у ділянках передкління, парацентральної часточки та задньої поясної звивини [47].

Отже, оскільки провідні механізми реалізації негативного впливу СОАС на функціональний стан головного мозку опосередковані явищами десатурації, а електроенцефалографія є надзвичайно інформативним методом детекції змін церебральної біоелектричної активності саме ішемічного ґенезу, враховуючи мілісекундну роздільну здатність, завдяки якій цей метод перевищує навіть функціональну магнітно-резонансну томографію головного мозку та позитронно-емісійну томографію головного мозку [48,49], перспективним вважаємо моніторинг параметрів спектрального аналізу електроенцефалографічного патерну для об'єктивізації нейрофізіологічних аспектів ефективності CPAP-терапії у названого контингенту хворих. Для розв'язання таких діагностичних завдань передусім варто застосовувати показники відносної спектральної потужності повільнохвильової активності [50].

Збільшити прихильність до CPAP-терапії на госпітальному етапі можна завдяки ігровій терапії в дітей молодшого віку та когнітивно-поведінковій терапії у старших дітей [51]. У пацієнтів, які не компласнтні щодо CPAP-терапії, альтернативним способом лікування може бути міофункціональна терапія. Вона передбачає комбінацію орофарингеальних вправ, а саме ізотонічні й ізометричні вправи, що залучають кілька м'язів і ділянок рота, глотки та верхніх дихальних шляхів, аби опрацювати функції мовлення, дихання, видування, смоктання, жування та ковтання. Виявили, що міофункціональна терапія зменшує денну сонливість, може поліпшити якість сну в найближчій перспективі. Втім, вірогідність коливається від середньої до дуже низької, передусім через відсутність засліплення оцінювачів і певні неточності. Тому необхідні наступні дослідження в цьому напрямі [3].

Висновки

1. Проблема синдрому обструктивного апное сну недооцінена, тому доволі низькою є настороженість лікарів, визначають також недостатність діагностичних можливостей лікувально-профілактичних закладів в Україні.

2. Дітям із хропінням та іншими клінічними ознаками СОАС, коли виявлено аденотонзиллярну гіпертофію, ожиріння та інші фактори ризику, показана полісомнографія; якщо її здійснення неможливе – альтернативні діагностичні тести (кардіореспіраторний моніторинг за допомогою апарату Somnocheck micro).

3. Аденотонзилектомія рекомендована як лікування першої лінії в пацієнтів з аденотонзиллярною гіпертрофією. Пацієнтам із надмірною вагою та ожирінням, крім інших методів, рекомендоване зниження маси тіла.

4. Як медикаментозне лікування СОАС в аспекті доказовості найкращі результати показали інтраназальні кортикостероїди та антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Перспективи подальших досліджень передбачають впровадження скринінгових опитувальників для клінічної діагностики СОАС у дітей у клінічну практику лікарів-педіатрів, оториноларингологів, неврологів, алергологів; необхідне виявлення дітей із групи ризику щодо виникнення цього стану, а також здійснення кардіореспіраторного моніторингу для встановлення діагнозу СОАС і визначення лікувальної тактики таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 10.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2022

Відомості про авторів:

Кузнєцова О. Д., канд. мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8222-8310](https://orcid.org/0000-0002-8222-8310)

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2277-3875](https://orcid.org/0000-0003-2277-3875)

Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6118-9682](https://orcid.org/0000-0002-6118-9682)

Information about authors:

Kuznietsova O. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kuznietsov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Dehlink E., Tan H. L. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *Journal of thoracic disease*. 2016. Vol. 8. Issue 2. P. 224-235. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04>
- [2] Inflammation in children with neuromuscular disorders and sleep disordered breathing / F. Trucco et al. *Sleep medicine*. 2020. Vol. 72. P. 118-121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.032>
- [3] Myofunctional therapy (oropharyngeal exercises) for obstructive sleep apnoea / Rueda J. R. et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 11. Issue 11. CD013449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013449.pub2>
- [4] Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system / R. S. Horne et al. *Sleep medicine reviews*. 2019. Vol. 44. P. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.11.002>
- [5] Does non-invasive ventilation change metabolic markers in children with obstructive sleep apnoea? A systematic review and meta-analysis study protocol / C. Gerdung et al. *BMJ open*. 2020. Vol. 10. Issue 8. e039655. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039655>
- [6] Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome / C. L. Marcus et al. *Pediatrics*. 2012. Vol. 130. Issue 3. P. 576-584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
- [7] Gileles-Hillel A., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nature reviews. Endocrinology*. 2016. Vol. 2. Issue 5. P. 290-298. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.22>
- [8] Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art / G. Gulotta et al. *International journal of environmental research and public health*. 2019. Vol. 16. Issue 18. P. 3235. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183235>
- [9] Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management / A. G. Kaditis et al. *The European respiratory journal*. 2016. Vol. 47. Issue 1. P. 69-94. <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>
- [10] Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update / S. Savini et al. *Acta otorhinolaryngologica Italica*. 2019. Vol. 39. Issue 5. P. 289-297. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0262>
- [11] Perez C. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *General dentistry*. 2018. Vol. 66. Issue 6. P. 46-50.
- [12] Köktürk O., Baha A., Kanbay A. A new approach in the diagnosis of upper airway resistance syndrome (UARS): PAP method. *Tuberkuloz ve toraks*. 2018. Vol. 63. Issue 1. P. 31-36. <https://doi.org/10.5578/itt.8799>
- [13] Approach to the snoring child / Y. H. Tan, C. H. How, Y. H. Chan, O. H. Teoh. *Singapore medical journal*. 2020. Vol. 61. Issue 4. P. 170-175. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020054>
- [14] Gipson K., Lu M., Kinane T. B. Sleep-Disordered Breathing in Children. *Pediatrics in review*. 2019. Vol. 40. Issue 1. P. 3-13. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0142>
- [15] Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnoea in children / S. Kuhle, D. U. Hoffmann, S. Mitra, M. S. Urschitz. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 1. Issue 1. CD007074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007074.pub3>
- [16] Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño [Obstructive sleep apnoea syndrome] / S. García Castillo et al. *Anales de pediatría*. Vol. 88. Issue 5. P. 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.004>
- [17] Katz E. S., D'Ambrosio C. M. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008. Vol. 5. Issue 2. P. 253-262. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-111MG>
- [18] Chang S. J., Chae K. Y. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean journal of pediatrics*. 2010. Vol. 53. Issue 10. P. 863-871. <https://doi.org/10.3345/kjp.2010.53.10.863>
- [19] Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Journal of otolaryngology / Z. Xu et al. J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020. Vol. 49. Issue 11. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-0404-1>
- [20] Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea / K. T. Kang et al. *PloS one*. 2013. Vol. 8. Issue 10. e78666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078666>
- [21] Does obstructive sleep apnoea contribute to obesity, hypertension and kidney dysfunction in children? A systematic review protocol / S. Rodriguez-Lopez et al. *BMJ open*. 2020. Vol. 10. Issue 8. e039342. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039342>
- [22] Obstructive sleep apnoea in children with obesity / R. Kassim et al. *Journal of paediatrics and child health*. 2016. Vol. 52. Issue 3. P. 284-290. <https://doi.org/10.1111/jpc.13009>
- [23] Paglia L. Respiratory sleep disorders in children and role of the paediatric dentist. *European journal of paediatric dentistry*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 5. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2019.20.01.01>
- [24] Bozzini M. F., Di Francesco R. C. Managing obstructive sleep apnoea in children: the role of craniofacial morphology. *Clinics*. 2016. Vol. 71. Issue 11. P. 664-666. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(11\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(11)08)
- [25] Patel S. R. Obstructive Sleep Apnea. *Annals of internal medicine*. 2019. Vol. 171. Issue 11. ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC201912030>
- [26] Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea in children / J. J. Wang et al. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2021. Vol. 67. Issue 1. P. 21-23. <https://doi.org/10.46747/cfp.670121>
- [27] Factors related to pediatric obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children with attention deficit hyperactivity disorder in different age groups / J. Wu et al. *Medicine*. 2017. Vol. 96. Issue 42. e8281. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008281>
- [28] Hady K. K., Okorie C. Positive Airway Pressure Therapy for Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Children*. 2021. Vol. 8. Issue 11. P. 979. <https://doi.org/10.3390/children8110979>

- [29] The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. / R. B. Berry et al. Darien : American Academy of Sleep Medicine, 2012.
- [30] Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome / S. Miano et al. *Sleep*. 2009. Vol. 32. Issue 4. P. 522-529. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.4.522>
- [31] Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS): relationship between unilateral or bilateral localization of interictal stereotyped focal spikes on EEG and the effectiveness of anti-epileptic medication / E. Pavlou et al. *Hippokratia*. 2012. Vol. 16. Issue 3. P. 221-224.
- [32] Paroxysmal activity and seizures associated with sleep breathing disorder in children: a possible overlap between diurnal and nocturnal symptoms / S. Miano et al. *Seizure*. 2010. Vol. 19. Issue 19. P. 547-552. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.015>
- [33] Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges / A. Oliveira et al. *Clinical neurophysiology*. 2000. Vol. 111. Suppl. 2. S141-S145. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00415-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00415-6)
- [34] *International Classification of Sleep Disorders* / American Academy of Sleep Medicine. 3rd ed. 2014. P. 51-55.
- [35] Use of a portable monitoring device (Somnocheck Micro) for the investigation and diagnosis of obstructive sleep apnoea in comparison with polysomnography / C. Bilgin et al. *Pakistan journal of medical sciences*. 2016. Vol. 32. Issue 2. P. 471-475. <https://doi.org/10.12669/pjms.322.9561>
- [36] Bitners A. C., Arens R. Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2020. Vol. 198. Issue 2. P. 257-270. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00342-5>
- [37] Management of paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review and network meta-analysis / S. Y. Lin et al. *International journal of paediatric dentistry*. 2020. Vol. 30. Issue 2. P. 156-170. <https://doi.org/10.1111/ipd.12593>
- [38] The efficacy and safety of montelukast in children with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis / T. Ji et al. *Sleep Medicine*. 2021. Vol. 78. P. 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.11.009>
- [39] Kheirandish-Gozal L., Bandal H. P., Gozal D. Montelukast for Children with Obstructive Sleep Apnea: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016. Vol. 13. Issue 10. P. 1736-1741. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-432OC>
- [40] Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy / E. U. Sakarya et al. *The Journal of laryngology and otology*. 2017. Vol. 131. Issue 5. P. 384-390. <https://doi.org/10.1017/S0022215117000408>
- [41] Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. Issue 1. P. e149-e155. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.10.023>
- [42] Effect of topical corticosteroids on allergic airway inflammation and disease severity in obstructive sleep apnoea / F. Lavigne et al. *Clinical and experimental allergy*. 2013. Vol. 43. Issue 10. P. 1124-1133. <https://doi.org/10.1111/cea.12158>
- [43] The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis / M. Acar et al. *American journal of rhinology & allergy*. 2013. Vol. 27. Issue 4. e113-e116. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3921>
- [44] Aubertin G. Continuous positive airway pressure in childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics*. 2015. Vol. 18. Issue 3. P. 309. <https://doi.org/10.1051/odfen/2018102>
- [45] Positive airway pressure adherence in pediatric obstructive sleep apnea: A systematic scoping review / A. J. Watach et al. *Sleep medicine reviews*. 2020. Vol. 51. 101273. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101273>
- [46] Mehrtash M., Bakker J. P., Ayas N. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*. 2019. Vol. 197. Issue 2. P. 115-121. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-00193-1>
- [47] Effects of CPAP-therapy on brain electrical activity in obstructive sleep apneic patients: a combined EEG study using LORETA and Omega complexity: reversible alterations of brain activity in OSAS / M. Toth et al. *Brain topography*. 2012. Vol. 25. Issue 4. P. 450-460. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0243-0>
- [48] Enhanced spatiotemporal resolution imaging of neuronal activity using joint electroencephalography and diffuse optical tomography / J. Cao, T. J. Huppert, P. Grover, J. M. Kainerstorfer. *Neurophotonics*. 2021. Vol. 8. Issue 1. P. 015002. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.8.1.015002>
- [49] Kuznietsov A. A. Prediccion of the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period on the basis of spectral analysis of the brain bioelectrical activity. *Zaporozhzhye Medical Journal*. 2018. Vol. 20. Issue 3. P. 324-329. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.132127>
- [50] Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature / S. Puskás et al. *Reviews in the neurosciences*. 2017. Vol. 28. Issue 3. P. 265-270. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0064>
- [51] Investing in the future: the benefits of continuous positive airway pressure for childhood obstructive sleep apnea / R. S. Horne et al. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012. Vol. 185. Issue 9. P. 908-910. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0296ED>

References

- [1] Dehlink, E., & Tan, H. L. (2016). Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *Journal of thoracic disease*, 8(2), 224-235. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04>
- [2] Trucco, F., Carruthers, E., Davies, J. C., Simonds, A. K., Bush, A., & Tan, H. L. (2020). Inflammation in children with neuromuscular disorders and sleep disordered breathing. *Sleep medicine*, 72, 118-121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.032>
- [3] Rueda, J. R., Mugueta-Aguinaga, I., Vilaró, J., & Rueda-Etxebarria, M. (2020). Myofunctional therapy (oropharyngeal exercises) for obstructive sleep apnoea. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD013449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013449.pub2>
- [4] Horne, R. S., Wijayaratne, P., Nixon, G. M., & Walter, L. M. (2019). Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. *Sleep medicine reviews*, 44, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.11.002>
- [5] Gerdung, C., Rodriguez-Lopez, S., Palkowski, S., Keto-Lambert, D., Sebastiani, M., & Castro Codesal, M. L. (2020). Does non-invasive ventilation change metabolic markers in children with obstructive sleep apnoea? A systematic review and meta-analysis study protocol. *BMJ open*, 10(8), e039655. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039655>
- [6] Marcus, C. L., Brooks, L. J., Draper, K. A., Gozal, D., Halbower, A. C., Jones, J., Schechter, M. S., Sheldon, S. H., Spruyt, K., Ward, S. D., Lehmann, C., Shiffman, R. N., & American Academy of Pediatrics (2012). Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 130(3), 576-584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
- [7] Gileles-Hillel, A., Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2016). Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nature reviews. Endocrinology*, 12(5), 290-298. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.22>
- [8] Gulotta, G., Iannella, G., Vicini, C., Polimeni, A., Greco, A., de Vincentiis, M., Visconti, I. C., Meccariello, G., Cammaroto, G., De Vito, A., Gobbi, R., Bellini, C., Firinu, E., Pace, A., Colizza, A., Pelucchi, S., & Magliulo, G. (2019). Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *International journal of environmental research and public health*, 16(18), 3235. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183235>
- [9] Kaditis, A. G., Alonso Alvarez, M. L., Boudewyns, A., Alexopoulos, E. I., Ersu, R., Joosten, K., Larramona, H., Miano, S., Narang, I., Trang, H., Tsaoussoglou, M., Vandenbussche, N., Villa, M. P., Van Waardenburg, D., Weber, S., & Verhulst, S. (2016). Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *The European respiratory journal*, 47(1), 69-94. <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>
- [10] Savini, S., Ciorba, A., Bianchini, C., Stomeo, F., Corazzi, V., Vicini, C., & Pelucchi, S. (2019). Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update. *Acta otorhinolaryngologica Italica*, 39(5), 289-297. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0262>
- [11] Perez C. (2018). Obstructive sleep apnea syndrome in children. *General dentistry*, 66(6), 46-50.
- [12] Köktürk, O., Baha, A., & Kanbay, A. (2015). A new approach in the diagnosis of upper airway resistance syndrome (UARS): PAP method. *Tuberkuloz ve toraks*, 63(1), 31-36. <https://doi.org/10.5578/ft.8799>
- [13] Tan, Y. H., How, C. H., Chan, Y. H., & Teoh, O. H. (2020). Approach to the snoring child. *Singapore medical journal*, 61(4), 170-175. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020054>
- [14] Gipson, K., Lu, M., & Kinane, T. B. (2019). Sleep-Disordered Breathing in Children. *Pediatrics in review*, 40(1), 3-13. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0142>
- [15] Kuhle, S., Hoffmann, D. U., Mitra, S., & Urschitz, M. S. (2020). Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnoea in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD007074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007074.pub3>
- [16] García Castillo, S., Hoyos Vázquez, M., Coloma Navarro, R., Cruz Ruiz, J., Callejas González, F. J., Godoy Mayoral, R., Tarraga López, P. J., & Rodríguez Montes, J. A. (2018). Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño [Obstructive sleep apnoea syndrome]. *Anales de pediatría*, 88(5), 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.004>
- [17] Katz, E. S., & D'Ambrosio, C. M. (2008). Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 253-262. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-111MG>

- [18] Chang, S. J., & Chae, K. Y. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean journal of pediatrics*, 53(10), 863-871. <https://doi.org/10.3345/kjp.2010.53.10.863>
- [19] Xu, Z., Wu, Y., Tai, J., Feng, G., Ge, W., Zheng, L., Zhou, Z., & Ni, X. (2020). Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Journal of otolaryngology – head & neck surgery*, 49(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-0404-1>
- [20] Kang, K. T., Chou, C. H., Weng, W. C., Lee, P. L., & Hsu, W. C. (2013). Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea. *PLoS one*, 8(10), e78666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078666>
- [21] Rodriguez-Lopez, S., Palkowski, S., Gerdung, C., Keto-Lambert, D., Sebastiani, M., & Castro-Codesal, M. L. (2020). Does obstructive sleep apnoea contribute to obesity, hypertension and kidney dysfunction in children? A systematic review protocol. *BMJ open*, 10(8), e039342. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039342>
- [22] Kassim, R., Harris, M. A., Leong, G. M., & Heussler, H. (2016). Obstructive sleep apnoea in children with obesity. *Journal of paediatrics and child health*, 52(3), 284-290. <https://doi.org/10.1111/jpc.13009>
- [23] Paglia L. (2019). Respiratory sleep disorders in children and role of the paediatric dentist. *European journal of paediatric dentistry*, 20(1), 5. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2019.20.01.01>
- [24] Bozzini, M. F., & Di Francesco, R. C. (2016). Managing obstructive sleep apnoea in children: the role of craniofacial morphology. *Clinics*, 71(11), 664-666. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(11\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(11)08)
- [25] Patel S. R. (2019). Obstructive Sleep Apnea. *Annals of internal medicine*, 171(11), ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC201912030>
- [26] Wang, J. J., Imamura, T., Lee, J., Wright, M., & Goldman, R. D. (2021). Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea in children. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 67(1), 21-23. <https://doi.org/10.46747/cfp.670121>
- [27] Wu, J., Gu, M., Chen, S., Chen, W., Ni, K., Xu, H., & Li, X. (2017). Factors related to pediatric obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children with attention deficit hyperactivity disorder in different age groups. *Medicine*, 96(42), e8281. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008281>
- [28] Hady, K. K., & Okorie, C. (2021). Positive Airway Pressure Therapy for Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Children*, 8(11), 979. <https://doi.org/10.3390/children8110979>
- [29] Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Marcus, C. L., Vaughn, B. V., & Tangredi, M. M. (2012). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- [30] Miano, S., Paolino, M. C., Peraita-Adrados, R., Montesano, M., Barberi, S., & Villa, M. P. (2009). Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 32(4), 522-529. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.4.522>
- [31] Pavlou, E., Gkampeta, A., Evangelidou, A., & Athanasiadou-Piperopoulou, F. (2012). Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS): relationship between unilateral or bilateral localization of interictal stereotyped focal spikes on EEG and the effectiveness of anti-epileptic medication. *Hippokratia*, 16(3), 221-224.
- [32] Miano, S., Bachiller, C., Gutiérrez, M., Salcedo, A., Villa, M. P., & Peraita-Adrados, R. (2010). Paroxysmal activity and seizures associated with sleep breathing disorder in children: a possible overlap between diurnal and nocturnal symptoms. *Seizure*, 19(9), 547-552. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.015>
- [33] Oliveira, A. J., Zamagni, M., Dolso, P., Bassetti, M. A., & Gigli, G. L. (2000). Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. *Clinical neurophysiology*, 111 Suppl 2, S141-S145. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00415-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00415-6)
- [34] American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International Classification of Sleep Disorders* (3rd ed., pp. 51-55). American Academy of Sleep Medicine.
- [35] Bilgin, C., Erkorkmaz, U., Ucar, M. K., Akin, N., Nalbant, A., & Annakaya, A. N. (2016). Use of a portable monitoring device (Somnocheck Micro) for the investigation and diagnosis of obstructive sleep apnoea in comparison with polysomnography. *Pakistan journal of medical sciences*, 32(2), 471-475. <https://doi.org/10.12669/pjms.322.9561>
- [36] Bitners, A. C., & Arens, R. (2020). Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*, 198(2), 257-270. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00342-5>
- [37] Lin, S. Y., Su, Y. X., Wu, Y. C., Chang, J. Z., & Tu, Y. K. (2020). Management of paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review and network meta-analysis. *International journal of paediatric dentistry*, 30(2), 156-170. <https://doi.org/10.1111/ipd.12593>
- [38] Ji, T., Lu, T., Qiu, Y., Li, X., Liu, Y., Tai, J., Guo, Y., Zhang, J., Wang, S., Zhao, J., Ni, X., & Xu, Z. (2021). The efficacy and safety of montelukast in children with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*, 78, 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.11.009>
- [39] Kheirandish-Gozal, L., Bandla, H. P., & Gozal, D. (2016). Montelukast for Children with Obstructive Sleep Apnea: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(10), 1736-1741. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-432OC>
- [40] Sakarya, E. U., Bayar Muluk, N., Sakalar, E. G., Senturk, M., Aricigil, M., Bafaqeh, S. A., & Cingi, C. (2017). Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy. *The Journal of laryngology and otology*, 131(5), 384-390. <https://doi.org/10.1017/S0022215117000408>
- [41] Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2008). Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 122(1), e149-e155. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3398>
- [42] Lavigne, F., Petrof, B. J., Johnson, J. R., Lavigne, P., Binothman, N., Kassissia, G. O., Al Samri, M., Giordano, C., Dubé, N., Hercz, D., Benedetti, A., & Hamid, Q. (2013). Effect of topical corticosteroids on allergic airway inflammation and disease severity in obstructive sleep apnoea. *Clinical and experimental allergy*, 43(10), 1124-1133. <https://doi.org/10.1111/cea.12158>
- [43] Acar, M., Cingi, C., Sakallioğlu, O., San, T., Yimenicioğlu, M. F., & Bal, C. (2013). The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 27(4), e113-e116. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3921>
- [44] Aubertin, G. (2015). Continuous positive airway pressure in childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics*, 18(3), 309. <https://doi.org/10.1051/odfen/2018102>
- [45] Watach, A. J., Xanthopoulos, M. S., Afolabi-Brown, O., Saconi, B., Fox, K. A., Qiu, M., & Sawyer, A. M. (2020). Positive airway pressure adherence in pediatric obstructive sleep apnea: A systematic scoping review. *Sleep medicine reviews*, 51, 101273. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101273>
- [46] Mehtash, M., Bakker, J. P., & Ayas, N. (2019). Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*, 197(2), 115-121. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-00193-1>
- [47] Toth, M., Faludi, B., & Kondakor, I. (2012). Effects of CPAP-therapy on brain electrical activity in obstructive sleep apneic patients: a combined EEG study using LORETA and Omega complexity: reversible alterations of brain activity in OSAS. *Brain topography*, 25(4), 450-460. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0243-0>
- [48] Cao, J., Huppert, T. J., Grover, P., & Kainerstorfer, J. M. (2021). Enhanced spatiotemporal resolution imaging of neuronal activity using joint electroencephalography and diffuse optical tomography. *Neurophotonics*, 8(1), 015002. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.8.1.015002>
- [49] Kuznietsov, A. A. (2018). Prediction of the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period on the basis of spectral analysis of the brain bioelectrical activity. *Zaporozhye medical journal*, 20(3), 324-329. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.132127>
- [50] Puskás, S., Kozák, N., Sulina, D., Csiba, L., & Magyar, M. T. (2017). Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature. *Reviews in the neurosciences*, 28(3), 265-270. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0064>
- [51] Horne, R. S., Davey, M. J., & Nixon, G. M. (2012). Investing in the future: the benefits of continuous positive airway pressure for childhood obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(9), 908-910. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0296ED>

Сучасні аспекти лікування ранового процесу із застосуванням покриттів (пов'язок)

О. П. Шматенко ^{1,А,В,Ф}, Л. Л. Давтян ^{3,А,Ф}, Т. В. Приходько ^{1,С,Е,Ф}, О. Ф. Кучмістова ^{1,А,В,Д,Ф},
В. О. Тарасенко ^{1,С,Д,Ф}, Н. О. Козіко ^{2,В}, Д. В. Вороненко ^{4,С}, В. В. Осьодло ^{1,В}

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна,
³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, ⁴Державний експертний центр МОЗ України, м. Київ

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

В огляді узагальнено відомості щодо асортименту сучасних ранових покриттів (пов'язок), які є на фармацевтичному ринку. Досліджена група засобів містить велику кількість похідних із різною природою основи-носія та комбінацією активних фармацевтичних інгредієнтів. Визначили, що розроблення нових ранових покриттів передбачає реалізацію комплексного впливу на рановий процес, який досягається багатшаровою структурою ранових покриттів (пов'язок) із чітко зумовленими функціями кожної складової: контактний шар знижує адгезію до поверхні рани, сорбційний шар забезпечує незворотну сорбцію, утримання та інактивацію ексудату рани, фармакологічно активний шар чинить вплив на провідні фактори патогенезу ранового процесу, а зовнішня ізолювальна мембрана створює ранову оклюзію.

Висновки. Події останніх років, пов'язані з проведенням АТО/ООС на території України, засвідчують невирішеність проблеми лікування бойової хірургічної травми і для медичної служби Збройних Сил, і для національної системи охорони здоров'я. Це обґрунтовує необхідність розширення асортименту ранових покриттів (пов'язок) комплексної дії для потреб військової медицини. Виявили перевагу застосування в гнійно-запальній і некротичній фазах розвитку ранового процесу належних покриттів (пов'язок) із сильно вираженою осмотичною активністю, яким притаманна низька адгезія до ранової поверхні та антибактеріальна активність. Для застосування на наступних фазах ранового процесу рекомендовані засоби з помірною осмотичною активністю, що мають комбінацію антибактеріальних і репаративних властивостей. У заключній фазі ранового процесу покриття мають запобігати висиханню ранової поверхні, захищати та, якщо це можливо, сприяти росту грануляцій.

Ключові слова:

рани, ранові покриття (пов'язки), лікування ран, активний фармацевтичний інгредієнт, лікарський засіб.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 599-606

*E-mail:
vika_tarasenko83@
ukr.net

Current aspects of the wound process treatment using dressings (bandages)

O. P. Shmatenko, L. L. Davtian, T. V. Prykhodko, O. F. Kuchmistova, V. O. Tarasenko,
N. O. Koziko, D. V. Voronenko, V. V. Osodlo

The review provides information concerning the assortment of modern wound dressings (bandages) which are presented on the pharmaceutical market. The studied group of dressings varies widely in chemical composition and active pharmaceutical ingredients. It has been determined that the development of modern wound dressings provides for the realization of a complex effect on the wound process, which is achieved by the multi-layer structure of the dressing (bandages) with clearly defined functions of each component – the contact layer reduces adhesion to the wound surface; sorption layer provides irreversible sorption, retention and inactivation of wound exudate; pharmacologically active layer influences the main factors of wound process pathogenesis; outer isolating membrane generates wound occlusion.

Conclusions. The events of recent years which related to the Anti-terrorist operation / the Joint Forces Operation in Ukraine indicate the unresolved problem of combat surgical trauma treatment. This is an important issue for the Medical services of the Armed Forces and the health care system of Ukraine. This necessitates expanding the range of wound dressing (bandages) with combined action for military medicine. It has been determined that the treatment in the purulent-necrotic phase of the wound process, it is advisable to use wound dressings with strong osmotic and antibacterial activity and low adhesion to the wound surface. In the second phase of the wound process, it is advisable to use wound dressings with moderate osmotic activity and a combination of antibacterial and reparative properties. In the final phase of the wound process, wound dressings should prevent drying of the wound surface as well as protect and stimulate the growth of granulations.

Key words:

wounds, bandages, treatment, pharmaceutical formulation, medicine.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (5), 599-606

Збройне протистояння в районі проведення антитерористичної операції / операції Об'єднаних сил (АТО/ООС), що розпочалось у 2014 р. та трансформувалось у гібридну війну, триває донині. За даними, що надані управлінням Верховного комісара ООН з прав людини, за період з квітня 2014 до кінця 2020 року жертвами військового конфлікту стали понад 40 тис. осіб, понад 4 тис. військовослужбовців загинули, більше ніж 12 тис. отримали поранення [1]. За видами ураження поранення мають чітку градацію: до 60 % припадає на

мінно-вибухові, 20–22 % – поєднані, 10–13 % – множинні поранення [2]. Ці дані свідчать про актуальність проблеми лікування ран для систем охорони здоров'я – і військової, і загальнодержавної.

Нині основними завданнями процесу лікування ран вважають вплив на основні фактори патогенезу: швидке очищення рани від гнійного ексудату, бактеріостатичний вплив на ранову мікрофлору, пригнічення запально-інфільтративних і прискорення репаративних процесів [3,4]. Відомо, що комплексне лікування ран, які мають

різний ґенез, передбачає насамперед хірургічну обробку. Проте не втрачають значущості способи місцевого лікування, що забезпечують реалізацію патогенетичної спрямованості відповідно до певної фази ранового процесу, а також простоту застосування й економічність під час використання сучасних пов'язок, ранових покриттів і лікарських засобів топічної дії [5,6].

Мета роботи

Шляхом огляду й аналізу відомостей наукової літератури з наукометричних баз здійснити ретроспективний аналіз розвитку поглядів на ранові покриття як засіб лікування пораненого, систематизувати значну кількість ранових матеріалів і лікарських засобів для місцевого лікування ранового процесу.

Результати

Серед сучасного потужного арсеналу розроблених засобів лікування ран важливу роль відіграють ранові покриття. Фахівці ставлять певні вимоги до «ідеального» ранового покриття:

- створення оптимального мікросередовища для загоєння рани;
- нівелювання потрапляння мікрофлори;
- досить висока абсорбційна здатність щодо ранового ексудату;
- достатня проникність для кисню й вуглекислоти, що необхідні для забезпечення перебігу репаративних процесів;
- еластичність, забезпечення можливості моделювання поверхонь зі складним рельєфом;
- проникність для води, проте здатність не висушувати дно рани;
- відсутність антигенної, пірогенної, токсичної, місцевої подразнювальної та алергійної дії [7].

Ця група засобів доволі диференційована за хімічним складом основи, введеними до неї фармацевтичними речовинами та зручна для практичного використання. Її основний структурний елемент – еластична полімерна плівка (гідрофобна чи гідрофільна), що не розчиняється в ексудаті рани [8]. Скринінг-аналіз дав змогу підсумувати відомості щодо понад 300 ранових покриттів, які перебувають на різних стадіях розроблення [7,9,10]. Перелік таких лікарських засобів на світовій фармацевтичній арені постійно збільшується. Так, нині 45 компаній США випускають майже 125 найменувань ранових пов'язок і понад 2000 їхніх різновидів. Також розширюється асортимент цієї групи засобів, що виробляються у Західній Європі та Україні [11,12]. Разом з тим, універсальний препарат для лікування усіх можливих фаз ранового процесу: запалення (гнійно-некротична), генерації (грануляції), реорганізації рубця з епітелізацією [13] – нині не розроблено.

Фахівці розробили чіткі класифікаційні варіанти щодо ранових покриттів. Так, залежно від властивостей розрізняють 4 групи: сорбційні, захисні, покриття з вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів, атравматичні [4,14]. За формою виготовлення та можливим способом застосування – гелеутворювальні покриття, губки, плівки та плівкоутворювальні аерозолі, комбінова-

ні композиції. Залежно від стійкості покриття розрізняють біоінертні форми (передусім із синтетичних матеріалів) та біодеградувальні (виготовляють із природних полімерів, як-от желатин, хітозан, колаген; вони можуть розсмоктуватися) [7,15,16].

Ефективність покриттів для лікування ран значною мірою визначається їхніми сорбційними властивостями. Класичними сорбентами, що їх першими почали використовувати в медичній практиці, стали целюлоза та її похідні. Це зумовлено економічною доступністю їх виробництва та простотою стерилізації (ES, Peha, Mulra, Zemuko – ФРН, Surgipad, Topper – США). Надалі на основі целюлозного матеріалу розробили комбіновані сорбційні пов'язки, яким притаманна тривимірна здатність до поглинання – Relis II (США), Melolin (Велика Британія), Ztuvit Fil-Zellin (ФРН) [4,14].

Розрізняють гідрофільні та гідрофобні сорбенти. Гідрофільні сорбенти застосовують для лікування ран у I фазі ранового процесу. З-поміж гідрофобних сорбентів розрізняють вуглецеві, кремнійорганічні, поліметилсилоксанові, поліуретанові [9,14].

Гідроколоїдні пов'язки призначають для лікування неінфікованих ран, вони ефективні в I фазі ранового процесу й, особливо, при переході до II фази, для лікування ран, що характеризуються помірною ексудацією [4].

Захисні пов'язки призначають для запобігання потраплянню мікроорганізмів на ранову поверхню, а також уповільненню чи обмеженню випаровування вологи. Їхній основний структурний елемент – еластична полімерна плівка. Розрізняють 2 групи таких пов'язок: покриття в готовому вигляді та покриття, що утворюються на рановій поверхні. До покриттів першої групи належать поліетилен, поліпропілен, полісилоксани, полівінілхлорид, поліетилакрилат і силікон. Разом із гідрофобними полімерами використовують і гідрофільні плівки, що не розчиняються в рановому ексудаті: сополімери акрилату з вінілацетатом та іншими мономерами або плівки з полівінілового спирту і полівінілпіролідону (пов'язки Duoderm (США), Opraflex (ФРН), Epigard (США), Sincrit (Чеська Республіка) [17,18].

Покриття другої групи, що утворюються безпосередньо на рановій поверхні, – аерозольні композиції. Після їх нанесення на рану внаслідок випаровування розчинника виникає плівкове покриття: Ліфузол (рф), Acutola (Чеська Республіка), Nobecutan (Швеція), Linquidoplast T (ФРН). Останнім часом з'явилися покриття з хітозану – деривата хітину омарів, що являють собою напівпроникну біологічну мембрану, розміри пор якої можна моделювати в процесі технологічної обробки (Chitosan, Велика Британія, Тайвань) [14,17].

Пов'язки з лікарськими речовинами використовують для посилення лікувальної дії ранових покриттів, до їх складу включають антибіотики, сульфаніламідні (Soframycin dressing, США; Асеплен-К та Асеплен-Д, рф; Лінкоцел, республіка білорусь), нітрофурані (Betasom hydrogel dressing, ФРН), ксероформ (Xeroform gauze, Велика Британія), іони срібла (Ag-Acticoat, Канада; Actisorb plus, США) [9,14,17].

Атравматичні пов'язки забезпечують менше прилипання покриття до рани внаслідок нанесення на частину сорбційної пов'язки, що обернена до рани, тонкої плівки гідрофобного полімеру, котрий не прилипає до рани,

Таблиця 1. Характеристика деяких сучасних перев'язувальних засобів для лікування ран*

Види пов'язок	Показання до застосування	Функціональні властивості	Приклади
Гідрогелі	Рани інфіковані гнійні, що складно загоюються; опіки, виразки (ексудація мінімальна)	Миттєве створення вологого середовища, здатність поглинати ексудат рани, сприяння регідратації та відторгненню некрозу, зменшення відчуття болю, не прилипають до рани	Hydrosorb Gell, Hydrotac, Intrasite Gel, Flaminal Hydro, NuGel, Aqua-Gel®
Гідроколюїди	Рани хронічні неінфіковані (ексудація помірна)	Адсорбція рідини, стимуляція та захист грануляції, достатня проникність, самофіксувальний і гіпоалергенний засіб	Hydrocol, Dermiflex®, Comfeel® Plus, Granuflex®

*: розроблено за матеріалами публікацій [7,15,50].

як суцільного або перфорованого шару (H-A-Dressing, США; Melolin, Велика Британія) [4,17].

Розроблено та широко використовують також пов'язки, що прилипають, але є менш травматичними. Їх виготовляють на основі природних і синтетичних полімерів: альгінатів (Альгіпор, рф), розчинного колагену (Taurolin-Gel, Швейцарія; Комбутек, рф) або їх комбінацій (Fibracol, США) [14,19].

Отже, фахівці з різних країн розробили чималий арсенал лікувальних перев'язувальних засобів. Сучасні технологічні тенденції здебільшого передбачають їхнє просочення фармацевтичними розчинами (зокрема біологічно активними). Ба більше, враховуючи цільове призначення перев'язувального матеріалу, розрізняють одно- та багатокомпонентні пов'язки (із вмістом лікарських препаратів, що належать до різних класів) [7,15,19].

Покриття (пов'язки), їх подальше розроблення можна вважати сучасним напрямом медицини, що сприяє удосконаленню місцевого лікування ран різної етіології. Застосування фіксувальних матеріалів для цих носіїв лікарського засобу має багатоетапну історичну ретроспективу – від фільтрувального паперу та марлевих серветок до сучасних поліфункціональних багатшарових нанобіоматеріалів і засобів для пер'язки [18,20–24].

За результатами скринінг-аналізу визначили впровадження в медичну практику впродовж останніх років новітніх перев'язувальних матеріалів, засобів і лікувальних-захисних покриттів природного походження. Зокрема, йдеться про матеріали рослинного та тваринного походження: ватні пов'язки на основі віскози, целюлози або їх комбінацій [26]; різні моделі консервованої шкіри, амніотична мембрана (напівпрозора аваскулярна тканина плацентарного походження) та препарати дерми; покриття на основі матеріалів тваринного походження (колагенові пов'язки, «культивована шкіра» з клітин епітелію) [15,25]; комплексні засоби здебільшого багатшарові (целюлозна складова зазвичай є сорбційно активним шаром) тощо [15,28,29]. Розроблено також пов'язки на основі полівінілхлориду, пінополіуретану, нейлону, целофану, силікону, поліаміду та інших синтетичних полімерних матеріалів [27].

Дослідники акцентують увагу на поширенні застосування пов'язок із мазями, до складу яких входять кортикостероїди у низьких концентраціях. Доведено ефективність застосування пов'язок із стимулювальними мазями для лікування ран у фазі утворення й реорганізації рубця, що дає змогу суттєво прискорити епітелізацію рани та захистити її від можливої травматизації [30].

Безперечно, узагальнення набутого досвіду дає змогу фахівцям постійно удосконалювати протоколи

лікування поранених із чіткою градацією можливого обсягу допомоги [7,9,11,13,32–35]. Так, перев'язувальні матеріали, що використовують у клінічній практиці залежно від напрямку очікуваного ефекту, містять певні засоби хіміко-біологічного впливу на рану: антисептики, антибіотики, очищувальні агенти, іригатори, фактори росту тощо [36–45].

Один із головних чинників, що впливає на швидке загоєння, – підтримання в рані вологого середовища та рівня рН. Суттєві переваги методу вологого загоєння ран уперше показав R. Breitman у 1960 році [7,46–48]. Покриття (пов'язки), їх розроблення надалі можна вважати сучасним напрямом в удосконаленні місцевого лікування ран різної етіології (табл. 1). Переваги перев'язувальних матеріалів цієї групи – універсальність, атравматичність, гіпоалергенність. Вони характеризуються комплексною патогенетично спрямованою дією, здатні швидко створювати й підтримувати у патологічному осередку оптимальні умови для нормалізації репаративно-регенераторних процесів. Такі пов'язки складаються з трьох шарів (контактний, сорбційний і верхній ізолювальний) з чітко визначеними функціями. Так, контактний шар під час взаємодії з поверхнею рани знижує адгезію до неї; завдання середнього сорбційного шару – незворотна сорбція, утримання та інактивація ексудату рани; зовнішня ізолювальна мембрана може створити ранову оклюзію, є оклюзійною щодо рани [14].

Визначають постійне розширення спектра таких лікувальних перев'язувальних засобів. За даними О. М. Коваленко, гідроколюїдні покриття складаються з самоприлипальної маси, що складається з поліізо-бутилену та краплин пектину, хітозану чи желатину. Контакт з ексудатом рани ініціює процеси абсорбції краплин з наступним розбуханням і утворенням напіврідкої маси [7].

Завдяки інноваційним технологіям розроблено покриття третього покоління – гідрофільні поліуретанові плівки та гідрогелі. Наприклад, гідрогелеве покриття Aqua-Gel®. Ця композиція полімерів природного й синтетичного походження (полівінілпіролідон, поліакриламід, полівініловий спирт високої молекулярної маси, поліетиленгліколь, агар-агар) зазнає впливу іонізуючого випромінювання, що зшиває полімерні ланцюги, забезпечує стерильність. Покриття такого типу затримують вологу в рані, абсорбують біологічні ексудати та випаровують надлишок води. Водночас на поверхні рани утримується тонкий шар власних факторів росту пацієнта (протеїнів), що вважають вектором стимуляції процесу загоєння ран [7,49].

Українські вчені (Національний університет «Львівська політехніка») розробили унікальну технологію гідрогелевих медичних стерильних пов'язок для учасників

збройного протистояння, що поєднують усі переваги зарубіжних аналогів. Так, засоби лінійки Арма-гель+ («Укртехмед», м. Київ) застосовують під час лікування вогнепальних ран, термічних ушкоджень (різних стадій ранового процесу та ступенів тяжкості ураження), дерматологічних проблем, пролежнів. Акцентують на високих показниках міцності, що обґрунтовує раціональність їх використання на поверхнях великих розмірів. Ба більше, це збільшує тривалість періоду без перев'язок [51]. У цю пов'язку з переважним вмістом води (95 %) вмонтовано полімерний каркас, що нівелює її можливе протікання. Ця поліпропіленова хірургічна сітка не порушує абсорбційну здатність гідрогелю та не зменшує його еластичність. Прозорість гідрогелевих пов'язок дає змогу контролювати рановий процес, своєчасно здійснювати певні хірургічні маніпуляції. На думку науковців, цей засіб незамінний на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги. Так, Арма-гель з новокаїном використовують для знеболювання та запобігання висушуванню рани; Арма-гель з фурациліном – для запобігання інфікуванню опікових ран, які мають велику площу; Арма-гель з нанокремневітом застосовують у фазі ексудації; Арма-гель з метилурацилом – для створення оптимальних умов для регенерації тканин і стимуляції процесу епітелізації тощо.

Повідомляють про створення групи перев'язувальних засобів з іммобілізованими формами активних речовин, що призначені для різних фаз ранового процесу [52]. Такі лікувальні пов'язки характеризуються не лише вираженою протеолітичною й антибактеріальною діями, але й сорбційними властивостями, що суттєво прискорює очищення та загоєння гнійних ран.

Очевидно, що розвиток лікувальних нанотехнологій продовжується [23,53–59]. Так, розроблено інноваційний підхід до збалансованої інтеграції найновіших хімічних, біохімічних і медичних даних щодо унікальних властивостей хітинів і хітозанів у сфері регенерації тканин людини. Гемостаз досягається одразу після накладання пов'язки на основі хітину на травматичні чи хірургічні рани. Наголошують, що тромбоцити активізуються хітином із надлишковими ефектами та кращими характеристиками порівняно з відомими гемостатичними матеріалами [58].

Аналіз результатів біофармацевтичних досліджень, здійснений І. М. Перцевим і співавт., показав можливість створення лікарських систем для лікування інфекції в рані та опіках, де всі складові є активними, і кожен окремо «контролює» певний фактор запалення (надлишкову гідратацію/набрякання тканини, некроз, пригнічення інфекції, больовий синдром, евакуацію вмісту рани у гнійно-некротичній стадії або стимулювання росту та дозрівання грануляційних тканин на стадії репарації, формування рубця та забезпечення повного загоєння рани на стадії епітелізації) [59].

Це спонукає фармацевтичну спільноту до розроблення нових підходів щодо створення препаратів не лише у формі мазей, гелів, емульсій, але й аерозолів і полімерних плівок. Наведені дані – багатий наочний матеріал для продовження роботи з підвищення ефективності та покращення споживання ліків, дають поштовх до формування нових поглядів щодо терапевтичної ефективності ліків.

Висновки

1. Події останніх років, пов'язані з проведенням АТО/ООС на території України, засвідчують невирішеність проблеми лікування бойової хірургічної травми для і медичної служби Збройних Сил, і національної системи охорони здоров'я.

2. Незважаючи на запровадження сучасних підходів і методів лікування поранених, арсенал ранових покриттів і сучасних пов'язок комплексної дії для потреб військової медицини потребує розширення.

3. Для належного лікування ран у першій фазі ранового процесу раціонально використовувати ранові покриття та пов'язки з високою осмотичною активністю, яким притаманна низька адгезія до ранової поверхні й антибактеріальна активність. Для застосування у другій фазі ранового процесу рекомендовані ранові покриття та пов'язки з помірною осмотичною активністю, що мають комбінацію антибактеріальних і репаративних властивостей. На стадії епітелізації ранові покриття мають захищати ранову поверхню від висихання, а також стимулювати ріст грануляцій.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи тяжкі ускладнення, що можуть виникати в пацієнтів із рановою інфекцією, доцільні наступні дослідження з розроблення нових ранових покриттів. Ця робота передбачає опрацювання останніх досягнень медичної, фармацевтичної науки і практики для реалізації комплексного впливу на провідні ланки патогенезу (зважаючи на фазність перебігу ранового процесу) зі створенням ранової оклюзії. Все це сприятиме скороченню термінів лікування.

Результати дослідження можуть бути теоретичним підґрунтям для продовження розроблення ранових покриттів і лікарських засобів топічної дії для потреб військово-медичної служби.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.04.2022

Відомості про авторів:

Шматенко О. П., полковник медичної служби, д-р фарм. наук, професор, начальник каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ, заслужений працівник фармації України.

ORCID ID: [0000-0002-6145-460X](https://orcid.org/0000-0002-6145-460X)

Давтян Л. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7827-2418](https://orcid.org/0000-0001-7827-2418)

Приходько Т. В., підполковник медичної служби, канд. фарм. наук, доцент каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9679-8878](https://orcid.org/0000-0001-9679-8878)

Кучмистова О. Ф., канд. біол. наук, доцент, професор каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6028-2463](https://orcid.org/0000-0002-6028-2463)

Тарасенко В. О., д-р фарм. наук, доцент, професор каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3614-6752](https://orcid.org/0000-0002-3614-6752)

Козіко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0035-491X](https://orcid.org/0000-0003-0035-491X)

Вороненко Д. В., канд. фарм. наук, експерт відділу експертизи якості матеріалів для клінічних випробувань, Державний експертний центр МОЗ України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6186-0800](https://orcid.org/0000-0002-6186-0800)

Осьодло В. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3885-2570](https://orcid.org/0000-0002-3885-2570)

Information about authors:

Shmatenko O. P., PhD, DSc, Professor, Colonel of Medical Service, Head of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Honored Worker of Pharmacy of Ukraine. Davtian L. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Prykhodko T. V., PhD, Associate Professor, Lieutenant Colonel of Medical Service, Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

Kuchmistova O. F., PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

Tarasenko V. O., PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv.

Koziko N. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Industrial Medicine Technology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Voronenko D. V., PhD, Expert of the Department of Examination of the Quality of Materials for Clinical Trials, State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

Osodlo V. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Шоста річниця початку АТО : цифри і факти. *Слово і Діло*. 14 квітня 2020. URL : <https://www.slovovidlo.ua/2020/04/14/infografika/bezpeka/shosta-richnytsya-pochatku-ato-cyfyry-fakty>
- [2] Воєнно-польова хірургія : практич. і навч. посіб. для військ. лікарів та лікарів системи охорони здоров'я України / за ред. : Я. П. Заруцького, В. Я. Білого. Київ : Фенікс, 2018. 544 с.
- [3] Guidelines for the prevention of infections associated with combat-related injuries: 2011 update: endorsed by the Infectious Diseases Society of America and the Surgical Infection Society / D. R. Hospenthal C. et al. *The Journal of trauma*. 2011. Vol. 71. Issue 2. P. S210-S234. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318227ac4b>
- [4] Тарасенко В. О. Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України : дис. ... д-ра фарм. наук / Українська військово-медична академія. Київ. 2021. 303 с.
- [5] Самсон А. А., Кузьмін Ю. В., Самсон М. А. Антибактериальная терапия гнойных ран. *Медицина невідкладних станів*. 2018. № 7. С. 13-18. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.7.94.2018.150814>
- [6] Thomas S., Uzun M. Testing dressings and wound management materials. *Advanced Textiles for Wound Care*. Elsevier, 2019. P. 23-54. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102192-7.00002-3>
- [7] Коваленко О. М. Сучасні ранові покриття (огляд). *Сучасні медичні технології*. 2010. № 4. С. 88-97.
- [8] Poradyuk O., Kutsyk R., Voloshyn M. Treatment of inflamed skin wounds with biodegradable polymeric film "Bioder nano". *Moldovan Medical Journal*. 2019. Vol. 62. Issue 2. P. 29-32. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3233917>
- [9] Соломенний А. М. Вивчення токсикологічних характеристик розроблених м'яких лікарських засобів. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 4. С. 140-148.
- [10] Human allogeneic keratinocytes cultured on acellular xenodermis: the use in healing of burns and other skin defects / E. Matoušková et al. *Bio-medical materials and engineering*. 2006. Vol. 16, Issue 4, Suppl. S63-S71.
- [11] Трембач О. І., Хохленкова Н. В. Перспективи використання ліпофільних рослинних екстрактів при лікуванні ран різної етіології. *Сучасна фармація : історія, реалії та перспективи розвитку* : мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19-20 вересня 2019 р. : у 2-х т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 259-260.
- [12] Characterization of Some Polymers as Pharmaceutical Excipient / U. Farooq, R. Malviya, V. Bansal, P. K. Sharma. *Advances in Biological Research*. 2014. Vol. 8. Issue 3. P. 123-126.
- [13] Чорнопищук Р. М. Локальна імунокорекція в комплексному лікуванні інфікованих ран : (експериментально-клінічне дослідження) : дис... канд. мед. наук : 14.01.03 / Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 2017. 198 с.
- [14] Підлісний О. В. Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). *Здоров'я суспільства*. 2020. Т. 20, № 2. С. 46-51. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.9.2.2020.205212>
- [15] Корнієнко В. В. Морфофункціональні особливості регенерації шкіри при опіковій травмі та застосування хітозанових плівок у віковому аспекті : дис... канд. мед. наук : 14.03.01 / СумДУ. Суми, 2016. 199 с. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/44627>
- [16] Дулеба В. П., Гнатів З. Я. Очищення акриламідів для інгібіторів полімеризації для виготовлення високоякісних флокулянтів на основі поліакриламідів. *СТАС*. 2020. Т. 3, № 2. С. 109-113. <https://doi.org/10.23939/ctas2020.02.109>
- [17] Wound dressings: curbing inflammation in chronic wound healing / D. V. Verdolino, H. A. Thomason, A. Fotticchia, S. Cartmell. *Emerging topics in life sciences*. 2021. Vol. 5. Issue 4. P. 523-537. <https://doi.org/10.1042/ETLS20200346>
- [18] Технологічні аспекти створення м'яких лікарських засобів для лікування гнійних ран / О. П. Шматенко та ін. *Український журнал військової медицини*. 2020. Т. 1, № 1. P. 50-63. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)
- [19] Modified wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonas biofilm development / I. Anghel et al. *Nanoscale Research Letters*. 2012. Vol. 7. Issue 1. P. 690. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-690>
- [20] Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention / G. Norman et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. Vol. 3. Issue 3. CD011712. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011712.pub2>
- [21] Кравців М. І. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тканин (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.03 / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Київ. 2010. 20 с.
- [22] The study of the wound healing effect of the ointment from the meal of black alder leaves (*Alnus Glutinosa*) on the model of planar wounds / V. A. Volkovoy et al. *Вісник фармації*. 2018. № 3. P. 54-58. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2221>
- [23] Advances on Graphene-Based Nanomaterials and Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Applied in Cutaneous Wound Healing / M. Zhao et al. *International Journal of Nanomedicine*. 2021. Vol. 16. P. 2647-2665. <https://doi.org/10.2147/IJN.S300326>
- [24] Torchilin V. Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009. Vol. 71. Issue 3. P. 431-444. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.09.026>
- [25] Chitin Nanofibrils Linked to Chitosan Glycolate as Spray, Gel, and Gauze Preparations for Wound Repair / M. Mattioli-Belmonte et al. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2007. Vol. 22. Issue 5. P. 525-538. <https://doi.org/10.1177/0883911507082157>
- [26] Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications / L. Sievens-Figueroa et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. Vol. 423. Issue 2. P. 496-508. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.001>
- [27] Adhesion and proliferation of adipose derived mesenchymal stromal cells on chitosan scaffolds with different degree of deacetylation / O. Y. Rogulska et al. *Biopolymers and Cell*. 2014. Vol. 30. Issue 2. P. 135-140. <https://doi.org/10.7124/bc.00088C>
- [28] Kadajji V. G., Betageri G. V. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*. 2011. Vol. 3. Issue 4. P. 1972-2009. <https://doi.org/10.3390/polym3041972>
- [29] Rivero A., Garcia M. A., Pinotti A. Composite and bi-layer films based on gelatin and chitosan. *Journal of Food Engineering*. 2009. Vol. 90. Issue 4. P. 531-539. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2008.07.021>
- [30] Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми / В. О. Шапринський, С. С. Скальський, С. В. Паламарчук, Є. В. Шапринський. *Шпитальна хірургія. Журнал імені П. Я. Ковальчука*. 2015. № 3. С. 70-73. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.3.5034>
- [31] Місце екстемпоральних лікарських засобів на основі рослинної сировини в системі цивільної та військової медицини / О. І. Майборода та ін. *Science and society*. The 8th International conference (November 9, 2018). Hamilton (Canada), 2018. P. 78-88. <http://dspace.nuff.edu.ua/jspui/handle/123456789/29018>

- [32] Гур'єв С. О., Танасієнко П. В., Марцинковський І. П. Вакуум-активна терапія у комплексному лікуванні постраждалих із вогнепальними пораненнями. *Траума*. 2017. Т. 18, № 5. С. 83-86.
- [33] Тарасенко В. О., Дроздова А. О., Миропольська О. В. Науково-теоретичні підходи до розробки мазі для лікування опікової хвороби у військовослужбовців: *матеріали наук. конф. мол. вчених УВМА* (25-27 травня 2020 р.). Ч. 2. Київ, 2020. С. 71-72.
- [34] Структуризація наукових підходів до створення нових перев'язувальних матеріалів, засобів, покриттів: альтернативні джерела та інноваційні технології / О. Ф. Кучмістова, О. П. Шматенко, В. О. Тарасенко, В. О. Кучмістов. *Fundamental and applied research in the modern world*. Abstracts of the 3th International scientific and practical conference. Boston: VoScience Publisher, 2020. P. 393-402.
- [35] Фисталь Э. Я., Солошенко В. В. Наш опыт клинического использования гидрофобных сетчатых раневых покрытий. *Медицина неотложных состояний*. 2009. № 1. С. 21-24.
- [36] Молочков А. В., Овсянникова Г. В. Метронидазол в наружном лечении розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 2. С. 85-88.
- [37] Полякова Д. С. Ібупрофен: переваги застосування при гострих респіраторних захворюваннях. *Український медичний часопис*. 2019. № 1. С. 1-3. URL: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2019/02/4738.pdf?upload=>
- [38] Al-Kassas R. S., Gilligan C. A., Li Wan Po A. Processing factors affecting particle size an in vitro drug release of sustained-release ibuprofen microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 1993. Vol. 94. Issue 1-3. P. 59-67. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(93\)90009-5](https://doi.org/10.1016/0378-5173(93)90009-5)
- [39] Atiyeh B. S., Dibo S. A., Hayek S. N. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International wound journal*. 2009. Vol. 6. Issue 6. P. 420-430. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00639.x>
- [40] Connelly D. Breakdown of the OTC medicines market in Britain. *Pharmaceutical Journal*. 2018. Vol. 300. No 7913. <https://doi.org/10.1211/pj.2018.20204913>
- [41] Are topical antimicrobials effective against bacteria that are highly resistant to systemic antibiotics? / A. N. Neely et al. *Journal of Burn Care & Research*. 2009. Vol. 30. Issue 1. P. 19-29. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181921eed>
- [42] Pierce C. A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010. Vol. 44. Issue 3. P. 489-506. <https://doi.org/10.1345/aph.1M332>
- [43] Kanabar D. J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017. Vol. 25. Issue 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0302-3>
- [44] Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany / G. Sarganas et al. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2015. Vol. 16. P. 28. <https://doi.org/10.1186/s40360-015-0028-7>
- [45] What Is New in the Understanding of Non Healing Wounds Epidemiology, Pathophysiology, and Therapies / H. Trøstrup et al. *Ulcers*. 2013. Vol. 2013. P. 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/625934>
- [46] Methods of treatment in patients with burns / G. V. Reva et al. *International Medizinischer Kongress Euromedica – Hannover 2016. Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Rehabilitation* (24-25 Mai, 2016), Hannover, 2016. P. 60-61. URL: <http://www.ewg-board.eu/daten/euromedica-hannover-2016-www.pdf>
- [47] Коваленко О. М., Коваленко А. О., Осадча О. І. Вплив ранових покриттів на рН рани при поверхневих опіках. *Клінічна хірургія*. 2017. № 2. С. 28-30.
- [48] Innovative Wundtherapie und Hautersatz bei Verbrennungen [Innovative wound therapy and skin substitutes for burns] / P. M. Vogt et al. *Der Chirurg*. 2007. Vol. 78. Issue 4. P. 335-342. <https://doi.org/10.1007/s00104-007-1325-5>
- [49] A novel in situ-formed hydrogel wound dressing by the photocross-linking of a chitosan derivative / G. Lu et al. *Wound repair and regeneration*. 2010. Vol. 18. Issue 1. P. 70-79. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00557.x>
- [50] Niculescu A. G., Grumezescu A. M. An Up-to-Date Review of Biomaterials Application in Wound Management. *Polymers*. 2022. Vol. 14. Issue 3. P. 421. <https://doi.org/10.3390/polym14030421>
- [51] Гідрогелеві пов'язки – інноваційний метод лікування опіків і ран, які важко загоюються. *Участковий лікар*. 2016. № 8. С. 5-6.
- [52] Інноваційні підходи к розвитку медицини, фармацевтики і еколого-біологічних досліджень: монографія / М. В. Князева і др. Одеса: Курприєнко С. В., 2015. 192 с.
- [53] Білай І. М., Цис О. В. Нанотехнологічні дослідження та їх перспективи в сучасній медицині. *Nanotechnology and nanomaterials in pharmacy and medicine: materials of IV Ukrainian Scientific-Practical Internet-Conference with International Participation* (April 17, 2020). Kharkiv, 2020. P. 16.
- [54] Анісімова Д. І., Вишневська Л. І. Розробка складу та технології мазі антисептичної дії для лікування ранового процесу та гнійно-запальних захворювань стафілококової етіології. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку анітералії в Україні: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю* (м. Харків, 25 січ. 2020 р.). Харків: НФАУ, 2020. С. 16-19.
- [55] Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. *Journal Pharmaceutical Science*. 2016. Vol. 105. Issue 7. P. 2019-2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>
- [56] Мартемянов В. В. Застосування серветок з іммобілізованим металокомплексом Cu²⁺ для лікування гнійних ран м'яких тканин: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.03 / Дніпропетровська держ. мед. акад. Дніпропетровськ, 2009. 25 с.
- [57] Попадюк О. Я. Перспективи застосування нанооксиду цинку в лікуванні гнійних ран. *Медичні перспективи*. 2015. Т. 20, № 1. С. 10-14.
- [58] Muzzarelli R. A. A. Chitin and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydrate Polymers*. 2009. Vol. 76. Issue 2. P. 167-182. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.11.002>
- [59] Біофармацевтичний кластер при створенні ліків. Повідомлення II. Біофармацевтичні дослідження, їх результативність та вплив на подальший розвиток фармацевтичних технологій / І. М. Перцев, О. А. Рубан, Б. М. Дащенко, Т. І. Тамм. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 2. С. 44-51.

References

- [1] Slovo i Dilo. (2020). Shosta richnytsia pochatku ATO : tsyfry i fakty [The sixth anniversary of the beginning of the anti-terrorist operation: figures and facts]. [in Ukrainian]. <https://www.slovoidilo.ua/2020/04/14/infografika/bezpeka/shosta-richnytsya-pochatku-ato-cyfry-fakty>
- [2] Zarutskiy, Ya. L., & Bilyi V. Ya. (2018). *Voenno-poliova khirurgiia* [Military field surgery]. Kyiv: Feniks. [in Ukrainian].
- [3] Hospenthal, D. R., Murray, C. K., Andersen, R. C., Bell, R. B., Calhoun, J. H., Cancio, L. C., Cho, J. M., Chung, K. K., Clasper, J. C., Colyer, M. H., Conger, N. G., Costanzo, G. P., Crouch, H. K., Curry, T. K., D'Avignon, L. C., Dorlac, W. C., Dunne, J. R., Eastridge, B. J., Ficke, J. R., Fleming, M. E., ... Surgical Infection Society (2011). Guidelines for the prevention of infections associated with combat-related injuries: 2011 update: endorsed by the Infectious Diseases Society of America and the Surgical Infection Society. *The Journal of trauma*, 71(2 Suppl 2), S210-S234. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318227ac4b>
- [4] Tarasenko, V. O. (2021). *Naukovo-praktychne ta eksperymentalne obgruntuvannia skladu ta tekhnolohii antimikrobykh likarskykh zasobiv z anesteziuichoju dieiu dlia potreby medychnoi sluzhby Zbroinykh Syl Ukrainy*. Dys. d-ra farm. nauk [Scientific-practical and experimental substantiation of the composition and technology of antimicrobial drugs with anesthetic action for the needs of the medical service of the Armed Forces of Ukraine (Doctoral dissertation)]. Ukrainiska viiskovo-medychna akademiia, Kyiv. [in Ukrainian].
- [5] Samson, A. A., Kuzmin, Yu. V., & Samson, M. A. (2018). Antibakterial'naya terapiyagnoinykh ran [Antibacterial therapy of purulent wounds]. *Medicina nevidkladnykh staniv*, (7), 13-18. [in Russian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.7.94.2018.150814>
- [6] Thomas, S., & Uzun, M. (2019). Testing dressings and wound management materials. In *Advanced Textiles for Wound Care* (pp. 23-54). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102192-7.00002-3>
- [7] Kovalenko, O. M. (2010). Suchasni ranovi pokryttia (ohliad) [Modern wound dressings (review)]. *Sychasni medychni tekhnolohii*, (4), 88-97. [in Ukrainian].
- [8] Popadyuk, O., Kutsyk, R. & Voloshyn, M. (2019). Treatment of inflamed skin wounds with biodegradable polymeric film "Biodep nano". *Moldovan Medical Journal*, 62(2), 29-32. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3233917>
- [9] Solomennyi, A. M. (2021). Vyvchennia toksikolohichnykh kharakterystyk rozroblenykh miaknykh likarskykh zasobiv [Studying toxicological properties of the developed soft drugs]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(4), 140-148. [in Ukrainian].
- [10] Matousková, E., Broz, L., Stolbová, V., Klein, L., Konigová, R., & Veselý, P. (2006). Human allogeneic keratinocytes cultured on acellular xenodermis: the use in healing of burns and other skin defects. *Bio-medical materials and engineering*, 16(4 Suppl), S63-S71.
- [11] Trembach, O. I., & Khokhlenkova, N. V. (2019). Perspektyvy vykorystannia lipofilynykh roslinnykh ekstraktiv pry likuvanni ran riznoi etiologii [Prospects for the use of lipophilic plant extracts in the treatment of wounds of various etiologies]. *Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku*. Proceedings of the scientific-practical conference (Vol. 1, pp. 259-260). Kharkiv: NFAU. [in Ukrainian].
- [12] Farooq, U., Malviya, R., Bansal, V., & Sharma, P. K. (2014). Characterization of Some Polymers as Pharmaceutical Excipient. *Advances in Biological Research*, 8(3), 123-126.
- [13] Chornopysychuk, R. M. (2017). *Lokalna imunokorektsiia v kompleksnomu likuvanni infikovanykh ran: (eksperymentalno-klinichne doslidzhennia)*. Dys. kand. med. nauk [Local immune correction in the combination treatment of infected wounds (experimentally and

- clinical research) (Dissertation to obtain a scientific degree of candidate of medical sciences)]. Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia. [in Ukrainian].
- [14] Pidlisny, O. (2021). Suchasni pidkhody do kompleksnoho likuvannia hniinykh ran (ohliad literatury) [Modern approaches to multimodality therapy of purulent wounds (literature review)]. *Zdorovia suspilstva*, 9(2), 46-51. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.9.2.2020.205212>
- [15] Kornienko, V. V. (2016). *Morfofunktsionalni osoblyvosti regeneratsii shkiry pry opikovii travmi ta zastosuvannia khitozanovykh plivok u vikovomu aspekti*. Dys. kand. med. nauk [The morphologic and functional features of skin burn wounds regeneration and application of chitosan membranes in different age (Dissertation to obtain a scientific degree of candidate of medical sciences)]. Sumy State University, Sumy. [in Ukrainian].
- [16] Duleba, V. P., & Hnativ, Z. Ya. (2020). Ochishchennia akrylamidu dlia inhibitoryi polimeryzatsii dlia vyhotovlennia vysokoiakisnykh flokulyantiv na osnovi poliakrylamidu [Purification of acrylamide from polymerization inhibitors in the manufacture of high quality flocculants based on polyacrylamide]. *CTAS*, 3(2), 109-113. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.23939/ctas2020.02.109>
- [17] Verdolino, D. V., Thomason, H. A., Fotticchia, A., & Cartmell, S. (2021). Wound dressings: curbing inflammation in chronic wound healing. *Emerging topics in life sciences*, 5(4), 523-537. <https://doi.org/10.1042/ETLS20200346>
- [18] Shmatenko, O. P., Pidlisny, O. V., Prykhodko, T. V., Solomenniy, A. M., Pritula, R. L., Semenchenko, G. B., & Takhtaulova, N. O. (2020). Tekhnologichni aspekty stvorennia miakkykh likarskykh zasobiv dlia likuvannia hniinykh ran [Technological aspects of creating soft dosage forms for the treatment of purulent wounds]. *Ukrainian journal of military medicine*, 1(1), 50-63. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)
- [19] Anghel, I., Holban, A. M., Grumezescu, A. M., Andronesu, E., Ficai, A., Anghel, A. G., Maganu, M., Laz R, V., & Chifriuc, M. C. (2012). Modified wound dressing with phyto-nanostructured coating to prevent staphylococcal and pseudomonas biofilm development. *Nanoscale research letters*, 7(1), 690. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-690>
- [20] Norman, G., Dumville, J. C., Mohapatra, D. P., Owens, G. L., & Crosbie, E. J. (2016). Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD011712. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011712.pub2>
- [21] Kravtsov, M. I. (2010). *Kompleksne likuvannia hniinykh ran miakkykh tkanyh (eksperymentalno-klinichne doslidzhennia)*. Avtoref. dys kand. med. nauk [Complex Treatment of Suppurative Wounds of Soft Tissue (experimental and clinical research) (Dissertation abstract)]. The National medical academy of post-graduate education named P. L. Shupych of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv. [in Ukrainian].
- [22] Volkovoy, V. A., Derkach, N. V., Bahlai, T. O., Yeromenko, O. D., & Karabut, L. V. (2018). Studying of the wound healing effect of ointment with groated leaves of Black Alder (*Alnus Glutinosa*) on the model of plane wound. *News of Pharmacy*, 3(95), 54-58. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2221>
- [23] Zhao, M., Shi, J., Cai, W., Liu, K., Shen, K., Li, Z., Wang, Y., & Hu, D. (2021). Advances on Graphene-Based Nanomaterials and Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Applied in Cutaneous Wound Healing. *International journal of nanomedicine*, 16, 2647-2665. <https://doi.org/10.2147/IJN.S300326>
- [24] Torchilin, V. (2009). Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(3), 431-444. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.09.026>
- [25] Mattioli-Belmonte, M., Zizzi, A., Lucarini, G., Giantomassi, F., Biagini, G., Tucci, G., Orlando, F., Provinciali, M., Carezzi, F., & Morganti, P. (2007). Chitin Nanofibrils Linked to Chitosan Glycolate as Spray, Gel, and Gauze Preparations for Wound Repair. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 22(5), 525-538. <https://doi.org/10.1177/0883911507082157>
- [26] Sievens-Figueroa, L., Bhakay, A., Jerez-Rozo, J. I., Pandya, N., Romañach, R. J., Michniak-Kohn, B., Iqbal, Z., Bilgili, E., & Davé, R. N. (2012). Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 423(2), 496-508. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.001>
- [27] Rogulska, O. Y., Petrenko, Y. U. O., Kalinkevich, O. V., Kalinkevich, A. N., & Petrenko, O. Y. (2014). Adhesion and proliferation of adipose derived mesenchymal stromal cells on chitosan scaffolds with different degree of deacetylation. *Biopolymers and Cell*, 30(2), 135-140. <https://doi.org/10.7124/bc.00088C>
- [28] Kadajji, V. G., & Betageri, G. V. (2011). Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, 3(4), 1972-2009. <https://doi.org/10.3390/polym3041972>
- [29] Rivero, S., Garcia, M. A., & Pinotti, A. (2009). Composite and bi-layer films based on gelatin and chitosan. *Journal of Food Engineering*, 90(4), 531-539. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2008.07.021>
- [30] Shaprynskyi, V. O., Skalskyi, S. S., Palamarchuk, S. V., & Shaprynskyi, Y. V. (2015). Suchasni pidkhody do likuvannia hniinykh ran. Nevyrisneni problem [Modern approaches to the treatment of purulent wounds. Unresolved problems]. *Hospital surgery. Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L. Ya. Kovalchuka*, (3), 70-73. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.3.5034>
- [31] Maiboroda, O. I., Shmatenko, O. P., Kuchmystova, O. F., Kuchmystov, V. O., & Prykhodko, T. V. (2018, November 9). Mistse ekstemporalnykh likarskykh zasobiv na osnovi roslinnoi sirovyny v systemi tsyvilnoi ta viiskovoi medytsyny [The place of extemporaneous medicinal products based on plant raw materials in the system of civil and military medicine]. *Science and society*. The 8th International conference (pp. 78-88). Hamilton. [in Ukrainian].
- [32] Guryev, S., Tanasienko, P., & Martsinkovsky, I. (2022). Vakuum-aktyvna terapiia u kompleksnomu likuvanni postrazhdalych iz vohnepalnymy poranenniamy [Vacuum-assisted closure therapy in the comprehensive treatment of victims with gunshot wounds]. *Trauma*, 18(5), 83-86. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.5.18.2017.114123>
- [33] Tarasenko, V. O., Drozdova, A. O., & Miropolska, O. V. (2020). Naukovo-teoretychni pidkhody do rozrobky mazi dlia likuvannia opikovoii khvoroby u viiskovosluzhbovtziv [Scientific-theoretical approaches to the development of an ointment for the treatment of burn disease in military personnel]. *Konferentsiia molodykh vchenykh UVMA* (Vol. 2, pp. 71-72). Kyiv. [in Ukrainian].
- [34] Kuchmistova, O. F., Shmatenko, O. P., Tarasenko, V. O., & Kuchmistov, V. O. (2020). Strukturizatsiia naukovykh pidkhodyh do stvorennia novykh pereviazuvalnykh materialiv, zasobiv, pokryt'iv : alternatyvni dzherela ta innovatsiini tekhnologii [Structuring of scientific approaches to the creation of new dressing materials, means, coatings: alternative sources and innovative technologies]. *Fundamental and applied research in the modern world*. Abstracts of the 3th International scientific and practical conference (pp. 393-402). BoScience Publisher. [in Ukrainian].
- [35] Fistol, E. Ya., & Soloshenko, V. V. (2009). Nash opyt klinicheskogo ispol'zovannia gidrofobnykh setchatykh ranevykh pokrytii [Our clinical experience with hydrophobic mesh wound dressings]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*, (1), 21-24. [in Russian].
- [36] Molochkov, A. V., & Ovsyannikova, G. V. (2016). Metronidazol v naruzhnom lechenii rozatsea [Metronidazole in the topical treatment of rosacea]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, (2), 85-88. [in Russian].
- [37] Polyakova, D. S. (2019). Ibuprofen : perevahy zastosuvannia pry hostrykh respiratornykh zakhvoriuvanniakh [Ibuprofen: advantages of use in acute respiratory diseases]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (1), 1-3. [in Ukrainian]. <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2019/02/4738.pdf?upload=>
- [38] Al-Kassas, R. S., Gilligan, C. A., & Li Wan Po, A. (1993). Processing factors affecting particle size and in vitro drug release of sustained-release ibuprofen microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, 94(1-3), 59-67. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(93\)90009-5](https://doi.org/10.1016/0378-5173(93)90009-5)
- [39] Atiyeh, B. S., Dibo, S. A., & Hayek, S. N. (2009). Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International wound journal*, 6(6), 420-430. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00639.x>
- [40] Connelly, D. (2018). Breakdown of the OTC medicines market in Britain. *Pharmaceutical Journal*, 300, 7913. <https://doi.org/10.1211/pj.2018.20204913>
- [41] Neely, A. N., Gardner, J., Durkee, P., Warden, G. D., Greenhalgh, D. G., Gallagher, J. J., Herndon, D. N., Tompkins, R. G., & Kagan, R. J. (2009). Are topical antimicrobials effective against bacteria that are highly resistant to systemic antibiotics? *Journal of burn care & research*, 30(1), 19-29. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181921eed>
- [42] Pierce, C. A., & Voss, B. (2010). Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *The Annals of pharmacotherapy*, 44(3), 489-506. <https://doi.org/10.1345/aph.1M332>
- [43] Kanabar, D. J. (2017). A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, 25(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0302-3>
- [44] Sarganas, G., Buttery, A. K., Zhuang, W., Wolf, I. K., Grams, D., Rosario, A. S., Scheidt-Nave, C., & Knopf, H. (2015). Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC pharmacology & toxicology*, 16, 28. <https://doi.org/10.1186/s40360-015-0028-7>
- [45] Trøstrup, H., Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K., Haiby, N., & Moser, C. (2013). What Is New in the Understanding of Non Healing Wounds Epidemiology, Pathophysiology, and Therapies. *Ulcers*, 2013, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/625934>
- [46] Reva, G. V., Usov, V. V., Obydenkova, T. N., Martynenko, E. E., Danilenko, M. V., Giry, O. Yu., Maloman, N. V., Krasnikov, Yu. A., Kiselev, A. Yu., Mitrashov, K. C., & Reva, I. V. (2016). Methods of treatment in patients with burns. *International Medizinischer Kongress Euromedica – Hannover 2016. Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Rehabilitation* (pp. 60-61). <http://www.ewg-board.eu/daten/euromedica-hannover-2016-www.pdf>

- [47] Kovalenko, O. M., Kovalenko, A. O., & Osadcha, O. I. (2017). Vplyv ranovykh pokryttiv na pH rany pry poverkhnevyykh opikakh [Impact of the wound coverings on the wound pH in superficial burns of the skin]. *Klinichna khirurgiia*, (2), 28-30. [in Ukrainian].
- [48] Vogt, P. M., Kolokythas, P., Niederbichler, A., Knobloch, K., Reimers, K., & Choi, C. Y. (2007). Innovative Wundtherapie und Hautersatz bei Verbrennungen [Innovative wound therapy and skin substitutes for burns]. *Der Chirurg*, 78(4), 335-342. <https://doi.org/10.1007/s00104-007-1325-5>
- [49] Lu, G., Ling, K., Zhao, P., Xu, Z., Deng, C., Zheng, H., Huang, J., & Chen, J. (2010). A novel in situ-formed hydrogel wound dressing by the photocross-linking of a chitosan derivative. *Wound repair and regeneration*, 18(1), 70-79. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00557.x>
- [50] Niculescu, A. G., & Grumezescu, A. M. (2022). An Up-to-Date Review of Biomaterials Application in Wound Management. *Polymers*, 14(3), 421. <https://doi.org/10.3390/polym14030421>
- [51] (2016). Hidrohelevi poviazki – innovatsiyni metod likuvannia opikiv i ran, yaki vazhko zahoiuitsia [Hydrogel dressings are an innovative method of treating burns and wounds that are difficult to heal]. *Uchastkovyi vrach*, (8), 5-6. [in Ukrainian].
- [52] Akulenko S. V., Berezovskaya G. B., Bovykina G. A., Bogdanova A. S., Buryak M. V., Vil'danova R. R., Volodina V. P., Gorshkova L. M., Efremova M. I., Kryazeva M. V., Kolesov S. V., Kukovinets O. S., Kurilo A. A., Malov A. A., Moskalenko D. V., Radionova V. A., Semenov K. A., Sigaeva N. N., Titova S. V., ... Yarnykh T. G. (2015). Innovatsionnye podkhody k razvitiyu meditsyny, farmatsevtiki i ekologo-biologicheskikh issledovaniy : monografiya [Innovative approaches to the development of medicine, pharmaceuticals and ecological and biological research]. Odessa: Kupriyenko SV. [in Russian].
- [53] Bilai, I. M., & Tsys, O. V. (2020). Nanotehnolohichni doslidzhennia ta yikh perspektyvy v suchasniy medytsyni [Nanotechnological research and its prospects in modern medicine]. *Nanotechnology and nanomaterials in pharmacy and medicine*. Proceedings of the 4th Ukrainian scientific-practical Internet Conference with International Participation (pp. 16-16). Kharkov: NFAU. [in Ukrainian].
- [54] Anisimova, D. I., & Vyshnevska, L. I. (2020). Rozrobka skladu ta tekhnolohii mazi antyseptychnoi dii dlia likuvannia ranovoho protsesu ta hniino-zapalnykh zakhvoriuvan stafilokokkovoi etiologii [Development of the composition and technology of an antiseptic ointment for the treatment of the wound process and purulent-inflammatory diseases of staphylococcal etiology]. *Modern achievements and prospects for the development of apitherapy in Ukraine*. Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference (pp. 16-19). Kharkiv: NFAU. [in Ukrainian].
- [55] Abrantes, C. G., Duarte, D., & Reis, C. P. (2016). An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe?. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(7), 2019-2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>
- [56] Martemyanov, V. V. (2009). *Zastosuvannia servetok z immobilizovanim metalokompleksom Cu²⁺ dlia likuvannia hniinykh ran miakyykh tkanyh* : avtoref. dys... kand. med. nauk [Application of surgical drapes with immobilizing metal complex Cu²⁺ for treatment of purulent wounds of soft tissues]. Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk. [in Ukrainian].
- [57] Popadyuk, O. Ya. (2015). Perspektivy zastosuvannia nanooksydu tsynku v likuvanni hniinykh ran [Prospects of zinc nano oxide application in the treatment of purulent wounds]. *Medychni perspektyvy*, 20(1), 10-14. [in Ukrainian].
- [58] Muzzarelli, R. A. A. (2009). Chitin and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydrate Polymers*, 76(2), 167-182. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.11.002>
- [59] Percev, I. M., Ruban, O. A., Dacenko, B. M., & Tamm, T. I. (2013). Biofarmatsevtychnyi klaster pry stvorenni likiv. Povidomlennia II. Biofarmatsevtychni doslidzhennia, yikh rezultatyvnist ta vplyv na podalshyi rozvytok farmatsevtychnykh tekhnolohii [Biopharmaceutical cluster in developing of drugs. Part II. Analysis of results of biopharmaceutical research and its influence on the further development of pharmaceutical technology]. *Farmatsevtychnyi zhurnal*, (2), 44-51. [in Ukrainian].

Extrapulmonary manifestations of coronavirus disease (COVID-19): current status (a literature review)

O. V. Riabokon¹  *1,A,F, K. A. Pak¹ , Yu. Yu. Riabokon¹  1,C,E,
O. O. Furyk¹ , V. V. Cherkaskyi¹  1,2,B,D

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, 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 is to analyze the literature data on modern views concerning extrapulmonary manifestations of coronavirus disease (COVID-19).

Based on the analysis of current publications, the article analyzes the clinical manifestations of coronavirus disease (COVID-19) as a multisystem disorder with two main types of clinical manifestations, namely pulmonary and extrapulmonary. Determining pathogenetic mechanisms of extrapulmonary symptoms are, on the one hand, the tropism of SARS-CoV-2 to ACE2 receptors, expressed not only by alveolar epithelial type II cells, but also by cells of the heart, nervous system, vascular endothelium, small and large intestine, basal layer cells of the epidermis, cells of endocrine organs, etc., and on the other hand, immune-dependent mechanisms, in particular the development of "cytokine storm".

It is shown that the spectrum of extrapulmonary manifestations of COVID-19 is very wide, and clinical manifestations are characterized by significant polymorphism. Extrapulmonary symptoms of COVID-19 were analyzed considering the organs of the gastrointestinal tract, nervous, cardiovascular and endocrine systems, skin and others. Attention is drawn to a certain association between definite extrapulmonary manifestations and the severity of COVID-19 course.

Thus, particular extrapulmonary manifestations are associated with a milder course of COVID-19 (anosmia, dysgeusia, etc.), others, vice versa, occur in severe disease (damage to liver, kidney, heart, pancreas). In addition, some extrapulmonary manifestations, especially of the nervous system, may remain in patients even after an acute period of the disease. Some extrapulmonary manifestations, which are currently described in a small number of patients, are also reviewed.

Conclusions. COVID-19 is characterized by a wide range and high frequency of extrapulmonary manifestations, which is explained by both the direct action of SARS-CoV-2 and immune-dependent mechanisms. Some extrapulmonary manifestations are associated with a milder course of COVID-19, others, on the contrary, occur in severe disease.

Key words:

coronavirus disease COVID-19, viral infection, extrapulmonary manifestations.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (5), 607-612

*E-mail:

ryabokonksmu@ukr.net

Позалегенові прояви коронавірусної хвороби (COVID-19): сучасний стан питання (огляд літератури)

О. В. Рябоконт, К. А. Пак, Ю. Ю. Рябоконт, О. О. Фурик, В. В. Черкаський

Мета роботи – проаналізувати відомості фахової літератури щодо сучасних уявлень про позалегенові прояви коронавірусної хвороби (COVID-19).

На підставі аналізу сучасної наукової літератури проаналізували клінічні прояви коронавірусної хвороби (COVID-19) як мультисистемного захворювання з двома основними типами клінічних проявів: легеновими та позалегеновими. Визначальні патогенетичні механізми виникнення позалегенової симптоматики, – тропізм SARS-CoV-2 до рецепторів ACE2 (є не лише на альвеолярних клітинах II типу, але й на клітинах серця, нервової системи, ендотелію судин, тонкого і товстого кишечника, клітин базального шару епідермісу, клітинах органів ендокринної системи тощо), а також імунозалежні механізми, зокрема розвиток «цитокінового шторму».

Показано, що спектр позалегенових проявів COVID-19 дуже широкий, а клінічні прояви вирізняються істотним поліморфізмом. Проаналізували позалегенову симптоматику COVID-19 з боку органів шлунково-кишкового тракту, нервової, серцево-судинної та ендокринної систем, шкіри тощо. Звернули увагу на певну асоціацію окремих позалегенових проявів із тяжкістю перебігу COVID-19.

Так, окремі позалегенові прояви асоціюються з легшим перебігом COVID-19 (аносмія, дисгевзія тощо), а інші виникають у разі тяжкого перебігу хвороби (ураження печінки, нирок, серця, підшлункової залози). Ба більше, деякі позалегенові прояви, особливо з боку нервової системи, можуть залишатися в пацієнтів навіть після гострого періоду хвороби. Розглянули позалегенові прояви, що нині описані в невеликій кількості пацієнтів, зумовлюючи необхідність продовження вивчення цього питання.

Висновки. COVID-19 характеризується широким спектром і високою частотою розвитку позалегенових проявів, що пояснюється прямою дією SARS-CoV-2 та імунозалежними механізмами. Окремі позалегенові прояви асоціюються з легшим перебігом COVID-19, інші виникають при тяжкому перебігу хвороби.

Ключові слова:

коронавірусна хвороба COVID-19, вірусна інфекція, позалегенові прояви.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 607-612

Coronavirus disease (COVID-19) is currently considered a multisystem disorder with two main types of clinical manifestations, namely pulmonary and extrapulmonary [1–4]. Pulmonary manifestations are the most pronounced, as their severity is evidently associated with the severity of COVID-19. Extrapulmonary manifestations of the disease sometimes dominate, especially in the mild course of COVID-19, but can be combined with pulmonary ones in moderate and severe course, which requires individual treatment of patients [1,3,5–7]. To date, much less attention has been paid to the analysis of extrapulmonary manifestations than to pulmonary lesions. In the ongoing COVID-19 pandemic, understanding the spectrum and frequency of extrapulmonary symptoms, pathogenetic mechanisms of their development, associations with the disease severity, will help to increase the effectiveness of early diagnosis and allow timely individualization of comprehensive treatment.

Aim

The aim of the work is to analyze the literature data on modern views concerning extrapulmonary manifestations of coronavirus disease (COVID-19).

It is important to understand the pathophysiological mechanisms of the disease development to recognize the spectrum and features of the extrapulmonary clinical manifestations. The determining factor of extrapulmonary symptoms is the tropism of SARS-CoV-2 to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, expressed not only by alveolar epithelial type II cells, but also by cells of the heart, nervous system, vascular endothelium, small and large intestine, basal layer cells of the epidermis, endocrine cells, etc. [8–11]. It is believed that cells on the membrane of which ACE2 expression exceeds 1 % are a target for SARS-CoV-2 virus [12]. In addition to the tropism of the pathogen to ACE2 receptors, an important pathogenetic component of the extrapulmonary symptom development is a significant viral load and immune-dependent mechanisms, namely the induction of “cytokine storm” [1].

Gastrointestinal symptoms in a significant number of patients are due to the presence of ACE2 on the cells of the gastric and intestinal mucosa [12]. Confirmation of the role of SARS-CoV-2 in the gastrointestinal tract damage is not only its excretion via the feces [13], but also the presence of viral inclusions in the cytoplasm of intestinal cells [14]. A Chinese retrospective study has shown diarrhea in 75 % of COVID-19 patients and abdominal pain [15]. It is believed that diarrhea at the disease onset is more often associated with mild to moderate disease and is not associated with the risk of severe and fatal one [4]. However, in severe cases, the incidence of anorexia (66.7 % vs. 30.4 %), diarrhea (16.7 % vs. 7.8 %), nausea (11.1 % vs. 9.8 %) and abdominal pain 8.3 % vs. 0.0 %) is higher in patients needing intensive care [16]. In this category of patients, clinical manifestations of the gastrointestinal tract are associated not only with the direct viral action, but also with immune-dependent mechanisms of damage via “cytokine storm”, as evidenced by histological data, namely the presence of numerous lymphocytic infiltrates and interstitial edema of the gastric and intestinal lamina propria layer [14].

Liver injury in COVID-19 patients are due to the presence of ACE2 on liver cells, however the expression

of ACE2 by cholangiocytes is 20 times higher than on the membrane of hepatocytes [17], which supports the retrograde type of liver damage due to SARS-CoV-2 infection [18]. Liver injury in patients with COVID-19 is confirmed by changes in functional tests due to the development of hyperenzymemia with increased levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase [2]. According to the results of a meta-analysis, the cumulative prevalence of acute liver injury in patients with COVID-19 is estimated at 23.7 % [19]. Risk factors for liver involvement in the pathological process include young age, high levels of interleukin-6 and ferritin [20]. This study also reports that in COVID-19 patients with gastrointestinal manifestations such as diarrhea, nausea, vomiting, anorexia and abdominal pain, the risk of the liver involvement in the pathological process is higher than in patients without these symptoms [2]. The appearance of liver symptoms is associated with a worse prognosis and increased risk of mortality [2]. Liver injury was most commonly reported in patients with severe COVID-19 as well as lethal outcomes: 58 % and 78 %, respectively [17]. In severe and critical course of COVID-19, immune mechanisms are also important, namely the induction of “cytokine storm”, in the development of which there is a damage to many organs, including the liver [17]. This confirms the detection of focal centro-lobular necrosis (90.2 %) and foci of lymphocytic-leukocyte infiltration of liver lobes (7.3 %) in the pathomorphological examination of the liver from patients who died from COVID-19 [20]. In the clinical interpretation of liver injury signs, it should also be borne in mind that some medications, including antivirals, are hepatotoxic and can lead to drug-induced hepatitis. In addition, the presence of concomitant chronic liver disease in a patient should be excluded [21].

In studying the features of the COVID-19 clinical manifestations, attention was immediately drawn to the early neurological symptoms, which were more characteristic of the mild disease course. These manifestations included anosmia and dysgeusia (18.2 %) [5], headache (13.1 %) and dizziness (16.8 %), insomnia [6]. It is believed that the appearance of early neurological manifestations can be explained by the direct effect of SARS-CoV-2 on extracellular domain of ACE2 receptors in the neuroepithelium and the subsequent ability of the virus to access the brain and thalamus via the axons of olfactory neurons [22]. It is reported that these neurological manifestations in some cases may persist even after negative results of polymerase chain reaction [6].

Data on the neurotropic nature of SARS-CoV-2 explain the development of acute and long-term psychoneurological effects in COVID-19 [23]. The development of neuropsychiatric symptoms is explained by the ability of SARS-CoV-2 to cause demyelinating processes in brain cells, which affects the cognitive and behavioral spheres [24]. Concomitant cardiovascular diseases, diabetes and other diseases accompanied by microvascular lesions may further contribute to the neuroinvasion of SARS-CoV-2 and, accordingly, increase the risk of virus-associated psychoneurological symptoms [25]. Therefore, most often in people with concomitant vascular pathology, especially the elderly, as well as in patients with severe COVID-19, neuropsychiatric symptoms, including delirium, depression,

anxiety, memory impairment develop in the acute period of the disease. And in some convalescents, these symptoms may persist for a long time [26]. A British study has showed a change in mental status in 31 % of patients with encephalopathy or mental disorders, which were more common in young people [27]. According to a US multicenter study, 13.5 % of hospitalized patients with COVID-19 developed psycho-neurological disorders, including encephalopathy, stroke, which led to higher mortality rates [28]. The development of psychosis in individual patients associated with direct action of SARS-CoV-2 on brain cells also has been described [29]. To date, there are descriptions of individual clinical cases of peripheral nervous system lesions in patients with COVID-19, such as Guillain-Barre syndrome [30]. In patients with severe and critical COVID-19, late-stage neurological disorders develop as a consequence of thromboembolic complications, leading to ischemic stroke in 2.5 % of patients [7].

The appearance of dermatological manifestations in patients with COVID-19 is associated with the presence of ACE2 receptors in the cell membrane of the basal layer of the skin [1]. The role of SARS-CoV-2 in the signs of COVID-19 skin manifestation has been proven by the detection of the virus by polymerase chain reaction in skin samples [31]. The incidence of cutaneous extrapulmonary manifestations of COVID-19 according to various researchers varies widely. So, according to the authors [32], one in five patients (20.4 %) had skin manifestations of COVID-19, while other researchers reported that only 1.5 % of patients had these symptoms [33], and the authors [34] report only isolated cases from their practice. In addition, it should be noted that the spectrum of clinical signs of extrapulmonary manifestations of COVID-19 described in the literature is characterized by significant polymorphism. Namely, the researchers have found elements of maculopapular rash, different variants of erythema, pemio like changes and different combinations of such manifestations, and so on. Attention was drawn to the fact that skin changes had a clinical manifestation both concomitantly with respiratory symptoms and before signs of the respiratory system damage in some patients [32–34]. Today it is believed that the appearance of cutaneous extrapulmonary manifestations of COVID-19 is more characteristic of mild and moderate infection [1,32–34]. For the correct interpretation of skin changes as extrapulmonary signs of COVID-19, it is necessary to exclude side effects when using drugs for treatment of these patients [1].

Cutaneous extrapulmonary manifestations of COVID-19 are characterized by significant clinical polymorphism with special attention paid to the development of various types of alopecia in these patients, namely telogen, focal and androgenic, etc. [28,35]. There are even special changes in the nails of patients with COVID-19, which are characterized as polydactyl erythronychia or symptom "COVID red crescent" with the appearance of red crescent-shaped stripes surrounding the distal part of the nail hole, indicating microvascular damage [36].

In severe and critical COVID-19, kidney injury deserves special attention due to the direct action of SARS-CoV-2, as ACE2 receptors are expressed by cells of both the glomerular and tubular apparatus, and on the other hand, the development of "cytokine storm" [37]. Renal injury in

patients with severe disease is accompanied by proteinuria (65.8 %) and hematuria (41.7 %), and acute kidney disease with elevated blood creatinine increases the risk of hospitalization in intensive care units and the risk of death [38]. In those who died from COVID-19, renal pathomorphological changes are characterized by focal necrosis of the renal tubular epithelium (73.2 %), focal lymphocytic-leukocyte infiltration (12.2 %) and renal microvascular thrombosis (17.1 %) [20]. Patients with comorbid chronic kidney disease have a significantly higher risk of acute kidney injury, leading to higher mortality rates among such patients [39].

The cardiovascular system is naturally involved in the pathological process in the severe and critical course of COVID-19 with the development of such manifestations as arrhythmia, most often paroxysmal atrial fibrillation, hypertension, cardiomyopathy, myocarditis, myocardial infarction [40–42]. Today, it is believed that myocardial damage in patients with COVID-19 is secondary to systemic causes and is not the result of direct action of the virus [43]. The combination of "cytokine storm" with respiratory dysfunction and hypoxemia results in damage to myocardial cells [41]. In this case, myocardial damage, which may be clinically manifested by arrhythmia or acute coronary syndrome, is clearly linked to severe COVID-19 and worsening prognosis [41,44,45]. Confirmation of the dependence of heart disease on the severity of COVID-19 is the results of meta-analysis, which showed significantly higher levels of troponin I in patients with severe disease treated in intensive care units compared with milder disease, as well as cases of myocardial infarction among patients with severe and critical disease [46]. Heart damage is also confirmed by the detection of elevated natriuretic propeptide hormone in patients with COVID-19 who are treated in intensive care units [47].

There are numerous reports in the literature demonstrating the endocrine system involvement in the pathological process of COVID-19 due to both the expression of ACE2 receptors on the target cell membranes and the immune-mediated mechanism of "cytokine storm" damage. Of particular note is the pancreatic injury, which is occurred in 22.9 % of patients with newly diagnosed signs of hyperglycemia [48] and 6.4 % of patients with previous decompensation of diabetes mellitus [49]. The high risk of these violations is associated only with direct action SARS-CoV-2 on beta-cells of the pancreas, but also with the development of "cytokine storm" caused by a high release of pro-inflammatory cytokines, which leads to beta-cell dysfunction and apoptosis, and consequently insulin production is decreased [3]. Patients with diabetes are at risk for more severe COVID-19 [3].

Some studies have shown the development of thyroid dysfunction [1,50], including those with a high frequency of these violation detection (64 %) [50]. In the study [51], the authors have described the clinical case of acute adrenal insufficiency that developed in a patient with severe COVID-19. The authors explained the development of this condition within the "cytokine storm", namely the influence of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α in high concentrations on the axis of the hypothalamic-pituitary-adrenal system [51,52].

Studies focusing on the dysfunction of the reproductive endocrine glands have drawn attention to the significantly higher incidence of lesions in men than in women [53], due

to the expression of ACE2 by spermatogonia cells (1.4 %) as well as Leydig and Sertoli cells (4.24 %) [54]. Testicular dysfunction was manifested by a decrease in plasma testosterone levels in 37.5 % of patients, a decrease in luteinizing hormone in 29 % of patients, and a decrease in the testosterone-to-luteinizing hormone ratio [55], and in the study [56] testicular dysfunction was recorded in 91 % (11 of 12) of patients.

Of particular interest are studies examining the issue of placental abruption and, accordingly, the risk of COVID-19 vertical transmission [57]. Detection of SARS-CoV-2 virions in syncytiotrophoblasts of placental villi has been reported using electron microscopy [58] and polymerase chain reaction [59]. In placental cells, the expression of ACE2, necessary for the viral S-protein binding to the target cell [60,61], however, an extremely low level of transmembrane serine protease 2 expression was found, needed for virus penetration into the cell and subsequent replication [61,62]. This explains the low risk of SARS-CoV-2 infection vertical transmission. For example, in a study involving 435 newborns from women with COVID-19, no vertical transmission of SARS-CoV-2 infection was recorded [63]. According to another study including 201 newborns from mothers with COVID-19, polymerase chain reaction showed a positive test of nasopharyngeal mucus in the first 48 hours of life in 2.4 % of cases, but they had no signs of pneumonia according to visualization methods, and a negative PCR test result was recorded a week later [64].

ACE2 receptors may even be present in some tissues of the eye, which explains the appearance of conjunctivitis in some patients [65,66]. It is believed that clinical signs of conjunctivitis may appear at the disease onset due to direct exposure to SARS-CoV-2 through airborne droplets, and at the later stage of the disease, due to virus damage to eye cells via the systemic circulation [67,68].

Some studies have noted the presence of generalized bone and muscle pain in patients with COVID-19 due to the direct action of SARS-CoV-2 on ACE2 in the skeletal muscle and cortical bone cells [69,70].

Conclusions

1. Coronavirus disease (COVID-19) in addition to lung injury, is characterized by a wide range and high frequency of extrapulmonary manifestations involving various organs and systems. The appearance of these signs is explained by both the direct action of SARS-CoV-2 and immune-dependent mechanisms.

2. Certain extrapulmonary manifestations are associated with a milder course of COVID-19 (anosmia, dysgeusia, etc.), others, on the contrary, occur in severe disease (liver, kidney, heart, pancreas), and some ones can persist even after the acute period of the disease (neuropsychiatric disorders).

3. Summarizing current data on extrapulmonary manifestations of COVID-19 will allow general practitioners to improve early diagnosis of the disease and timely individualize complex treatment.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.06.2022

Information about authors:

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)

Pak K. A., MD, 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 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)

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)

Cherkaskiy V. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2959-8803](https://orcid.org/0000-0003-2959-8803)

Відомості про авторів:

Рябоконт О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пак К. А., асистент 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.

Фурік О. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черкаський В. В., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет; зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.

References

- [1] Eirobaa, I. H., & New, K. J. (2021). COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Frontiers in public health*, 9, 711616. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.711616>
- [2] Lee, I. C., Huo, T. I., & Huang, Y. H. (2020). Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association* : *JCMA*, 83(6), 521-523. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>
- [3] Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accii, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- [4] Mao, R., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Li, X. H., Liang, J., Shen, J., Zhu, L. R., Chen, Y., Iacucci, M., Ng, S. C., Ghosh, S., & Chen, M. H. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(7), 667-678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
- [5] Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.1127>
- [6] Kokou-Kpolou, C. K., Megalakaki, O., Laimou, D., & Kousouri, M. (2020). Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: Prevalence, severity, and associated risk factors in French population. *Psychiatry research*, 290, 113128. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113128>
- [7] Tan, Y. K., Goh, C., Leow, A., Tambyah, P. A., Ang, A., Yap, E. S., Tu, T. M., Sharma, V. K., Yeo, L., Chan, B., & Tan, B. (2020). COVID-19

- and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50(3), 587-595. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>
- [8] Goren, A., McCoy, J., Wambier, C. G., Vano-Galvan, S., Shapiro, J., Dhurat, R., Washenik, K., & Lotti, T. (2020). What does androgenetic alopecia have to do with COVID-19? An insight into a potential new therapy. *Dermatologic therapy*, 33(4), e13365. <https://doi.org/10.1111/dth.13365>
- [9] Kabbani, N., & Olds, J. L. (2020). Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk. *Molecular pharmacology*, 97(5), 351-353. <https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000014>
- [10] Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- [11] Puliatti, S., Eissa, A., Eissa, R., Amato, M., Mazzone, E., Dell'Oglio, P., Sighinolfi, M. C., Zoer, A., Micali, S., Bianchi, G., Patel, V., Wiklund, P., Coelho, R. F., Bernhard, J. C., Dasgupta, P., Mottrie, A., & Rocco, B. (2020). COVID-19 and urology: a comprehensive review of the literature. *BJU international*, 125(6), E7-E14. <https://doi.org/10.1111/bju.15071>
- [12] Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- [13] Tian, Y., Rong, L., Nian, W., & He, Y. (2020). Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(9), 843-851. <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
- [14] Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831-1833.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- [15] Wan, Y., Li, J., Shen, L., Zou, Y., Hou, L., Zhu, L., Faden, H. S., Tang, Z., Shi, M., Jiao, N., Li, Y., Cheng, S., Huang, Y., Wu, D., Xu, Z., Pan, L., Zhu, J., Yan, G., Zhu, R., & Lan, P. (2020). Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(6), 534-535. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7)
- [16] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [17] Sivandzadeh, G. R., Askari, H., Safarpour, A. R., Eftehadi, F., Raeis-Abdollahi, E., Vaez Lari, A., Abazari, M. F., Tarkesh, F., & Bagheri Lankarani, K. (2021). COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World journal of clinical cases*, 9(22), 6178-6200. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i22.6178>
- [18] Galanopoulos, M., Gkeros, F., Doukatas, A., Karianakis, G., Pontas, C., Tsoukalas, N., Viazis, N., Liatsos, C., & Mantzaris, G. J. (2020). COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World journal of gastroenterology*, 26(31), 4579-4588. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i31.4579>
- [19] Kumar-M, P., Mishra, S., Jha, D. K., Shukla, J., Choudhury, A., Mohindra, R., Mandavdhare, H. S., Dutta, U., & Sharma, V. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatology international*, 14(5), 711-722. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10071-9>
- [20] Riabokon, O. V., Tumanska, L. M., Cherkaskyi, V. V., & Riabokon, Yu. Yu. (2021). Clinical and pathomorphological analysis of deaths from COVID-19 in 2020. *Pathologia*, 18(3), 269-277. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.242247>
- [21] Tao, Y., Tang, L. V., & Hu, Y. (2020). Treatments in the COVID-19 pandemic: an update on clinical trials. *Expert opinion on emerging drugs*, 25(2), 81-88. <https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1773431>
- [22] Steardo, L., Steardo, L., Jr, Zorec, R., & Verkhatsky, A. (2020). Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta physiologica*, 229(3), e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
- [23] Han, Y., Yuan, K., Wang, Z., Liu, W. J., Lu, Z. A., Liu, L., Shi, L., Yan, W., Yuan, J. L., Li, J. L., Shi, J., Liu, Z. C., Wang, G. H., Kosten, T., Bao, Y. P., & Lu, L. (2021). Neuropsychiatric manifestations of COVID-19, potential neurotropic mechanisms, and therapeutic interventions. *Translational psychiatry*, 11(1), 499. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01629-8>
- [24] Zanin, L., Saraceno, G., Panciani, P. P., Renisi, G., Signorini, L., Migliorati, K., & Fontanella, M. M. (2020). SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta neurochirurgica*, 162(7), 1491-1494. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>
- [25] MacLean, M. A., Kamintsky, L., Leck, E. D., & Friedman, A. (2020). The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection. *Fluids and barriers of the CNS*, 17(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00216-1>
- [26] Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusa-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet. Psychiatry*, 7(7), 611-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- [27] Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., Solomon, T., ... CoroNerve Study Group (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet. Psychiatry*, 7(10), 875-882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
- [28] Mohseni Afshar, Z., Babazadeh, A., Hasanpour, A., Barary, M., Sayad, B., Janbakhsh, A., Aryanian, Z., & Ebrahimpour, S. (2021). Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *Journal of medical virology*, 93(10), 5756-5767. <https://doi.org/10.1002/jmv.27187>
- [29] Rentero, D., Juanes, A., Losada, C. P., Álvarez, S., Parra, A., Santana, V., Martí, I., & Urricelqui, J. (2020). New-onset psychosis in COVID-19 pandemic: a case series in Madrid. *Psychiatry research*, 290, 113097. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113097>
- [30] Sedaghat, Z., & Karimi, N. (2020). Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of clinical neuroscience*, 76, 233-235. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
- [31] Jamiolkowski, D., Mühleisen, B., Müller, S., Navarini, A. A., Tzankov, A., & Roeder, E. (2020). SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostics: a case report. *Lancet*, 396(10251), 598-599. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31754-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31754-2)
- [32] Recalcati, S. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(5), e212-e213. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
- [33] Tammara, A., Adebajo, G., Parisella, F. R., Pezzuto, A., & Rello, J. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(7), e306-e307. <https://doi.org/10.1111/jdv.16530>
- [34] Sachdeva, M., Gianotti, R., Shah, M., Bradanini, L., Tosi, D., Veraldi, S., Ziv, M., Leshem, E., & Dodiuk-Gad, R. P. (2020). Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *Journal of dermatological science*, 98(2), 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.011>
- [35] Wambier, C. G., Vaño-Galván, S., McCoy, J., Gomez-Zubiaur, A., Herrera, S., Hermosa-Gelbard, A., Moreno-Arrones, O. M., Jiménez-Gómez, N., González-Cantero, A., Fonda-Pascual, P., Segurado-Miravalles, G., Shapiro, J., Pérez-García, B., & Goren, A. (2020). Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The "Gabrin sign". *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 680-682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>
- [36] Neri, I., Guglielmo, A., Viridi, A., Gaspari, V., Starace, M., & Piraccini, B. M. (2020). The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(11), e663-e665. <https://doi.org/10.1111/jdv.16747>
- [37] Naicker, S., Yang, C. W., Hwang, S. J., Liu, B. C., Chen, J. H., & Jha, V. (2020). The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney international*, 97(5), 824-828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
- [38] Pei, G., Zhang, Z., Peng, J., Liu, L., Zhang, C., Yu, C., Ma, Z., Huang, Y., Liu, W., Yao, Y., Zeng, R., & Xu, G. (2020). Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 31(6), 1157-1165. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
- [39] Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J., Shen, B., & Gong, Z. (2020). Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *International journal of infectious diseases : IJID*, 94, 128-132. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
- [40] Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews. Cardiology*, 17(5), 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- [41] Kang, Y., Chen, T., Mui, D., Ferrari, V., Jagasia, D., Scherrer-Crosbie, M., Chen, Y., & Han, Y. (2020). Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*, 106(15), 1132-1141. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317056>
- [42] Sattar, Y., Ullah, W., Rauf, H., Virk, H., Yadav, S., Chowdhury, M., Connerney, M., Mamtani, S., Pahuja, M., Patel, R. D., Mir, T., Almas, T.,

- Moussa Pacha, H., & Chadi Alraies, M. (2020). COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 29, 100589. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100589>
- [43] Deng, Q., Hu, B., Zhang, Y., Wang, H., Zhou, X., Hu, W., Cheng, Y., Yan, J., Ping, H., & Zhou, Q. (2020). Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International journal of cardiology*, 311, 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
- [44] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [45] Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*, 5(7), 831-840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- [46] Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 390-391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- [47] Lala, A., Johnson, K. W., Januzzi, J. L., Russak, A. J., Paranjpe, I., Richter, F., Zhao, S., Somani, S., Van Vleck, T., Vaid, A., Chaudhry, F., De Freitas, J. K., Fayad, Z. A., Pinney, S. P., Levin, M., Charney, A., Bagiella, E., Narula, J., Glicksberg, B. S., Nadkarni, G., ... Mount Sinai COVID Informatics Center (2020). Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 533-546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- [48] Bode, B., Garrett, V., Messler, J., McFarland, R., Crowe, J., Booth, R., & Klonooff, D. C. (2020). Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of diabetes science and technology*, 14(4), 813-821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
- [49] Li, J., Wang, X., Chen, J., Zuo, X., Zhang, H., & Deng, A. (2020). COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22(10), 1935-1941. <https://doi.org/10.1111/dom.14057>
- [50] Chen, M., Zhou, W., & Xu, W. (2021). Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*, 31(1), 8-11. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>
- [51] Heidarpour, M., Vakhshoori, M., Abbasi, S., Shafie, D., & Rezaei, N. (2020). Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *Journal of medical case reports*, 14(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02461-2>
- [52] Alzahrani, A. S., Mukhtar, N., Aljomeiah, A., Aljamei, H., Bakhs, A., Alsudani, N., Elsayed, T., Alrashidi, N., Fadel, R., Alqahtani, E., Raef, H., Butt, M. I., & Sulaiman, O. (2021). The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocrine practice*, 27(2), 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.10.014>
- [53] Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M., & Lindskog, C. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular systems biology*, 16(7), e9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
- [54] Wang, Z., & Xu, X. (2020). scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*, 9(4), 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>
- [55] Okçelik S. (2021). COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia*, 53(1), e13909. <https://doi.org/10.1111/and.13909>
- [56] Yang, M., Chen, S., Huang, B., Zhong, J. M., Su, H., Chen, Y. J., Cao, Q., Ma, L., He, J., Li, X. F., Li, X., Zhou, J. J., Fan, J., Luo, D. J., Chang, X. N., Arkun, K., Zhou, M., & Nie, X. (2020). Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *European urology focus*, 6(5), 1124-1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
- [57] Golden, T. N., & Simmons, R. A. (2020). Maternal and neonatal response to COVID-19. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 319(2), E315-E319. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2020>
- [58] Algarroba, G. N., Rekawek, P., Vahanian, S. A., Khullar, P., Palaia, T., Peltier, M. R., Chavez, M. R., & Vintzileos, A. M. (2020). Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(2), 275-278. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>
- [59] Patané, L., Morotti, D., Giunta, M. R., Sigismondi, C., Piccoli, M. G., Frigerio, L., Mangili, G., Arosio, M., & Cornolti, G. (2020). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 2(3), 100145. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145>
- [60] Li, M., Chen, L., Zhang, J., Xiong, C., & Li, X. (2020). The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS one*, 15(4), e0230295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>
- [61] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrier, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrier, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [62] Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K. B., Yoshida, M., Barnes, J. L., & HCA Lung Biological Network (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine*, 26(5), 681-687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
- [63] Huntley, B., Huntley, E. S., Di Mascio, D., Chen, T., Berghella, V., & Chauhan, S. P. (2020). Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology*, 136(2), 303-312. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004010>
- [64] Yoon, S. H., Kang, J. M., & Ahn, J. G. (2020). Clinical outcomes of 201 neonates born to mothers with COVID-19: a systematic review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(14), 7804-7815. <https://doi.org/10.26355/eurev.202007.22285>
- [65] Chen, L., Liu, M., Zhang, Q., Qiao, K., Huang, T., Chen, M., Xin, N., Huang, Z., Liu, L., Zhang, G., & Wang, J. (2020). Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *The British journal of ophthalmology*, 104(6), 748-751. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
- [66] Chen, L., Deng, C., Chen, X., Zhang, X., Chen, B., Yu, H., Qin, Y., Xiao, K., Zhang, H., & Sun, X. (2020). Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta ophthalmologica*, 98(8), e951-e959. <https://doi.org/10.1111/aos.14472>
- [67] Zhang, X., Chen, X., Chen, L., Deng, C., Zou, X., Liu, W., Yu, H., Chen, B., & Sun, X. (2020). The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *The ocular surface*, 18(3), 360-362. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.03.010>
- [68] Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*, 138(5), 575-578. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- [69] Paliwal, V. K., Garg, R. K., Gupta, A., & Tejan, N. (2020). Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurological sciences*, 41(11), 3039-3056. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04708-8>
- [70] Disser, N. P., De Micheli, A. J., Schonk, M. M., Konnaris, M. A., Piacentini, A. N., Edon, D. L., Toresdahl, B. G., Rodeo, S. A., Casey, E. K., & Mendias, C. L. (2020). Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 102(14), 1197-1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>

Хронічні лімфопроліферативні захворювання та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

Б. Б. Самура  *A,C,D,E, М. О. Панасенко  B,C,D,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

Порушення функції серця у разі призначення протипухлинних препаратів можуть обмежувати лікування хронічних лімфопроліферативних захворювань (ХЛПЗ). Кардіоваскулярна токсичність, пов'язана з протипухлинним лікуванням, включає гіпертензію, гіпотензію, аритмії, перикардит, порушення проведення, тромбоемболічні ускладнення, серцеву недостатність і смерть. Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, як-от ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева чи хіміотерапія.

Мета роботи – оцінити вплив протипухлинного лікування на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ за відомостями світової наукової літератури.

Принциповим є виявлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда та судин. Залишається нез'ясованою роль маркерів у виявленні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій. Рання діагностика та визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, що розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, – важливі та до кінця не з'ясовані завдання.

Висновки. Прогноз розвитку кардіоваскулярних подій після протипухлинного лікування ХЛПЗ залишається несприятливим. Протягом протипухлинного лікування для виявлення ранніх ознак і ризику виникнення кардіотоксичності рекомендований клінічний моніторинг, застосування методів візуалізації, визначення рівня біомаркерів (натрійуретичні пептиди, тропоніни) для стратифікації ризику кардіотоксичності. Застосування новітніх біомаркерів та їхніх комбінацій може бути шляхом покращення оцінювання ризику кардіотоксичності під час ХЛПЗ. Нині немає достатніх доказів доцільності рутинного визначення цих біомаркерів, що вказує на необхідність планування нових досліджень.

Ключові слова:

серцево-судинні події, кардіотоксичність, поліхіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 613-624

*E-mail:

panasenkomar195@gmail.com

Chronic lymphoproliferative diseases and cardiovascular risk (a literature review)

B. B. Samura, M. O. Panasencko

Heart dysfunction that occurred after using of anticancer drugs and monoclonal antibodies may be a limit factor in treatment of chronic lymphoproliferative diseases (CLPD). Cancer therapy-related cardiovascular toxicity include hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death. The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy.

The aim of the work is to assess the impact of anticancer treatment on the occurrence of cardiovascular events in patients with CLPD according to the world scientific literature data.

It is important to detect the cardiovascular toxicity before the development of clinical manifestations of damage to the myocardium and blood vessels. The role of markers in identifying the risk group of adverse cardiovascular events remains unclear. Early diagnostics and determination of prognostic factors of cardiovascular toxicity, which develop after anticancer therapy of CLPD, are important and not solved problems.

Conclusions. The prognosis for the development of cardiovascular events after antitumor treatment of CLPD remains unfavorable. Clinical monitoring, imaging methods, determination of the biomarker levels (natriuretic peptides, troponins) for cardiotoxicity risk stratification are recommended during antitumor treatment to identify early signs and risk of cardiotoxicity. The use of the latest biomarkers and their combinations may be a way to improve the assessment of the cardiotoxicity risk in CLPD. To date, there is no sufficient evidence on the feasibility of routine determining these biomarkers, which indicates the need to plan new studies.

Key words:

cardiovascular events, cardiotoxicity, polychemotherapy, diagnostics, prognostic factors.

Zaporozhye

medical journal 2022; 24 (5), 613-624

Хронічні лімфопроліферативні захворювання (ХЛПЗ) належать до найпоширеніших злоякісних хвороб крові дорослого населення, їхня частка в країнах Європи становить майже 30 %. В Україні кількість дорослих хворих на ХЛПЗ – майже 30 тис. осіб [1]. До цієї групи захворювань належать хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ), множинна мієлома (ММ), неходжкінські лімфони та лімфома Ходжкіна (ЛХ) [2]. Протягом останніх 30 років спостерігають стабільне зниження смертності пацієнтів із ХЛПЗ, що позначається на збільшенні загальної виживаності [3]. У цьому контексті збільшується значу-

щість побічних ефектів, що пов'язані з протипухлинним лікуванням.

Мета роботи

Оцінити вплив протипухлинного лікування на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ за відомостями світової наукової літератури.

Кардіоваскулярні події – одні з найчастіших побічних ефектів протипухлинного лікування. Є все більше доказів, що вони можуть бути причиною передчасної смерті хво-

рих, які отримали лікування [4]. Це може бути результатом кардіотоксичності, що включає безпосередні ефекти протипухлинного лікування на морфофункціональний стан серцево-судинної системи або може бути наслідком прискорення розвитку кардіоваскулярних захворювань, особливо коли є традиційні кардіоваскулярні фактори ризику [5].

Хоча в останні роки посилюється інтерес клініцистів до міждисциплінарних проблем кардіології та онкогематології, багато аспектів щодо виникнення кардіоваскулярних захворювань унаслідок дії хіміотерапії та променевої терапії залишаються невивченими. Неможливість спрогнозувати кардіоваскулярні побічні ефекти, що виникають упродовж тривалого часу після протипухлинного лікування, призводить до надмірної або недостатньої діагностики кардіоваскулярних захворювань, і тому стають невдалими спроби запобігання кардіоваскулярним подіям, а також, доволі часто, до припинення протипухлинного лікування, що потенційно може зберегти життя [6].

Високий ризик кардіоваскулярної токсичності мають пацієнти з попередньо діагностованими кардіоваскулярними захворюваннями: кардіоміопатією, серцевою недостатністю (СН), тяжкими вадами серця, ішемічною хворобою серця. Пацієнти із ММ і захворюваннями судин, венозними тромбозами, історією лікування інгібіторами протеосоми та імуномодулювальними ліками також мають підвищений ризик кардіоваскулярної токсичності [7].

Кардіоваскулярна токсичність протипухлинного лікування – динамічний процес, і ризик її виникнення залежить від базового ризику кардіоваскулярних подій, змінюється протягом лікування. Важливим є розуміння балансу між абсолютним ризиком кардіоваскулярної токсичності та перевагами призначення протипухлинних ліків до та під час лікування. Ризик виникнення кардіоваскулярної токсичності може залежати від заходів первинної профілактики, корекції вже виявлених кардіоваскулярних захворювань, дозування протипухлинних ліків, тяжкості кардіоваскулярних ускладнень протягом лікування та після нього [8]. Кардіоваскулярні події є причиною зниження виживаності та якості життя хворих, які отримали лікування основного захворювання [9].

Зазначимо, що причиною виникнення кардіоваскулярних подій можуть бути порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом ХЛПЗ, а також ті, що пов'язані з його лікуванням. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – також впливають на розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛПЗ. Так, при ММ парапротеїні, що синтезується пухлинними клітинами, може накопичуватися в міокарді, ендотелії судин, спричиняючи порушення їхніх функцій [10].

Прогресивне підвищення імовірності досягнення ремісії ЛХ змінило фокус досліджень зі збільшення інтенсифікації лікування для повної ерадикації пухлинного захворювання на комплексне оцінювання, враховуючи розвиток відтермінованих несприятливих подій. В останніх дослідженнях показано: лікування ЛХ хіміотерапією з або без променевої терапії високоефективне, спричиняє відносно низький ризик смерті внаслідок лімфому порівняно з іншими причинами, особливо з токсичними діями лікування, що призначили [11]. Кардіоваскулярні захворювання – одна з причин смертності після вторинних пухлин у пацієнтів після лікування ЛХ [12].

Хворі на ХЛПЗ мають підвищений ризик ішемічної хвороби серця. Це пов'язано і з кардіоваскулярними факторами ризику, і з кардіоваскулярною токсичністю ліків, що поєднана з прозапальним і протромботичним станом на фоні онкологічного захворювання [13].

Результати досліджень показали підвищений ризик гострого коронарного синдрому, кровотеч, кардіальної та некардіальної смерті в пацієнтів із ХЛПЗ, особливо протягом 1 року після встановлення діагнозу [14]. До факторів ризику гострого коронарного синдрому належать прискорення розвитку атеросклерозу коронарних артерій (спричинене дією ліків, що застосовують під час лікування ХЛПЗ: блеоміцину, вінкристину, вінбластину) та тромбоз коронарних артерій (викликаний алкілюючими (цисплатин, циклофосфамід), імуномодулювальними (талідомід, леналідомід) засобами, моноклональними антитілами до CD20 тощо).

Під час лікування ХЛПЗ призначають хіміотерапію та променеви терапію, що можуть призводити до виникнення кардіоваскулярних захворювань [15]. Променева терапія підвищує ризик ішемічної хвороби серця, вад серця, СН і перикардиту. Серце вважають радіочутливим «органом ризику» для променевої терапії. Доза випромінювання має бути щонайменшою, оскільки «безпечної» дози немає [16].

Чимало ліків можуть індукувати кардіотоксичність у разі комбінованого застосування, особливо коли є коморбідна патологія та фактори ризику. Згідно з АСС (American College of Cardiology) та АНА (American Heart Association), пацієнтів, які отримують хіміотерапію, можна визначати як осіб із СН групи А [17].

У пацієнтів після хіміотерапії може прискорюватися розвиток атеросклерозу [18]. Відомо, що патофізіологія атеросклерозу включає багато чинників, як-от ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення артерій. Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, підвищення вільних жирних кислот вважають ініціальними механізмами ендотеліальної дисфункції, що прогресують до атеросклерозу й погіршуються, коли є такі чинники, як дисліпідемія, тютюнокуріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія [19].

Дисфункція міокарда й серцева недостатність, що пов'язують із кардіотоксичністю, – найскладніші ускладнення протипухлинного лікування, оскільки можуть підвищити смертність [20]. Втім, чимало протипухлинних ліків можуть бути причиною транзиторних порушень функції серця без віддалених наслідків.

Клінічні ознаки кардіоваскулярної токсичності залежать від часу після отримання специфічного лікування онкогематологічної неоплазії. Гострі прояви кардіотоксичності виникають упродовж 48 годин і включають артеріальну гіпотензію, зміни сегмента ST, подовження QT, аритмії, блокади, транзиторну дисфункцію лівого шлуночка з відносно сприятливим прогнозом. Підгострі прояви кардіоваскулярної токсичності виникають у період від кількох тижнів до кількох місяців після хіміотерапії, найчастіше характеризуються міоперикардитом внаслідок ураження міокардіоцитів; смертність досягає 60 % [21].

Хронічні або пізні прояви кардіоваскулярної токсичності виникають через місяці й роки після хіміотерапії внаслідок фіброзу міоцитів. Їх виявляють як субклінічну дисфункцію шлуночків до дилатаційної або рестриктив-

ної кардіоміопатії з перевантаженням обох шлуночків та виникненням хронічної серцевої недостатності (ХСН), раптової коронарної смерті [22].

Історично кардіальну токсичність визначають як зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) більше ніж на 10 % до рівня, що менший за 50 % [23]. Пізніше експерти Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярних досліджень визначили кардіальну токсичність як зниження ФВ ЛШ більше ніж на 10 % до рівня, що нижчий за 53 % [24].

Порушення серцево-судинної системи у разі призначення протипухлинних лікарських препаратів (антрацикліни, алкілюючі засоби, інгібітори протеасом тощо) можуть бути обмежувальними факторами під час лікування ХЛПЗ.

Антрацикліни належать до хіміотерапевтичних антимікотичних антибіотиків. Вони збільшують безрецидивну виживаність пацієнтів із ХЛПЗ, і тому їх застосовують у більшості схем поліхіміотерапії. На жаль, застосування цих препаратів спричиняє кардіотоксичність, що є фактором виникнення кардіоваскулярних подій, які можуть зменшувати виживаність хворих на ХЛПЗ. Пов'язана з антрациклінами кардіальна дисфункція може бути асимптомною або з клінічними проявами, включає нові кардіоваскулярні симптоми та порушення серцевої функції під час візуалізації серця (при визначенні ФВ ЛШ і глобальної поздовжньої систолічної деформації міокарда (GLS)) і/або нові підвищення кардіальних маркерів [25].

Функцію серця рекомендовано оцінювати під час ехокардіографії (Ехо-КГ) з визначенням ФВ ЛШ і GLS до лікування антрациклінами (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [26], а також через 12 місяців після лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [27]. Пацієнтам із високим ризиком рекомендують виконувати Ехо-КГ кожні 2 курси протипухлинного лікування, а також через 3 місяці після них (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [28]. Додаткова Ехо-КГ може бути призначена, коли досягнуто кумулятивної дози доксорубіцину 250 мг/м² або еквівалентної дози для інших антрациклінів (100 мг доксорубіцину відповідає 125 мг епірубіцину, 167 мг даунорубіцину, 20 мг ідарубіцину), пацієнтам із низьким (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості C) і помірним (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C) ризиком [29].

Антрациклін-індукована кардіотоксичність дозозалежна [30]. Вивчили ефект високих доз антрациклінів на виникнення ХСН. У дорослих пацієнтів із онкологічними захворюваннями виявили експоненційне збільшення випадків ХСН при перевищенні дози 450–550 мг/м² [31]. Наступні дослідження показали: кумулятивні дози 250–300 мг/м² пов'язані з меншим ризиком кардіоваскулярних подій, хоча є індивідуальна варіабельність за чутливістю в пацієнтів різних груп. Навіть менші за 45 мг/м² дози в деяких пацієнтів можуть бути причиною кардіальних ефектів через 5 років після застосування антрациклінів. Така варіабельність дозозалежної відповіді обґрунтовує висновок про те, що немає повністю безпечної дози антрациклінів. Тому імплементація персоналізованого профілактичного лікування має передбачати стратифікацію пацієнтів залежно від ризику антрациклін-індукованої токсичності [30].

Частота випадків ХСН під час лікування епірубіцином становить 0,7 % після досягнення кумулятивної дози 660 мг/м² [32]. Порівняно з епірубіцином призначення доксо-

рубіцину в 3–4 % супроводжується СН після досягнення кумулятивної дози 450 мг/м², у 18 % – після досягнення кумулятивної дози 700 мг/м². ХСН зазвичай виникає впродовж 9–12 днів після хіміотерапії з піком у період 1–3 місяці після останньої дози, хоча в деяких випадках може виникати і після 20 років [5].

Для лікування ХЛПЗ широко застосовують інгібітори тирозинкінази Брутона (Bcr tyrosine kinase, BTK). Показання до їх призначення з кожним роком розширюються. Ібрутиніб, перший у класі незворотний оральний інгібітор BTK, має доведену високу ефективність у разі ХЛЛ та інших В-клітинних неоплазій, включаючи лімфому зони мантиї, макроглобулінемію Вальденстрема, лімфому маргінальної зони [33]. Ці захворювання зазвичай виникають у пацієнтів похилого віку, тобто коли внаслідок наявності коморбідних станів підвищується ризик кардіотоксичності. Призначення ібрутинібу асоціюється з геморагічним діатезом, інфекціями, збільшенням ризику артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь, СН [34]. Внаслідок високого ризику кровотеч ібрутиніб необхідно тимчасово скасовувати пацієнтам, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, а також за 3–7 днів до інвазивних втручань [33]. Ібрутиніб може бути причиною шлуночкової аритмії без пролонгації інтервалу QT [35].

Акалабрутиніб – інгібітор BTK другої генерації з більшою селективністю. Акалабрутиніб характеризується подібною до ібрутинібу виживаністю без прогресування при зменшенні частоти виникнення симптоматичних кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які вже отримували лікування з приводу ХЛЛ [36]. Втім, за частотою виникнення симптоматичної фібриляції передсердь, що потребувала невідкладної допомоги, акалабрутиніб мав зіставну з ібрутинібом ефективність [37].

У разі призначення інгібітора BTK рекомендоване вимірювання артеріального тиску на кожному клінічному візиті (клас рекомендацій 1, рівень доказовості B) [34], скринінг на фібриляцію передсердь шляхом виконання ЕКГ або добового моніторингу ЕКГ під час кожного клінічного візиту (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C) [38].

Ехо-КГ рекомендована пацієнтам високого ризику перед призначенням інгібітора BTK (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C), а також усім хворим у разі виникнення фібриляції передсердь на тлі лікування інгібітором BTK (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C) [39].

Під час лікування ММ призначають комбіновану терапію ліками різних груп, що можуть спричиняти складні кардіоваскулярні події [40]. Інгібітори протеасом можуть бути причиною артеріальної гіпертензії, СН [41], гострого коронарного синдрому [42], аритмій, легеневої гіпертензії [43], венозних тромбоемболій [44]. СН при ММ може бути маніфестацією амілоїдозу серця або побічним ефектом інгібіторів протеасом, зокрема карфілзомібу. Так, лікування карфілзомібом у 23,0 % пацієнтів супроводжується дисфункцією лівого шлуночка, у 7,2 % – уперше діагностованою СН [45].

Механізм кардіотоксичності інгібіторів протеасом пов'язують з оксидативним стресом міоцитів та ендотеліальною дисфункцією [46]. Схема моніторингу пацієнтів, які отримують лікування інгібітором протеасом, передбачає візити кожні 3–6 місяців та виконання ЕКГ, визначення концентрації натрійуретичних пептидів і тропонінів у плаз-

мі [42]. Пацієнти з ММ мають підвищений ризик тромбозів внаслідок факторів, що пов'язані з мієломою, а також у зв'язку з комбінованим застосуванням інгібіторів протеасом та імуномодулювальних ліків [47]. У дослідженні ASPIRE пацієнти, які отримували лікування комбінацією карфілзомібу, леналідоміду та дексаметазону, мали більший ризик венозних тромбоемболій порівняно з хворими, котрі приймали тільки леналідомід і дексаметазон [48]. Інгібітори протеасом бортезоміб і карфілзоміб, що їх успішно застосовують у лікуванні ММ, можуть бути причиною дисфункції міокарда. Протеасоми відповідають за деградацію протеїнів із порушеною структурою та мають важливу підтримувальну функцію в кардіоміоциті. Випадки СН після застосування бортезомібу нечасті (до 4 %) порівняно з карфілзомібом, хоча частота їх збільшується у разі призначення в комбінації з глюкокортикоїдами [49].

Високі дози алкілюючих препаратів, як-от іфосфаміду та циклофосфаміду, можуть спричиняти гідроперикард, тампонаду, СН та аритмії, що можуть становити загрозу життю. Призначення алкалоїдів інколи супроводжується виникненням тяжких аритмій [50].

Отже, ідентифікація пацієнтів із підвищеним ризиком кардіотоксичності передбачає оцінювання кардіоваскулярних факторів ризику, виявлення захворювань серця, врахування попереднього протипухлинного лікування. Обмежена кількість досліджень вказує на загальний ризик для різноманітних когорт хворих на онкологічні захворювання [51].

Стратифікація ризику кардіотоксичності допомагає призначити оптимальне персоналізоване протипухлинне лікування, підвищуючи його ефективність і поліпшуючи виживаність. Визначення ризику – складне завдання, що передбачає оцінювання традиційних факторів ризику кардіоваскулярних подій, уже наявних кардіоваскулярних захворювань, виду онкологічного захворювання і протипухлинного лікування. Для пацієнтів з онкологічною патологією розроблено інструменти стратифікації залежно від низького, помірного, високого та дуже високого ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень [26].

Оптимальний час для визначення стратегії запобігання кардіоваскулярним подіям – період від встановлення діагнозу до початку протипухлинного лікування [52]. Базове оцінювання кардіоваскулярних факторів ризику передбачає аналіз уже наявних захворювань серцево-судинної системи (ХСН, асимптомна дисфункція лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця, гіпертензивна хвороба серця з гіпертрофією лівого шлуночка, кардіоміопатія, суттєві кардіальні аритмії тощо), попереднього кардіотоксичного лікування [53], демографічних факторів ризику (вік понад 65 років для антрациклінів, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія), чинників стилю життя (тютюнокуріння, зловживання алкоголем, ожиріння, гіподинамія). До несприятливих факторів прогнозу належать метаболічні розлади, що виникають після специфічного лікування онкологічних захворювань, як-от лейкемії [54].

Традиційні фактори ризику кардіоваскулярних захворювань за шкалами SCORE2 і SCORE2-OP рекомендують оцінювати в пацієнтів з онкологічними захворюваннями віком понад 40 років (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [55]. Якщо на час встановлення діагнозу ХЛПЗ виявлено кардіоваскулярну дисфункцію, для оцінювання ризику може бути рекомендоване детальніше

дослідження серцево-судинної системи, що передбачає Ехо-КГ, магнітно-резонансну томографію, коронарну комп'ютерну томографію.

Вибір кардіологічних тестів (ЕКГ, біомаркери, методи візуалізації) має бути індивідуалізованим, обґрунтованим кардіоваскулярним ризиком і планованим протипухлинним лікуванням. Обмежена кількість досліджень присвячена пошуку шкал факторів ризику для онкологічних хворих [56]. Жодна з цих шкал факторів ризику не показала валідності у проспективних дослідженнях, тому на індивідуальному рівні на першому плані залишається клінічне оцінювання ризику, що передбачає збір анамнезу пацієнта та дослідження функціонального стану серця. Ризик розвитку кардіоваскулярних подій після хіміотерапії збільшують окремі фактори, що включають і ступінь експозиції препарату (введення великої дози або великої кумулятивної дози) [29].

На підставі аналізу медичної документації 1273 пацієнтів із 12 європейських центрів визначили фактори ризику розвитку антрациклін-індукованої кардіоміопатії: загальну дозу антрацикліну, включення вінкристину та блеоїцину в схеми лікування, променевоу терапію в анамнезі. Артеріальна гіпертензія – фактор ризику кардіоваскулярних подій після застосування антрациклінів [57]. Пацієнти віком понад 60 років мають учетверо вищий ризик розвитку ХСН порівняно з хворими віком 39 років і менше.

У зв'язку з досить частим виникненням кардіоваскулярних подій після лікування ХЛПЗ, принциповим є виявлення прогностичних факторів розвитку клінічних проявів порушення функції серцево-судинної системи. Моніторинг має бути високочутливим, специфічним, неінвазивним і доступним [58].

Ехо-КГ – метод вибору для верифікації міокардіальної дисфункції до, впродовж і після протипухлинного лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [59]. Пацієнтам із попередньо встановленим кардіоваскулярним захворюванням Ехо-КГ рекомендована перед променевою терапією на ділянці серця (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Ехо-КГ виконують у всіх випадках виникнення нових кардіальних симптомів під час лікування кардіотоксичними ліками.

Дисфункцію міокарда, пов'язану з протипухлинним лікуванням, визначають у разі зниження ФВ ЛШ більше ніж на 10 % або при перетині нижньої межі нормальних значень [60]. Ці зміни підтверджують повторним дослідженням серця через 2–3 тижні після початку хіміотерапії.

Для стратифікації ризику до протипухлинного лікування за допомогою трансторакальної Ехо-КГ визначають кількісні показники функції правого і лівого шлуночків, дилатацію камер серця, гіпертрофію лівого шлуночка, порушення локальної скоротливої функції, діастолічну функцію, тиск у легеневій артерії, наявність вади серця, рідини в перикарді [61]. Тривимірній Ехо-КГ надають перевагу під час оцінювання ФВ ЛШ і об'єму камер серця (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [62]. Якщо метод не доступний, ФВ ЛШ оцінюють методом Сімпсона при двовимірному зображенні [63].

До кардіотоксичного лікування для стратифікації ризику кардіотоксичності всім пацієнтам під час трансторакальної Ехо-КГ рекомендоване визначення ФВ ЛШ, GLS [64]. Зниження ФВ ЛШ менше ніж 50 % – фактор ризику кардіотоксичності для багатьох видів протипухлинного

лікування, особливо антрациклінів [26]. Втім, нормальна ФВ ЛШ не виключає кардіотоксичність, тому для виявлення ранньої систолічної дисфункції застосовують GLS, зокрема в пацієнтів із помірним і високим ризиком [65]. GLS рекомендують оцінювати в серійних дослідженнях через варіабельність вимірювання.

Зниження GLS на 15 % – предиктор зниження ФВ ЛШ (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) [66,67]. У більшості досліджень деформація міокарда змінювалася перед зниженням ФВ ЛШ, і ці зміни спостерігали протягом протипухлинного лікування [68,69]. Відносно зниження GLS вважають маркером ранньої субклінічної дисфункції лівого шлуночка [70] й асимптомної кардіотоксичності [71]. Глобальний циркулярний стрейн може ідентифікувати пацієнтів із ризиком кардіотоксичності, але внаслідок слабших прогностичних властивостей його не рекомендують оцінювати в рутинній практиці [72].

Інша ехокардіографічна методика – контрастна Ехо-КГ, що показана пацієнтам із субоптимальними значеннями під час Ехо-КГ для покращення візуалізації межі ендокарда лівого шлуночка. Стрес-Ехо-КГ може бути корисною для виявлення пацієнтів із високим ризиком ішемічної хвороби серця [25].

До недоліків Ехо-КГ належать складність відтворення результатів під час повторних досліджень, залежність від якості зображення та досвіду лікаря [73]. Необхідно враховувати, що внутрішньовенні інфузії великими об'ємами, втрати рідини внаслідок блювоти або діареї, зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень можуть впливати на об'єми камер серця, ФВ ЛШ, GLS.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) рекомендують пацієнтам із недостатнім ультразвуковим вікном, або коли Ехо-КГ не доступна (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C) [74]. МРТ має переваги порівняно з Ехо-КГ. Насамперед, це коректніший аналіз функції лівого шлуночка, що не залежить від якості ультразвукового вікна та геометрії шлуночків. Результати, що одержують, краще відтворюються порівняно з двовимірною Ехо-КГ. МРТ можна застосовувати для виявлення причини дисфункції лівого шлуночка, оцінювання функції лівого та правого шлуночків [75]. Цей метод допомагає також під час оцінювання перикарда, визначення маси міокарда, його фіброзу, може мати прогностичні властивості в контексті порушення функції лівого шлуночка. Комп'ютерну томографію та МРТ можна призначати для виявлення субклінічного атеросклерозу коронарних артерій [76].

Електрокардіографія (ЕКГ) – доступний метод, що дає важливу інформацію про наявність серцево-судинного захворювання. ЕКГ застосовують перед початком протипухлинного лікування (клас рекомендацій I, рівень доказовості C), особливо під час приймання ліків, що подовжують інтервал QT (акалабрутиніб, антиаритміки, антибіотики, антидепресанти, антиеметики, антигістамінні ліки, антипсихотики, петльові діуретики, опіоїди) [77].

Після специфічного лікування неоплазій, зокрема ХЛПЗ, у 11–29 % пацієнтів виникають аритмії, найчастіше – синусова тахікардія [78]. Відомо, що хіміотерапія (особливо антрацикліни) може бути причиною зменшення вольтажу QRS, зміни інтервалу ST і зубця T, подовження інтервалу QT. Подовження інтервалу QT асоціюється зі збільшенням ризику виникнення шлуночкової тахіаритмії. Шлуночкової аритмії не є частими подіями під час проти-

пухлинного лікування, але ризик їх виникнення збільшується, якщо є коморбідна кардіоваскулярна патологія [79]. Ібрутиніб – один із сучасних таргетних препаратів, що широко застосовують для лікування ХЛПЗ. Ознаки дилатації лівого передсердя на ЕКГ до призначення ібрутинібу є предиктором розвитку фібриляції передсердь протягом хіміотерапії [80]. AV-блокада асоціюється з передсердними аритміями у пацієнтів під час аутологічної трансплантації стовбурових клітин [81].

До недоліків електрокардіографії належить недостатня специфічність результатів, тому для прогнозування кардіоваскулярних подій цей поширений діагностичний метод треба застосовувати в комплексі з іншими методами діагностики.

У фаховій літературі відомості про застосування біологічних маркерів кардіоваскулярного ризику для стратифікації ризику кардіотоксичності до протипухлинного лікування обмежені, а рекомендації здебільшого ґрунтуються на висновках експертів [26].

Оскільки хіміотерапевтичні засоби порушують цілісність мембран клітин, зокрема кардіоіоцитів, із клітин вивільняються біологічно активні речовини. Ці субстанції: лактатдегідрогеназу, креатинфосфокіназу та кардіальні тропоніни (сТп) – застосовують для визначення наявності та поширеності пошкодження міокарда [82]. Деякі з кардіальних маркерів запропоновані для діагностики й прогнозування кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування неоплазій.

В останніх рекомендаціях для стратифікації кардіоваскулярного ризику в пацієнтів, яким заплановано призначення антрациклінів, інгібіторів протеасом, CAR-T терапії, визначені кардіальні плазмові біомаркери: кардіальний тропонін I (сТпI) і кардіальний тропонін T (сТпT), натрійуретичні пептиди (NP), мозковий NP (BNP) і його натрійуретичний пептид (NT-proBNP) [83]. Якщо призначено антрацикліни, пацієнтам низького та середнього ризику BNP і сТп треба визначати до лікування (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C), пацієнтам високого ризику – перед кожним циклом терапії, через 3 і 12 місяців після останнього курсу (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [84].

У кількох дослідженнях у пацієнтів, які потребують лікування антрациклінами, встановили: підвищення концентрації сТпT до лікування вказує на ризик виникнення кардіальної токсичності [85]. Втім, у більшості публікацій не визначають прогностичні властивості дослідження базового сТп, імовірно, внаслідок недостатньої когорті пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями та кардіоваскулярними факторами ризику в цих дослідженнях [84].

BNP – інший потенційний біомаркер для стратифікації кардіоваскулярного ризику. У кількох дослідженнях показано роль виявлення BNP перед лікуванням для оцінювання ризику кардіотоксичності [86]. Натрійуретичні пептиди – стандартні біомаркери для визначення кардіотоксичності протипухлинного лікування (клас рекомендацій 1, рівень доказовості C). У пацієнтів зі MM виявлення BNP може бути предикторним маркером виникнення кардіоваскулярних побічних подій. У 109 хворих із рецидивом MM BNP і NT-proBNP до початку лікування карфільзомібом були пов'язані з виникненням кардіоваскулярних подій. Тому на початку лікування

інгібітором протеасом рекомендують визначення NP у пацієнтів високого ризику (клас рекомендацій I, рівень доказовості C) і, можливо, хворих із середнім і низьким ризиком (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C). Пацієнтам, яким планують призначення бортезомібу або карфілзомібу, рівень NP рекомендують визначати до лікування і після кожного курсу протягом перших 6 курсів (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B) [42].

Підвищення рівнів NT-proBNP, високочутливого cTnT (hs-cTnT) до протипухлинного лікування пов'язане з загальною смертністю. Це вказує на субклінічне ураження міокарда, що може бути пов'язане з прогресуванням захворювання [87]. Втім, у реєстрі CARDIOTOX (CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies) у 855 пацієнтів, які отримували протипухлинне лікування, підвищення NT-proBNP і cTn на початку лікування не асоціювалося з виникненням тяжкої кардіотоксичності [88].

У стратифікації ризику кардіотоксичності перед протипухлинним лікуванням актуальні інші новітні біомаркери, включаючи мієлопероксидазу, C-реактивний протеїн, галектин-3, метаболіти NO, фактори росту тощо [89]. Але нині немає достатніх доказів доцільності рутинного визначення цих біомаркерів, а отже необхідне продовження досліджень із цієї теми.

Для виявлення пошкодження міокардіоцитів, а також для діагностики й прогнозування ішемії міокарда застосовують cTnT. Маркер міокардіального пошкодження в дорослих, які отримували лікування антрациклінами, – cTnI [90]. Пацієнти з персистуючою елевацією cTnI мають ризик розвитку кардіоваскулярних подій. Визначення рівня високочутливого cTnI пропонують після кожного циклу хіміотерапії, але протягом тривалого часу після неї ця стратегія не дала змоги запобігти кардіоваскулярним подіям або покращити їхній перебіг.

Є розбіжності за рівнями NP і cTn залежно від локальних лабораторій, вони можуть також можуть бути спричинені багатьма факторами, як-от вік, стать, функція нирок, ожиріння, інфекції, коморбідні стани, включаючи фібриляцію передсердь, тромбоемболію легеневої артерії, ступінь гепаринізації плазми або сироватки [84].

Були спроби застосувати комбінації маркерів. Так, збільшення NT-pro-BNP і cTnT упродовж 90 днів після хіміотерапії асоціювалося з порушенням функції лівого шлуночка [91]. Натрійуретичні пептиди, cTn вважають чинниками посилення зіставності результатів. Втім, доволі складно виявити субклінічні порушення серцево-судинної системи, що могли б впливати на вибір кардіопротекторної терапії. Ці біомаркери мають певні обмеження. Насамперед, cTnT крім міоцитів міститься в скелетних м'язах, тому може прямо не вказувати на пошкодження міокарда. Крім того, не визначено оптимальний час для оцінювання рівня біологічних маркерів. Перспективним вважають вивчення ролі кардіальних біомаркерів під час моніторингу пацієнтів із ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, особливо в комбінації з методами візуалізації [92]. Зауважимо, що для хворих на ХЛПЗ референтні значення та точки розділу концентрацій кардіоваскулярних біомаркерів досі не кодифіковано.

Стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (sST2), – маркер кардіального механічного напруження. Порушення регуляції гена ST2 у відповідь на міокардіальний стрес і фіброз спричиняє підвищення sST2 [93].

У кількох дослідженнях виявили зв'язок sST-2 із кардіотоксичністю [94]. Встановили підвищення sST-2 після хіміотерапії з призначенням антрациклінів [95]. Ба більше, через 6 місяців після хіміотерапії рівень sST-2 негативно корелював із ФВ ЛШ, і його визначили як незалежний предиктор зниження ФВ ЛШ [96]. Через 3 роки після променевого лікування підвищення sST-2 асоціювалося в пацієнтів із погіршенням GLS і ФВ ЛШ [93]. Наші попередні дослідження [97] вказують на кореляційний зв'язок між виникненням кардіоваскулярних подій і P-селектином, стимулюючим фактором росту, що експресується геном 2 (sST2), у хворих на ММ.

Відомо, що у патогенезі кардіоваскулярних подій провідну роль відіграють фіброгенез, ангиогенез і запалення [98]. Новий біомаркер галектин-3 пропонують для прогнозування небажаних подій, він затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [99]. Збільшення рівня галектину-3 асоціюється з розвитком СН і пов'язане з погіршенням прогнозу смерті, повторних госпіталізацій [100].

Властивості галектину-3 під час прогнозування ХСН визначено в дослідженні Dirk J. Lok et al. [101]. Результати показали: пацієнти зі зниженим кінцево-діастолічним об'ємом лівого шлуночка мають нижчі значення галектину-3. Рівень галектину-3 корелює зі збільшенням смертності в віддаленій перспективі.

В інших трьох когортних дослідженнях галектину-3 (COACH, PRIDE, UMD H-23258) виявили значущі незалежні предикторні властивості щодо ХСН і госпіталізацій, пов'язаних із ХСН [102]. Цей біомаркер вказує на прогресування кардіоваскулярного захворювання. У дослідженні CORONA показано: у разі підвищення рівня галектину-3 від базового рівня через 3 місяці суттєво погіршується прогноз смерті внаслідок усіх причин, ХСН і госпіталізації. Ці результати не залежали від віку, статі, наявності цукрового діабету, швидкості клубочкової фільтрації, ФВ ЛШ, рівня NT-pro-BNP [103]. У метааналізі A. Chen et al., які проаналізували результати 9 досліджень, показано: підвищення рівня галектину-3 на 1 % супроводжується збільшенням ризику смерті внаслідок усіх причин на 28 % [104].

Галектин-3 пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення ХСН у здорових людей, у хворих на гострий інфаркт міокарда зі зниженою ФВ ЛШ [105]. Підвищення галектину-3 вказує на гірший прогноз виживаності при багатьох онкологічних захворюваннях, включаючи лейкемію та лімфоми [106]. В окремих дослідженнях повідомляли про зниження прогностичного значення галектину-3 у разі зміни функції нирок і рівня BNP [107].

Нині немає доведеної стратегії диференціації зворотних і незворотних змін кардіальної функції після протипухлинного лікування ХЛПЗ. Втім, збільшення рівня кардіальних біомаркерів може бути шляхом для ідентифікації пацієнтів із ризиком виникнення кардіоваскулярних подій упродовж тривалого часу після лікування ХЛПЗ.

Висновки

1. Прогноз розвитку кардіоваскулярних подій після протипухлинного лікування ХЛПЗ залишається несприятливим.

2. Протягом протипухлинного лікування для виявлення ранніх ознак і ризику виникнення кардіотоксичності рекомендований клінічний моніторинг, застосування методів візуалізації, визначення рівня біомаркерів (натрійуретичні пептиди, тропоніни) для стратифікації ризику кардіотоксичності.

3. Застосування новітніх біомаркерів та їхніх комбінацій може бути шляхом покращення оцінювання ризику кардіотоксичності під час ХЛПЗ. Нині немає достатніх доказів доцільності рутинного визначення цих біомаркерів, що вказує на необхідність планування нових досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 22.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.06.2022

Відомості про авторів:

Самура Б. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-4311-1806](https://orcid.org/0000-0002-4311-1806)

Панасенко М. О., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2619-3846](https://orcid.org/0000-0002-2619-3846)

Information about authors:

Samura B. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko M. O., MD, PhD student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Показники діяльності гематологічної служби України в 2016 році / В. Л. Новак та ін. Львів, 2017. 44 с.
- [2] Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень Національного реєстру раку України*. 2018. № 20.
- [3] Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71, Iss. 3. P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Ewer M. S., Ewer S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*. 2015. Vol. 12, Iss. 9. P. 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Крячок І. А., Титоренко І. Б. Кардіотоксичність при проведенні хімотерапевтичного лікування у пацієнтів похилого віку із неходжкінськими лімфомами. *Клінічна онкологія*. 2014. № 1. С. 69-73.
- [6] Целуйко В. Й., Радченко О. В. Серцево-судинні захворювання у онкологічних больних. *Ліки України*. 2018. № 3. С. 7-20.
- [7] 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon et al. *European heart journal*. 2022. eha244. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- [8] Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association / S. C. Gilchrist et al. *Circulation*. 2019. Vol. 139, Iss. 21. P. e997-e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
- [9] Препараты, вызывающие или ухудшающие течение сердечной недостаточности. Обзор рекомендаций Американской ассоциации сердца / Н. Т. Ватутин и др. *Практична онкологія*. 2017. № 1. С. 52-56.
- [10] Myeloma relapse involving the heart and presenting as acute cardiac failure / B. Kevane et al. *Journal of clinical oncology*. 2014. Vol. 32, Iss. 18. P. 67-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.6713>
- [11] Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma / J. Radford et al. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 372, Iss. 17. P. 1598-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
- [12] Schaapveld M., Aleman B. M., van Eggermond A. M. Second cancer risk up to 40 years after treatment for hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 373, Iss. 26. P. 2499-2511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949>
- [13] Adoption of Expansion Margins to Reduce the Dose Received by the Coronary Arteries and the Risk of Cardiovascular Events in Lymphoma Patients / V. De Luca et al. *Practical radiation oncology*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.pro.2020.06.005>
- [14] Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute Cardiovascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology. Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases / S. A. Gevaert et al. *European heart journal. Acute cardiovascular care*. 2021. Vol. 10, Iss. 8. P. 947-959. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zaab056>
- [15] Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk / F. A. van Nimwegen et al. *JAMA internal medicine*. 2015. Vol. 175, Iss. 6. P. 1007-1017. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180>
- [16] Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma / F. A. van Nimwegen et al. *Journal of clinical oncology*. 2016. Vol. 34, Iss. 3. P. 235-243. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>
- [17] Akazawa H. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy – mechanisms and Therapeutic Approach. *Cancer & chemotherapy*. 2017. Vol. 44, Iss. 13. P. 2058-2063.91
- [18] Рокита О. І., Руденко Ю. В. Лікування онкологічних захворювань і серцево-судинна токсичність. Точка зору Європейського товариства кардіологів. Ч. 1. *Серце і судини*. 2017. № 2. С. 11-19.
- [19] The endothelium in the metabolic syndrome / L. Bahia, L.G. de Aguiar, N. R. Villela et al. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2006. Vol. 50, Iss. 2. P. 291-303. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200015>
- [20] Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European heart journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 15. P. 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- [21] Скрипник І. М., Маслова Г. С., Лиманець Т. В. Ішемчна хвороба серця як фактор ризику антрацикліндукованої кардіотоксичності. *Врачебное дело*. 2016. № 5-6. С. 47-52.
- [22] Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Gulati et al. *JAMA*. 2013. Vol. 309, Iss. 9. P. 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
- [23] Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues / M. G. Khouri et al. *Circulation*. 2012. Vol. 126, Iss. 23. P. 2749-2763. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560>
- [24] Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. C. Plana et al. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 15, Iss. 10. P. 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
- [25] 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / J. L. Zamorano et al. *European heart journal*. 2016. Vol. 37, Iss. 36. P. 2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- [26] Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society / A. R. Lyon et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 11. P. 1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1920>
- [27] Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131, Iss. 22. P. 1981-1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
- [28] Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy / L. Wang et al. *The American journal of cardiology*. 2015. Vol. 116, Iss. 3. P. 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.064>
- [29] Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group / S. H. Armenian et al. *The Lancet. Oncology*. 2015. Vol. 16, Iss. 3. P. e123-e136. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)
- [30] 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / J. L. Zamorano et al. *European journal of heart failure*. 2017. Vol. 19, Iss. 1. P. 9-42. <https://doi.org/10.1002/ehfj.654>
- [31] Профілактика ранньої антрациклін-індукованої кардіотоксичності поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози / А. В. Аскольський та ін. *Клінічна онкологія*. 2017. № 1. С. 45-50.
- [32] Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease / B. C. Drafts et al. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2013. Vol. 6, Iss. 8. P. 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.017>
- [33] Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice / J. G. Gribben, et al. *British journal of haematology*. 2018. Vol. 180, Iss. 5. P. 666-679. <https://doi.org/10.1111/bjh.15080>
- [34] Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation / T. Dickerson et al. *Blood*. 2019. Vol. 134, Iss. 22. P. 1919-1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>
- [35] Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib / J. E. Salem et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 74. P. 1667-1678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056>

- [36] Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial / J. C. Byrd et al. *Journal of clinical oncology*. 2021. Vol. 39, Iss. 31. P. 3441-3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>
- [37] Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients / J. R. Brown et al. *Haematologica*. 2022. Vol. 107, Iss. 6. P. 1335-1346. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901>
- [38] How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide / E. Svennberg et al. *Europace*. 2022. Vol. 24, Iss. 6. P. 979-1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
- [39] Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study / H. Abdel-Qadir et al. *Journal of clinical oncology*. 2021. Vol. 39, Iss. 31. P. 3453-3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00693>
- [40] Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis / A. J. Waxman et al. *JAMA oncology*. 2018. Vol. 4, Iss. 3. P. e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
- [41] Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies / D. Siegel et al. *Haematologica*. 2013. Vol. 98, Iss. 11. P. 1753-1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334>
- [42] Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma / R. F. Cornell et al. *Journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 37, Iss. 22. P. 1946-1955. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231>
- [43] Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database / B. Fakhri et al. *Cancer*. 2020. Vol. 126, Iss. 4. P. 808-813. <https://doi.org/10.1002/ncr.32601>
- [44] Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? / S. Mancuso et al. *Leukemia & lymphoma*. 2018. Vol. 59, Iss. 7. P. 1764-1766. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393674>
- [45] 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors / S. Danhof et al. *European journal of haematology*. 2016. Vol. 97, Iss. 1. P. 25-32. <https://doi.org/10.1111/ejh.12677>
- [46] Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early in vivo cardiovascular effects / M. Gavazzoni et al. *European journal of pharmacology*. 2018. Vol. 838. P. 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.014>
- [47] Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma / M. G. Fradley et al. *British journal of haematology*. 2018. Vol. 180, Iss. 2. P. 271-275. <https://doi.org/10.1111/bjh.14970>
- [48] Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / A. K. Stewart et al. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 372, Iss. 2. P. 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- [49] Willis M. S., Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction-Alzheimer's disease of the heart? *The New England journal of medicine*. 2013. Vol. 368, Iss. 5. P. 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
- [50] Cardiotoxicity of chemotherapy / M. Castel et al. *Presse medicale*. 2012. Vol. 42, Iss. 1. P. 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
- [51] Несен А. О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на коморбідність і підвищений кардіоасулярний ризик. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 26-32.
- [52] Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation / P. Lancellotti et al. *European heart journal*. 2019. Vol. 40, Iss. 22. P. 1756-1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- [53] Cardiac complications of thoracic irradiation / C. Jaworski et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 23. P. 2319-2328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090>
- [54] Маркери ендогенної інтоксикації та інфузійно-трансфузійна терапія хворих на гострі лейкози в процесі інтенсивної хіміотерапії / С. В. Видиборець, І. П. Гартовська, Є. О. Борисенко, О. В. Майко. *Семейная медицина*. 2014. № 6. С. 111-114.
- [55] 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. Visseren et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 34. P. 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- [56] Chow E. J., Chen Y., Kremer L. C. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology*. 2015. Vol. 33, Iss. 5. P. 394-402. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1373>
- [57] Szmít S., Jurczak W., Zaucha J. M. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2014. Vol. 8, Iss. 11. P. 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.009>
- [58] Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G. T. Armstrong et al. *Journal of clinical oncology*. 2013. Vol. 31, Iss. 29. P. 3673-3680. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205>
- [59] Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / P. Lancellotti et al. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2013. Vol. 14, Iss. 8. P. 721-740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/etj123>
- [60] Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28, Iss. 1. P. 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [61] Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano et al. *Annals of oncology*. 2020. Vol. 31, Iss. 2. P. 171-190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- [62] Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Čelutkienė et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 9. P. 1504-1524. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1957>
- [63] Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography / R. Hoffmann et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014. Vol. 27, Iss. 3. P. 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.12.005>
- [64] The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up / R. J. van Kalsbeek, R. L. Mulder, R. Skinner, L. Kremer. *Frontiers of hormone research*. 2021. Vol. 54. P. 1-15. <https://doi.org/10.1159/000514693>
- [65] Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy / P. Thavendiranathan et al. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2018. Vol. 11, Iss. 8. P. 1109-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.003>
- [66] Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis / E. K. Oikonomou et al. *JAMA cardiology*. 2019. Vol. 4, Iss. 10. P. 1007-1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>
- [67] Reproducibility of speckle-tracking based strain measures of left ventricular function in a community based study / S. Cheng et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013. Vol. 26, Iss. 11. P. 258-266. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.002>
- [68] Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review / P. Thavendiranathan et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, Iss. 25. P. 2751-2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
- [69] Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy / H. R. Tsai et al. *The American journal of cardiology*. 2011. Vol. 107, Iss. 3. P. 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.048>
- [70] Mawad W., Friedberg M. K. The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children: developing concepts and newer modalities. *Current opinion in cardiology*. 2017. Vol. 32, Iss. 1. P. 93-100. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000346>
- [71] Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J. U. Voigt et al. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16, Iss. 1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ieu184>
- [72] Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement / J. Herrmann et al. *European heart journal*. 2022. Vol. 43, Iss. 4. P. 280-299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
- [73] Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy / P. Thavendiranathan et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 1. P. 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [74] Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography / C. P. Houbois et al. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2021. Vol. 14, Iss. 5. P. 962-974. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039>
- [75] Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging / G. T. Armstrong et al. *Journal of clinical oncology*. 2012. Vol. 30, Iss. 23. P. 2876-2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3584>
- [76] Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events / W. J. Phillips et al. *International journal of cardiology*. 2019. Vol. 289. P. 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.056>
- [77] Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review / A. Porta-Sánchez et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6, Iss. 12. P. e007724. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724>
- [78] Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients / C. Praga et al. *Cancer treatment reports*. 1979. Vol. 63, Iss. 5. P. 827-834.
- [79] Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study / J. E. Salem et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 38. P. 3915-3928. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>
- [80] Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment / R. Lentz, J. Feinglass, S. Ma, N. Akhter. *Leukemia & lymphoma*. 2019. Vol. 60, Iss. 6. P. 1447-1453. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129>
- [81] Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation / A. Singla et al. *Biology of blood and marrow*

- transplantation. 2013. Vol. 19, Iss. 8. P. 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [82] Березин А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией. *Сердцева недостатність*. 2015. № 2. С. 16-27.
- [83] Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology / R. Pudiil et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 11. P. 1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ehf.2017>
- [84] Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis / L. Michel et al. *European journal of heart failure*. 2020. Vol. 22, Iss. 2. P. 350-361. <https://doi.org/10.1002/ehf.1631>
- [85] Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial / K. Xue et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, Iss. 22. P. 32519-32531. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8685>
- [86] Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller et al. *European journal of heart failure*. 2019. Vol. 21, Iss. 6. P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [87] Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with allcause mortality / N. Pavo et al. *Heart*. 2015. Vol. 101, Iss. 23. P. 1874-1880. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848>
- [88] Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry / J. López-Sendón et al. *European heart journal*. 2020. Vol. 41, Iss. 18. P. 1720-1729. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
- [89] Baseline immunoglobulin e levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction / L. A. Beer et al. *Circulation research*. 2016. Vol. 119, Iss. 10. P. 1135-1144. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309004>
- [90] Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy / D. Cardinale et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55, Iss. 3. P. 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [91] Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: association with long-term echocardiographic outcomes / S. E. Lipschultz et al. *Journal of clinical oncology*. 2012. Vol. 30, Iss. 10. P. 1042-1049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.3404>
- [92] State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children / R. W. Loar et al. *Congenital heart disease*. 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. 5-15. <https://doi.org/10.1111/chd.12564>
- [93] ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis / E. Vianello et al. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 116. P. 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [94] ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer / H. Aula et al. *Breast*. 2020. Vol. 49. P. 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.001>
- [95] Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients / P. Frères et al. *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 102. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>
- [96] Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy / G. Huang, J. Zhai, X. Huang, D. Zheng. *Medicine*. 2018. Vol. 97, Iss. 38. P. e12447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012447>
- [97] Samura B., Panasenko M. SST2 AS a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*. 2022. Vol. 326. P. 18-22.
- [98] Del Pinto R., Ferri C. Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 12. P. 1-18. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [99] 510(k) Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758 // FDA. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf
- [100] Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хроничній серцевій недостатності ішемічного генезу. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 5. С. 13-17.
- [101] Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure / D. J. Lok et al. *Clinical research in cardiology*. 2013. Vol. 102, Iss. 2. P. 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0500-y>
- [102] Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials / W. C. Meijers et al. *American heart journal*. 2014. Vol. 167, Iss. 6. P. 853-860. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.011>
- [103] Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH / A. R. Van der Velde et al. *Circulation. Heart failure*. 2013. Vol. 6, Iss. 2. P. 219-226. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129>
- [104] Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis / A. Chen et al. *International journal of cardiology*. 2015. Vol. 182. P. 168-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.137>
- [105] Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction / R. A. Weir et al. *Circulation. Heart failure*. 2013. Vol. 6, Iss. 3. P. 492-498. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000146>
- [106] Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review / V. L. Thijssen et al. *Biochimica et biophysica acta*. 2015. Vol. 1855, Iss. 2. P. 235-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.003>
- [107] Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G. M. Felker et al. *Circulation. Heart failure*. 2012. Vol. 5, Iss. 1. P. 72-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637>

References

- [1] Novak, V. L., Masliak, Z. V., Klymenko, S. V., Voitsitskiy, Yu. V., Bereketka, Ya. D., Prymak, S. V., & Hutor, T. H. (2017). *Pokaznyky diialnosti hematolohichnoi sluzhby Ukrainy v 2016 rotsi* [Performance indicators of the hematology service of Ukraine in 2016]. Lviv, 2017, 44. [in Ukrainian].
- [2] Ukrainian cancer registry statistics. (2019). Rak v Ukraini, 2017-2018. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Occupation, death, demonstration of oncological service]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*, 20. [in Ukrainian].
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*, 12(9), 547-558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
- [5] Krychok, I. A., & Tytorenko, I. B. (2014). Kardiotsychnist pry provedenni khimioterapevtychnoho likuvannya u patsientiv pokhlyoho viku iz nekhodzhykskymy limfomamy [Chemotherapy-related cardiotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma]. *Klinicheskaya onkologiya*, (1), 69-73. [in Ukrainian].
- [6] Tseluiko, V. Y., & Radchenko, O. V. (2018). Serdechno-sosudistye zabolevaniya u onkologicheskikh bolnykh. *Liky Ukrainy*, (3), 7-20. [in Russian].
- [7] Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., Boriani, G., Cardinale, D., Córdoba, R., Cosyns, B., Cutter, D. J., de Azambuja, E., de Boer, R. A., Dent, S. F., Farmakis, D., Gevaert, S. A., Gorog, D. A., Herrmann, J., Lenihan, D., Moslehi, J., ... ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*, ehac244. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- [8] Gilchrist, S. C., Barac, A., Ades, P. A., Alfano, C. M., Franklin, B. A., Jones, L. W., La Gerche, A., Ligibel, J. A., Lopez, G., Madan, K., Oeffinger, K. C., Salamone, J., Scott, J. M., Squires, R. W., Thomas, R. J., Treat-Jacobson, D. J., Wright, J. S., & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease (2019). Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139(21), e997-e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
- [9] Vatutin, N. T., Sklyanaya, E. V., Shevelek, A. N., Smirnova, A. S., El-Khatib, M. A., Gritsenko, Yu. P., Kolesnikov, V. S., & Taratorina, A. A. (2017). Preparaty, vyzvyvayushchie ili ukhudsheyushchie techenie serdechnoi nedostatochnosti. Obzor rekomendatsii Amerikanskoi assotsiatsii serdtsa [Drugs that cause or worsen heart failure. Review of American Heart Association Guidelines]. *Praktychna anhiolohiia*, (1), 52-56. [in Russian].
- [10] Kevane, B., Crowley, M. P., Bolster, M., & Gilligan, O. (2014). Myeloma relapse involving the heart and presenting as acute cardiac failure. *Journal of clinical oncology*, 32(18), e67-e68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.6713>
- [11] Radford, J., Illidge, T., Counsell, N., Hancock, B., Pettengell, R., Johnson, P., Wimperis, J., Culligan, D., Popova, B., Smith, P., McMillan, A., Brownell, A., Kruger, A., Lister, A., Hoskin, P., O'Doherty, M., & Barrington, S. (2015). Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*, 372(17), 1598-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
- [12] Schaapveld, M., Aleman, B. M., van Eggermond, A. M., Janus, C. P., Krol, A. D., van der Maazen, R. W., Roesink, J., Raemaekers, J. M., de Boer, J. P., Zijlstra, J. M., van Imhoff, G. W., Petersen, E. J., Poortmans, P. M., Beijert, M., Lybeert, M. L., Mulder, I., Visser, O., Louwman, M. W., Krul, I. M., Lugtenburg, P. J., ... van Leeuwen, F. E. (2015). Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 373(26), 2499-2511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949>
- [13] De Luca, V., Gallio, E., Bartoncini, S., Giglioli, F. R., Sardo, A., Cavallin, C., Iorio, G. C., Orlandi, E., Parise, R., Palladino, C., Buonavita, A., Fiandra, C., Levis, M., & Ricardi, U. (2021). Adoption of Expansion Margins to Reduce the Dose Received by the Coronary Arteries and the Risk of Cardiovascular Events in Lymphoma Patients. *Practical radiation oncology*, 11(1), 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.pro.2020.06.005>
- [14] Gevaert, S. A., Halvorsen, S., Sinnaeve, P. R., Sambola, A., Gulati, G., Lancellotti, P., Van Der Meer, P., Lyon, A. R., Farmakis, D., Lee, G., Boriani, G., Wechalekar, A., Okines, A., & Asteggiano, R. (2021). Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 10(8), 947-959. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zaab056>

- [15] van Nimwegen, F. A., Schaapveld, M., Janus, C. P., Krol, A. D., Petersen, E. J., Raemaekers, J. M., Kok, W. E., Aleman, B. M., & van Leeuwen, F. E. (2015). Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA internal medicine*, 175(6), 1007-1017. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180>
- [16] van Nimwegen, F. A., Schaapveld, M., Cutter, D. J., Janus, C. P., Krol, A. D., Hauptmann, M., Kooijman, K., Roesink, J., van der Maazen, R., Darby, S. C., Aleman, B. M., & van Leeuwen, F. E. (2016). Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 34(3), 235-243. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>
- [17] Akazawa H. (2017). [Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy – Mechanisms and Therapeutic Approach]. *Cancer & chemotherapy*, 44(13), 2058-2063.
- [18] Rokyta, O. I., & Rudenko, Yu. V. (2017). Likuvannia onkolohichnykh zakhvoriuvan i sertsevo-sudynna toksychnist. Tochka zoru Yevropeiskoho tovarystva kardioloiv. Chastyna I [Treatment of oncological diseases and cardiovascular toxicity. Viewpoint of the European Society of Cardiology. Part 1]. *Sertse i sudynny*, (2), 11-19. [in Ukrainian].
- [19] Bahia, L., de Aguiar, L. G., Villela, N. R., Bottino, D., & Bouskela, E. (2006). O endotélio na síndrome metabólica [The endothelium in the metabolic syndrome]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 50(2), 291-303. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200015>
- [20] Suter, T. M., & Ewer, M. S. (2013). Cancer drugs and the heart: importance and management. *European heart journal*, 34(15), 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
- [21] Skrypnik, I. M., Maslova, H. S., & Lymanets, T. V. (2016). Ishemichna khvoroba sertsia yak faktor ryzyku antratsyklinindukovanoi kardiotskychnosti [Ischemic heart disease as a risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity]. *Vrachebnoe delo*, (5-6), 47-52. [in Ukrainian].
- [22] Gulati, A., Jabbar, A., Ismail, T. F., Guha, K., Khwaja, J., Raza, S., Morarji, K., Brown, T. D., Ismail, N. A., Dweck, M. R., Di Pietro, E., Roughton, M., Wage, R., Daryani, Y., O'Hanlon, R., Sheppard, M. N., Alpendurada, F., Lyon, A. R., Cook, S. A., Cowie, M. R., ... Prasad, S. K. (2013). Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 309(9), 896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
- [23] Khouri, M. G., Douglas, P. S., Mackey, J. R., Martin, M., Scott, J. M., Scherrer-Crosbie, M., & Jones, L. W. (2012). Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*, 126(23), 2749-2763. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560>
- [24] Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., Ganame, J., Sebag, I. A., Agler, D. A., Badano, L. P., Banchs, J., Cardinale, D., Carver, J., Cerqueira, M., DeCaro, J. M., Edvardsen, T., Flamm, S. D., Force, T., Griffin, B. P., Jerusalem, G., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063-1093. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ieu192>
- [25] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodríguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G. Y., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T. M., & ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 37(36), 2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- [26] Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earf, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C. G., Moslehi, J. J., Groarke, J. D., Bergler-Klein, J., Khoo, V., Tan, L. L., Anker, M. S., von Haehling, S., Maack, C., Pudil, R., Barac, A., Thavendiranathan, P., Ky, B., Neilan, T. G., ... Lenihan, D. (2020). Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European journal of heart failure*, 22(11), 1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
- [27] Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., Civelli, M., Lamantia, G., Colombo, N., Curigliano, G., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981-1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
- [28] Wang, L., Tan, T. C., Halpern, E. F., Neilan, T. G., Francis, S. A., Picard, M. H., Fei, H., Hochberg, E. P., Abramson, J. S., Weyman, A. E., Kuter, I., & Scherrer-Crosbie, M. (2015). Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *The American journal of cardiology*, 116(3), 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.064>
- [29] Armenian, S. H., Hudson, M. M., Mulder, R. L., Chen, M. H., Constine, L. S., Dwyer, M., Nathan, P. C., Tissing, W. J., Shankar, S., Sieswerda, E., Skinner, R., Steinberger, J., van Dalen, E. C., van der Pal, H., Wallace, W. H., Levitt, G., Kremer, L. C., & International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (2015). Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet. Oncology*, 16(3), e123-e136. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)
- [30] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodríguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G. Y., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T. M., Zamorano, J. L., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., ... Document Reviewers (2017). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*, 19(1), 9-42. <https://doi.org/10.1002/ehf.654>
- [31] Askolskyi, A. V., Sivak, L. A., Zharinov, O. I., Antomomon, M. Y., & Shevchuk, L. A. (2017). Profilaktyka rannoi antratsyklin-indukovanoi kardiotskychnosti polikhimioterapii u khvorykh na rak hrudnoi zalozy [Prevention of early anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer]. *Klinicheskaya onkologiya*, (1), 45-50. [in Ukrainian].
- [32] Drafts, B. C., Twomey, K. M., D'Agostino, R., Jr, Lawrence, J., Avis, N., Ellis, L. R., Thohan, V., Jordan, J., Melin, S. A., Torti, F. M., Little, W. C., Hamilton, C. A., & Hundley, W. G. (2013). Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC. Cardiovascular imaging*, 6(8), 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.017>
- [33] Gribben, J. G., Bosch, F., Cymbalista, F., Geisler, C. H., Ghia, P., Hillmen, P., Moreno, C., & Stilgenbauer, S. (2018). Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *British journal of haematology*, 180(5), 666-679. <https://doi.org/10.1111/bjh.15080>
- [34] Dickerson, T., Wiczor, T., Waller, A., Philippon, J., Porter, K., Haddad, D., Guha, A., Rogers, K. A., Bhat, S., Byrd, J. C., Woyach, J. A., Awan, F., & Addison, D. (2019). Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*, 134(22), 1919-1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>
- [35] Salem, J. E., Manouchehri, A., Bretagne, M., Lebrun-Vignes, B., Groarke, J. D., Johnson, D. B., Yang, T., Reddy, N. M., Funck-Brentano, C., Brown, J. R., Roden, D. M., & Moslehi, J. J. (2019). Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(13), 1667-1678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056>
- [36] Byrd, J. C., Hillmen, P., Ghia, P., Kater, A. P., Chanan-Khan, A., Furman, R. R., O'Brien, S., Yenerel, M. N., Illés, A., Kay, N., Garcia-Marco, J. A., Mato, A., Pinilla-Ibarz, J., Seymour, J. F., Lepretre, S., Stilgenbauer, S., Robak, T., Rothbaum, W., Izumi, R., Hamdy, A., ... Jurczak, W. (2021). Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology*, 39(31), 3441-3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.21.01210>
- [37] Brown, J. R., Byrd, J. C., Ghia, P., Sharman, J. P., Hillmen, P., Stephens, D. M., Sun, C., Jurczak, W., Pagel, J. M., Ferrajoli, A., Patel, P., Tao, L., Kuptsova-Clarkson, N., Moslehi, J., & Furman, R. R. (2022). Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica*, 107(6), 1335-1346. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901>
- [38] Svennberg, E., Tjong, F., Goette, A., Akoum, N., Di Biase, L., Bordachar, P., Boriani, G., Burri, H., Conte, G., Dehara, J. C., Deneke, T., Drossart, I., Duncker, D., Han, J. K., Heidebuchel, H., Jais, P., de Oliveira Figueiredo, M. J., Linz, D., Lip, G., Malaczynska-Rajpold, K., ... Sinner, M. (2022). How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace*, 24(6), 979-1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
- [39] Abdel-Qadir, H., Sabrie, N., Leong, D., Pang, A., Austin, P. C., Prica, A., Nanthakumar, K., Calvillo-Argüelles, O., Lee, D. S., & Thavendiranathan, P. (2021). Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical oncology*, 39(31), 3453-3462. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00693>
- [40] Waxman, A. J., Clasen, S., Hwang, W. T., Garfall, A., Vogl, D. T., Carver, J., O'Quinn, R., Cohen, A. D., Stadtmauer, E. A., Ky, B., & Weiss, B. M. (2018). Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 4(3), e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
- [41] Siegel, D., Martin, T., Nooka, A., Harvey, R. D., Vij, R., Niesvizky, R., Badros, A. Z., Jagannath, S., McCulloch, L., Rajangam, K., & Lonial, S. (2013). Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*, 98(11), 1753-1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334>
- [42] Cornell, R. F., Ky, B., Weiss, B. M., Dahm, C. N., Gupta, D. K., Du, L., Carver, J. R., Cohen, A. D., Engelhardt, B. G., Garfall, A. L., Goodman, S. A., Harrell, S. L., Kassam, A. A., Jadhav, T., Jagasia, M., Moslehi, J., O'Quinn, R., Savona, M. R., Slosky, D., Smith, A., ... Lenihan, D. (2019). Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology*, 37(22), 1946-1955. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231>
- [43] Fakhri, B., Fiala, M. A., Shah, N., Vij, R., & Wildes, T. M. (2020). Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer*, 126(4), 808-813. <https://doi.org/10.1002/ncr.32601>
- [44] Mancuso, S., Carlisi, M., Sarocchi, M., Napolitano, M., & Siragusa, S. (2018). Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus?. *Leukemia & lymphoma*, 59(7), 1764-1766. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393674>
- [45] Danhof, S., Schreder, M., Rasche, L., Striffler, S., Einsele, H., & Knop, S. (2016). 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *European journal of haematology*, 97(1), 25-32. <https://doi.org/10.1111/ejh.12677>

- [46] Gavazzoni, M., Lombardi, C. M., Vizzardì, E., Gorga, E., Sciatti, E., Rossi, L., Belotti, A., Rossi, G., Metra, M., & Raddino, R. (2018). Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Early in vivo cardiovascular effects. *European journal of pharmacology*, 838, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.014>
- [47] Fradley, M. G., Groarke, J. D., Laubach, J., Alsina, M., Lenihan, D. J., Cornell, R. F., Maglio, M., Shain, K. H., Richardson, P. G., & Moslehi, J. (2018). Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *British journal of haematology*, 180(2), 271-275. <https://doi.org/10.1111/bjh.14970>
- [48] Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., Hájek, R., Rosiñol, L., Siegel, D. S., Mihaylov, G. G., Goranova-Marinoва, V., Rajnics, P., Suvorov, A., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Wang, M., Maisnar, V., Minarik, J., ... ASPIRE Investigators (2015). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*, 372(2), 142-152. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>
- [49] Willis, M. S., & Patterson, C. (2013). Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart?. *The New England journal of medicine*, 368(5), 455-464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
- [50] Castel, M., Despas, F., Modesto, A., Gales, C., Honton, B., Galinier, M., Senard, J. M., & Pathak, A. (2013). Effets indésirables cardiaques des chimiothérapies [Cardiotoxicity of chemotherapy]. *Presse medicale*, 42(1), 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.014>
- [51] Nesen, A. O. (2014). Khronichni neinfektsiini zakhvoriuvannya: aktsent na komorbidnist i pidvyshchenny kardiovaskularny ryzyk [Chronic noncommunicable diseases: emphasis on comorbidity and increased cardiovascular risk]. *Ukrainskyi terapevtychny zhurnal*, 2, 26-32. [in Ukrainian].
- [52] Lancellotti, P., Suter, T. M., López-Fernández, T., Galderisi, M., Lyon, A. R., Van der Meer, P., Cohen Solal, A., Zamorano, J. L., Jerusalem, G., Moonen, M., Abovans, V., Bax, J. J., & Asteggiano, R. (2019). Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *European heart journal*, 40(22), 1756-1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- [53] Jaworski, C., Mariani, J. A., Wheeler, G., & Kaye, D. M. (2013). Cardiac complications of thoracic irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(23), 2319-2328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090>
- [54] Vyduborets, S. V., Hartovska, I. R., Borysenko, Ye. O., & Maiko, O. V. Markery endohemnoi intoksykatsii ta infuziino-transfuziina terapiia khvorykh na hostri leukozy v protsehi intensyvnoyi khimioterapii [Markers of endogenous intoxication and infusion-transfusion therapy of patients with hostile leukemia during intensive chemotherapy]. *Semeinaya meditsina*, (6), 111-114. [in Ukrainian].
- [55] Visseren, F., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Böck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., DiAngelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F., Hollander, M., Jankowska, E. A., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 42(34), 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- [56] Chow, E. J., Chen, Y., Kremer, L. C., Breslow, N. E., Hudson, M. M., Armstrong, G. T., Border, W. L., Feijen, E. A., Green, D. M., Meacham, L. R., Meeske, K. A., Mulrooney, D. A., Ness, K. K., Oeffinger, K. C., Sklar, C. A., Stovall, M., van der Pal, H. J., Weathers, R. E., Robison, L. L., & Yasui, Y. (2015). Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology*, 33(5), 394-402. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1373>
- [57] Szmít, S., Jurczak, W., Zaucha, J. M., Drozd-Sokolowska, J., Spychalowicz, W., Joks, M., Długosz-Danecka, M., & Torbicki, A. (2014). Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 8(11), 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.009>
- [58] Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Chen, Y., Kawashima, T., Yasui, Y., Leisenring, W., Stovall, M., Chow, E. J., Sklar, C. A., Mulrooney, D. A., Mertens, A. C., Border, W., Durand, J. B., Robison, L. L., & Meacham, L. R. (2013). Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Journal of clinical oncology*, 31(29), 3673-3680. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205>
- [59] Lancellotti, P., Nkomo, V. T., Badano, L. P., Bergler-Klein, J., Bogaert, J., Davin, L., Cosyns, B., Coucke, P., Dulgheru, R., Edvardsen, T., Gaemperli, O., Galderisi, M., Griffin, B., Heidenreich, P. A., Nieman, K., Plana, J. C., Port, S. C., Scherrer-Crosbie, M., Schwartz, R. G., Sebag, I. A., ... Society of Cardiovascular Computed Tomography (2013). Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal*. *Cardiovascular Imaging*, 14(8), 721-740. <https://doi.org/10.1093/ehjci/etj123>
- [60] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Alfaioli, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [61] Curigliano, G., Lenihan, D., Fradley, M., Ganatra, S., Barac, A., Blaes, A., Herrmann, J., Porter, C., Lyon, A. R., Lancellotti, P., Patel, A., DeCarra, J., Mitchell, J., Harrison, E., Moslehi, J., Witteles, R., Calabro, M. G., Orecchia, R., de Azambuja, E., Zamorano, J. L., ... ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2020). Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of oncology*, 31(2), 171-190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- [62] Celutkienė, J., Pudil, R., López-Fernández, T., Grapsa, J., Nihoyanopoulos, P., Bergler-Klein, J., Cohen-Solal, A., Farmakis, D., Tocchetti, C. G., von Haehling, S., Barberis, V., Flachskampf, F. A., Čeponienė, I., Haegler-Laube, E., Suter, T., Lapinskas, T., Prasad, S., de Boer, R. A., Wechalekar, K., Anker, M. S., ... Lyon, A. R. (2020). Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*, 22(9), 1504-1524. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1957>
- [63] Hoffmann, R., Barletta, G., von Bardeleben, S., Vanoverschelde, J. L., Kasprzak, J., Greis, C., & Becher, H. (2014). Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(3), 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.12.005>
- [64] van Kalsbeek, R. J., Mulder, R. L., Skinner, R., & Kremer, L. (2021). The Concept of Cancer Survivorship and Models for Long-Term Follow-Up. *Frontiers of hormone research*, 54, 1-15. <https://doi.org/10.1159/000514693>
- [65] Thavendiranathan, P., Negishi, T., Coté, M. A., Penicka, M., Massey, R., Cho, G. Y., Hristova, K., Vinereanu, D., Popescu, B. A., Izumo, M., Negishi, K., Marwick, T. H., & SUCCOUR Investigators (2018). Single Versus Standard Multiview Assessment of Global Longitudinal Strain for the Diagnosis of Cardiotoxicity During Cancer Therapy. *JACC. Cardiovascular imaging*, 11(8), 1109-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.003>
- [66] Oikonomou, E. K., Kokkinidis, D. G., Kampaktis, P. N., Amir, E. A., Marwick, T. H., Gupta, D., & Thavendiranathan, P. (2019). Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA cardiology*, 4(10), 1007-1018. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>
- [67] Cheng, S., Larson, M. G., McCabe, E. L., Osypiuk, E., Lehman, B. T., Stanchev, P., Aragam, J., Benjamin, E. J., Solomon, S. D., & Vasan, R. S. (2013). Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(11), 1258-1266.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.002>
- [68] Thavendiranathan, P., Poulin, F., Lim, K. D., Plana, J. C., Woo, A., & Marwick, T. H. (2014). Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt A), 2751-2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
- [69] Tsai, H. R., Gjesdal, O., Wethal, T., Haugaa, K. H., Fossa, A., Fossa, S. D., & Edvardsen, T. (2011). Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *The American journal of cardiology*, 107(3), 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.048>
- [70] Mawad, W., & Friedberg, M. K. (2017). The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children: developing concepts and newer modalities. *Current opinion in cardiology*, 32(1), 93-100. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000346>
- [71] Voigt, J. U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R., Pedri, S., Ito, Y., Abe, Y., Metz, S., Song, J. H., Hamilton, J., Sengupta, P. P., Koliak, T. J., d'Hooge, J., Aurigemma, G. P., Thomas, J. D., & Badano, L. P. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(1), 1-11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>
- [72] Herrmann, J., Lenihan, D., Armenian, S., Barac, A., Blaes, A., Cardinale, D., Carver, J., Dent, S., Ky, B., Lyon, A. R., López-Fernández, T., Fradley, M. G., Ganatra, S., Curigliano, G., Mitchell, J. D., Minotti, G., Lang, N. N., Liu, J. E., Neilan, T. G., Nohria, A., ... Valent, P. (2022). Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European heart journal*, 43(4), 280-299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
- [73] Thavendiranathan, P., Grant, A. D., Negishi, T., Plana, J. C., Popović, Z. B., & Marwick, T. H. (2013). Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
- [74] Houbois, C. P., Nolan, M., Somerset, E., Shalmon, T., Esmaeilzadeh, M., Lamacie, M. M., Amir, E., Brezden-Masley, C., Koch, C. A., Thevakumar, Y., Yan, A. T., Marwick, T. H., Wintersperger, B. J., & Thavendiranathan, P. (2021). Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography. *JACC. Cardiovascular imaging*, 14(5), 962-974. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039>
- [75] Armstrong, G. T., Plana, J. C., Zhang, N., Srivastava, D., Green, D. M., Ness, K. K., Daniel Donovan, F., Metzger, M. L., Arevalo, A., Durand, J. B.,

- Joshi, V., Hudson, M. M., Robison, L. L., & Flamm, S. D. (2012). Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology*, 30(23), 2876-2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3584>
- [76] Phillips, W. J., Johnson, C., Law, A., Turek, M., Small, A. R., Dent, S., Rudy, T. D., Beanlands, R. S., Chow, B., & Small, G. R. (2019). Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *International journal of cardiology*, 289, 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.056>
- [77] Porta-Sánchez, A., Gilbert, C., Spears, D., Amir, E., Chan, J., Nanthakumar, K., & Thavendiranathan, P. (2017). Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*, 6(12), e007724. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724>
- [78] Praga, C., Beretta, G., Vigo, P. L., Lenaz, G. R., Pollini, C., Bonadonna, G., Canetta, R., Castellani, R., Villa, E., Gallagher, C. G., von Melchner, H., Hayat, M., Ribaud, P., De Wasch, G., Mattsson, W., Heinz, R., Waldner, R., Kolaric, K., Buehner, R., Ten Bokkel-Huyninck, W., ... Mayr, A. C. (1979). Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer treatment reports*, 63(5), 827-834.
- [79] Salem, J. E., Nguyen, L. S., Moselehi, J. J., Ederhy, S., Lebrun-Vignes, B., Roden, D. M., Funck-Brentano, C., & Gougis, P. (2021). Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *European heart journal*, 42(38), 3915-3928. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>
- [80] Lentz, R., Feinglass, J., Ma, S., & Akhter, N. (2019). Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibuprofen treatment. *Leukemia & lymphoma*, 60(6), 1447-1453. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129>
- [81] Singla, A., Hogan, W. J., Ansell, S. M., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., Gastineau, D. A., Gertz, M. A., Hayman, S. R., Inwards, D. J., Johnston, P. B., Lacy, M. Q., Litzow, M. R., Micallef, I. N., Porrata, L. F., & Kumar, S. K. (2013). Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 19(8), 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [82] Berezin, A. E. (2015). Biologicheskie markery v diagnostike, prognozirovani i otsenke effektivnosti terapii serdechnoi nedostatocnosti s sokhranennoi i snizhennoi kontraktil'noi funktsiei [Biological markers in the diagnosis, prognosis and evaluation of the effectiveness of therapy for heart failure with preserved and reduced contractile function]. *Sertseva nedostatnist*, (2), 16-27. [in Russian].
- [83] Pudil, R., Mueller, C., Čelutkienė, J., Henriksen, P. A., Lenihan, D., Dent, S., Barac, A., Stanway, S., Moselehi, J., Suter, T. M., Ky, B., Štěrba, M., Cardinale, D., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C. G., Farmakis, D., Bergler-Klein, J., Anker, M. S., Von Haehling, S., Belenkov, Y., ... Lyon, A. R. (2020). Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 22(11), 1966-1983. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2017>
- [84] Michel, L., Mincu, R. I., Mahabadi, A. A., Settlemeyer, S., Al-Rashid, F., Rassaf, T., & Totzeck, M. (2020). Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European journal of heart failure*, 22(2), 350-361. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1631>
- [85] Xue, K., Gu, J. J., Zhang, Q., Liu, X., Wang, J., Li, X. Q., Luo, J., Hernandez-Illizaliturri, F. J., Fernandez, S. F., Czuczman, M. S., Cao, J., Hong, X., & Guo, Y. (2016). Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget*, 7(22), 32519-32531. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8685>
- [86] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J., Kozhuharov, N., Coats, A., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr, & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European journal of heart failure*, 21(6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
- [87] Pavo, N., Raderer, M., Hülsmann, M., Neuhold, S., Adlbrecht, C., Strunk, G., Goliash, G., Gisslinger, H., Steger, G. G., Hejna, M., Köstler, W., Zöchbauer-Müller, S., Marosi, C., Kornek, G., Auerbach, L., Schneider, S., Parschalk, B., Scheithauer, W., Pirker, R., Drach, J., ... Pacher, R. (2015). Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart (British Cardiac Society)*, 101(23), 1874-1880. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848>
- [88] López-Sendón, J., Álvarez-Ortega, C., Zamora Añón, P., Buño Soto, A., Lyon, A. R., Farmakis, D., Cardinale, D., Canales Albendea, M., Felix Battle, J., Rodríguez Rodríguez, I., Rodríguez Fraga, O., Albaladejo, A., Mediavilla, G., González-Juanatey, J. R., Martínez Monzonis, A., Gómez Prieto, P., González-Costello, J., Serrano Antolin, J. M., Cadenas Chamorro, R., & López Fernández, T. (2020). Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European heart journal*, 41(18), 1720-1729. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
- [89] Beer, L. A., Kossenkov, A. V., Liu, Q., Luning Prak, E., Domchek, S., Speicher, D. W., & Ky, B. (2016). Baseline Immunoglobulin E Levels as a Marker of Doxorubicin- and Trastuzumab-Associated Cardiac Dysfunction. *Circulation research*, 119(10), 1135-1144. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309004>
- [90] Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomo, G., Rubino, M., Veglia, F., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2010). Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- [91] Lipshultz, S. E., Miller, T. L., Scully, R. E., Lipsitz, S. R., Rifai, N., Silverman, L. B., Colan, S. D., Neuberg, D. S., Dahlberg, S. E., Henkel, J. M., Asselin, B. L., Athale, U. H., Clavell, L. A., Laverdière, C., Michon, B., Schorin, M. A., & Sallan, S. E. (2012). Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *Journal of clinical oncology*, 30(10), 1042-1049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.3404>
- [92] Loar, R. W., Noel, C. V., Tunuguntla, H., Colquitt, J. L., & Pignatelli, R. H. (2018). State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Congenital heart disease*, 13(1), 5-15. <https://doi.org/10.1111/chd.12564>
- [93] Vianello, E., Dozio, E., Tacchini, L., Frati, L., & Corsi Romanelli, M. M. (2019). ST2/L-33 signaling in cardiac fibrosis. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 116, 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [94] Aula, H., Skyttä, T., Tuohinen, S., Luukkaala, T., Hämäläinen, M., Virtanen, V., Raatikainen, P., Moilanen, E., & Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2020). ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 49, 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.001>
- [95] Frères, P., Bouznad, N., Servais, L., Josse, C., Wenric, S., Poncin, A., Thiry, J., Moonen, M., Oury, C., Lancelotti, P., Bours, V., & Jerusalem, G. (2018). Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC cancer*, 18(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4015-4>
- [96] Huang, G., Zhai, J., Huang, X., & Zheng, D. (2018). Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Medicine*, 97(38), e12447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012447>
- [97] Samura, B., & Panasenko, M. (2022). SST2 AS a predictor of statin treatment efficacy in patients with multiple myeloma. *Georgian medical news*, (326), 18-22.
- [98] Del Pinto, R., & Ferri, C. (2018). Inflammation-Accelerated Senescence and the Cardiovascular System: Mechanisms and Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3701. <https://doi.org/10.3390/ijms19123701>
- [99] FDA. (n.d.). 510(k) Substantial equivalence determination summary (No K093758). http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf
- [100] Syvolop, V. D., & Lashkul, D. A. (2014). Vzaiemozviyazki mizh rivnem markeriv fibrozu ST2, halektynu-3, strukturno-funktsionalnyy parametrymy livoho shlunochka ta funktsiiei nyrok pry khronichnii sertsevi nedostatnosti ishemichnoho henezu [The relationship between the level of markers of fibrosis ST2, galectin-3, structural, functional parameters of the left ventricle and renal function in patients with ischemic chronic heart failure]. *Zaporozhye medical journal*, (5), 13-17. [in Ukrainian].
- [101] Lok, D. J., Lok, S. I., Bruggink-André de la Porte, P. W., Badings, E., Lipiec, E., van Wijngaarden, J., de Boer, R. A., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2013). Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clinical research in cardiology*, 102(2), 103-110. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0500-y>
- [102] Meijers, W. C., Januzzi, J. L., deFilippi, C., Adourian, A. S., Shah, S. J., van Veldhuisen, D. J., & de Boer, R. A. (2014). Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *American heart journal*, 167(6), 853-60.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.011>
- [103] van der Velde, A. R., Gullestad, L., Ueland, T., Aukrust, P., Guo, Y., Adourian, A., Muntendam, P., van Veldhuisen, D. J., & de Boer, R. A. (2013). Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circulation. Heart failure*, 6(2), 219-226. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129>
- [104] Chen, A., Hou, W., Zhang, Y., Chen, Y., & He, B. (2015). Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. *International journal of cardiology*, 182, 168-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.137>
- [105] Weir, R. A., Petrie, C. J., Murphy, C. A., Clements, S., Steedman, T., Miller, A. M., McInnes, I. B., Squire, I. B., Ng, L. L., Dargie, H. J., & McMurray, J. J. (2013). Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circulation. Heart failure*, 6(3), 492-498. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000146>
- [106] Thijssen, V. L., Heusschen, R., Caers, J., & Griffioen, A. W. (2015). Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochimica et biophysica acta*, 1855(2), 235-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.003>
- [107] Felker, G. M., Fiuzat, M., Shaw, L. K., Clare, R., Whellan, D. J., Bettari, L., Shirokar, S. C., Donahue, M., Kitzman, D. W., Zannad, F., Piña, I. L., & O'Connor, C. M. (2012). Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circulation. Heart failure*, 5(1), 72-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637>

Випадок термінального ілеїту, який не став хворобою Крона

Г. М. Дмитрякова^{id} *A,B,C,D, Л. М. Боярська^{id} D,F, О. І. Подліанова^{id} D,F,
Т. О. Левчук-Воронцова^{id} E,F, Л. В. Гребенюк^{id} 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

Нині спостерігають збільшення частоти діагностики запальних захворювань кишківника в дітей, зокрема хвороби Крона. Виявлення типових ендоскопічних ознак – золотий ендоскопічний стандарт діагностики цієї хвороби. Якщо така ендоскопічна картина супроводжується хронічною діареєю, абдомінальним болем, втратою маси тіла, а також лабораторними змінами (підвищення рівня фекального кальпротектину та C-реактивного білка), діагноз хвороби Крона стає очевидним, і діагностичний пошук припиняють. Але є й інші захворювання, зокрема інфекційної природи, що можуть мати подібну клінічну, лабораторну й ендоскопічну симптоматику; їх також треба включати до кола діагностичного пошуку.

Мета роботи – ознайомити лікарів-практиків з особливостями діагностики та спостереження за пацієнтом з ієрсиніозною інфекцією на тлі лактазної недостатності, що клінічно нагадувала хворобу Крона.

Клінічний випадок. Хлопець віком 14 років звернувся зі скаргами на біль у животі, рецидивну діарею, слабкість, відсутність збільшення маси тіла. Мати вважає дитину хворою впродовж 9 місяців, коли з'явився періодичний біль у животі, діарея до 10–12 разів на добу, іноді нудота та блювання. З часом епізоди діареї стали частішими, виявили зв'язок із вживанням молока. Через 4 місяці після початку захворювання в дитини різко знизився апетит, з'явилися слабкість, біль у животі, рецидивна діарея, визначили відсутність приросту маси тіла при збільшенні довжини тіла. Через 8 місяців від часу появи скарг дитина потрапила в стаціонар із клінікою гострого захворювання (лихоманка, біль у животі, блювання, діарея протягом 10 днів). Хлопця оглянули хірург і дитячий гастроентеролог, здійснили додаткові обстеження, зокрема визначення рівня фекального кальпротектину, який був підвищений майже в 5 разів. Під час колоноскопії виявили термінальний ілеїт.

Хлопець отримував неспецифічне лікування (месалазин 3 г/добу тощо), спостерігали швидке покращення стану: зник біль у животі, регресував астеничний синдром, зменшилася діарея. Хоча анамнестичні, клінічні, лабораторні й інструментальні дані дуже характерні для хвороби Крона, виникли сумніви щодо діагнозу, які пов'язані з відсутністю запальних змін у загальному аналізі крові та фактично спонтанною ремісією вираженого загострення, для зменшення якого месалазин зазвичай не ефективний. Треба було виключити інші причини запалення тонкої кишки (кишкові інфекції, туберкульоз). РНГА із псевдотуберкульозним діагностиком дала позитивну відповідь (кишковоїєрсиніозним діагностиком ОЗ).

Висновки. У дітей із припущенням про наявність запальних захворювань кишківника слід виключити кишкові інфекції (зокрема ієрсиніозну) як причину симптомів. Навіть при чіткій картині термінального ілеїту, який характерний для хвороби Крона, результати ендоскопії кишківника можуть бути відносно неспецифічними, тому в діагностичному процесі щодо етіології ілеїту необхідно враховувати також дані анамнезу, відповідність результатів лабораторних обстежень, серологічні маркери деяких інфекційних захворювань.

Ключові слова:
ієрсиніозна інфекція, хвороба Крона, лактазна недостатність.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 625-629

*E-mail:
gala55@ukr.net

A case of terminal ileitis that was not Crohn's disease

H. M. Dmytriakova, L. M. Boiarska, O. I. Podlianova, T. O. Levchuk-Vorontsova, L. V. Hrebenuk

Currently, there is an increase in the incidence of inflammatory bowel disease in children, including Crohn's disease. Detection of typical endoscopic signs is the gold endoscopic standard for this disease diagnosis. When such endoscopic picture is accompanied by chronic diarrhea, abdominal pain, weight loss, and laboratory changes in the form of increased levels of faecal calprotectin and C-reactive protein, the diagnosis of Crohn's disease becomes apparent and the diagnostic search is stopped. But there are other diseases, including of infectious type, that may have similar clinical, laboratory and endoscopic symptoms, which should be included in the scope of diagnostic search.

Aim. To acquaint physicians with the features of diagnosis and monitoring of a patient with Yersinia infection on the background of lactase deficiency, clinically reminiscent of Crohn's disease.

Clinical case. A boy, 14 years old, complained of abdominal pain, recurrent diarrhea, weakness, lack of weight gain. A mother considered the child sick for 9 months, when periodic abdominal pain, diarrhea up to 10–12 times a day, sometimes nausea and vomiting occurred. Over time, episodes of diarrhea became more frequent, mainly after drinking milk. Four months after the disease onset, the child lost appetite, developed weakness, abdominal pain, recurrent diarrhea, no weight gain with increasing body length. Eight months after presenting complaints, the child was admitted to a hospital with acute disease manifestations (fever, abdominal pain, vomiting, diarrhea for 10 days). The boy was examined by a surgeon and a pediatric gastroenterologist. During colonoscopy, terminal ileitis was detected. The boy received non-specific treatment (mesalazine 3 g/day, etc.), there was a rapid improvement: abdominal pain disappeared, asthenic syndrome regressed, diarrhea reduced. Although amnestic, clinical, laboratory and instrumental data were very characteristic of Crohn's disease, the diagnosis was questionable due to the lack of inflammatory changes in the general blood test and the fact that spontaneous remission of such severe exacerbation, for which mesalazine was usually ineffective. It was necessary to exclude other causes of inflammation of the small intestine (intestinal infections, tuberculosis). RNGA with pseudotuberculosis diagnosticum gave a positive result (intestinal yersiniosis diagnosticum O3).

Key words:
yersinia infection, Crohn's disease, lactase, deficiency.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (5), 625-629

Conclusions. In children with suspected inflammatory bowel disease, intestinal infections, namely yersinia infection, should be ruled out as the cause of symptoms. Even with clear manifestations of terminal ileitis, which is characteristic of Crohn's disease, the results of intestinal endoscopy may be relatively nonspecific, so the disease history, a correspondence with laboratory results, serological markers of some infectious diseases should also be taken into account in the diagnostic process for the ileitis etiology.

Нині визначають зростання захворюваності та поширеності запальних захворювань кишківника, зокрема хвороби Крона (ХК), в дітей [10]. Це зумовлює необхідність орієнтування лікарів на діагностику цієї патології.

Типові ендоскопічні ознаки під час ілеоколоноскопії, як-от рельєф слизової оболонки здухвинної кишки у вигляді «бруківки» і подовжні виразки, – золотий ендоскопічний стандарт діагностики ХК. Якщо така ендоскопічна картина супроводжується хронічною діареєю, абдомінальним болем, втратою маси тіла, а також лабораторними змінами, зокрема підвищенням рівнів фекального кальпротектину та С-реактивного білка (СРБ), діагноз хвороби Крона стає очевидним, і діагностичний пошук припиняють.

Але є й інші захворювання, як-от інфекційної природи, що можуть мати подібну клінічну, лабораторну й ендоскопічну симптоматику; їх також слід включати в коло діагностичного пошуку. Одне із таких захворювань – ієрсиніоз. Збудником цього захворювання є *Yersinia enterocolitica* – грамнегативна бактерія в формі палички, яка належить до роду *Yersinia*.

Рід *Yersinia* включає 11 видів, із них 3 є збудниками захворювань людини: *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* [1]. Описано шість різних біотипів (біотип 1А, 1В, 2–5) та численні серотипи *Y. enterocolitica*. Одинадцять із цих серотипів часто асоціюються з інфекціями в людей. У Європі більшість патогенних для людини штамів *Y. enterocolitica* класифікують як біотип 4, серотип О:3 [2].

Частота встановлення діагнозу ієрсиніозу в Європі становить 7,2 на 100 000 населення [3]. Інфекція частіше вражає хлопців віком до 7 років, пік захворюваності припадає на зиму пору року. Населення в країнах із холодним кліматом хворіє частіше, ніж у країнах із теплим кліматом [4].

Інфекція передається здебільшого фекально-оральним шляхом. Збудник потрапляє у шлунок, проходить через стінку кишки і локалізується в лімфоїдній тканині, мезентеріальних лімфатичних вузлах. Інкубаційний період зазвичай становить від 4 до 6 днів (діапазон – 1–14 днів). Перебіг захворювання може бути безсимптомним, легким або тяжким залежно від імунного статусу хазяїна.

Кишковий ієрсиніоз може виявлятися як харчова токсикоінфекція, ентерит, мезентеріальний лімфаденіт, псевдоапендицит і септицемія. Симптоми включають діарею, іноді гемоколіт, біль у животі та лихоманку. Іноді ієрсиніозний ентерит може імітувати хірургічну патологію: апендицит, інвагінацію, токсичний мегаколон, перфорацію шлунково-кишкового тракту та перитоніт [6].

У дітей старшого віку та підлітків інфекція *Y. enterocolitica* характеризується болем у животі, що пов'язаний із термінальним ілеїтом, мезентеріальним аденітом, імітує інші захворювання, як-от апендицит [7] і запальне захворювання кишківника [5].

Інфекція зазвичай зникає протягом кількох тижнів і в разі призначення антибіотиків, і без них. У більшості

випадків тривалість симптомів коливається від 1 до 2 тижнів, у невеликої частини хворих симптоми можуть виявлятися протягом місяців [4]. Ускладнення, як-от реактивний артрит, можуть виникнути через 1–4 тижні після інфекції, особливо в людей, які є носіями алеля МНС HLA-B27. Після перенесеного захворювання носійство і виділення збудника з калом триває в середньому протягом 40 днів (діапазон – 17–116 днів).

Нині немає єдиного підходу щодо діагностики ієрсиніозу, проте культура фекалій залишається золотим стандартом [9].

Серологічні тести, включаючи ІФА та імуноблотинг для виявлення IgG, IgA та IgM, використовують у багатьох країнах. Антитіла проти мікроорганізму виробляються незабаром після зараження, зберігаються протягом тривалого часу. Рівень антитіл починає підвищуватися на першому тижні захворювання, досягає пікового рівня на другому тижні, а потім повертається до норми впродовж 3–6 місяців. Втім, антитіла можуть залишатися протягом кількох років. Доведено, що IgA зберігаються протягом 14–16 місяців після початку інфекції [4].

Диференціальну діагностику в деяких випадках здійснюють із запальними захворюваннями кишківника, як-от хворобою Крона, неспецифічним виразковим колітом. Для діагностики запальних захворювань кишківника використовують дані аналізу крові (гемоглобін, кількість лейкоцитів, кількість тромбоцитів, ШОЕ та СРБ), а також фекальні маркери запалення (кальпротектин або лактоферин). Саме комбінація цих показників обґрунтовує стратегію обстеження та встановлення діагнозу. Рівень фекального кальпротектину відрізняє запальні захворювання кишківника від інших позакишкових запальних станів, а також від незапальних станів кишківника. Однак підвищений рівень фекального кальпротектину не дає змоги розрізнити причини кишкового запалення (наприклад, запальне захворювання кишківника від інфекції), тип запального захворювання кишківника (хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт), локалізацію (тонка або товста кишка). Разом із тим, нормальні значення фекального кальпротектину не притаманні цим запальним захворюванням [8].

Зазвичай ендоскопічне дослідження кишківника при ієрсиніозі не здійснюють, оскільки захворювання найчастіше має риси гострої кишкової інфекції. Але в разі окремих діагностично складних випадків необхідне виконання ендоскопії кишківника, під час якої виявляють ендоскопічну картину термінального ілеїту. Основні ендоскопічні ознаки ієрсиніозної інфекції – круглі чи овальні осередки гіперплазії слизової з виразками або без них у термінальній клубовій кишці [10]. Подібна ендоскопічна картина притаманна і хворобі Крона.

Гістологічні зміни при ієрсиніозній інфекції не є патогномонічними, характеризуються наявністю лише гострого та/або хронічного запалення, атрофією ворсинок і гіперплазією крипти зі змішаним гострим і хронічним запаленням, вогнищевим нейтрофільним криптизмом, а

також гранульомами з епітеліальних клітин з гістіоцитами, Т-лімфоцитами і моноцитами. Наявність макроскопічних уражень разом з мікроскопічними проявами запальної інфільтрації в термінальній клубовій кишці часто «веде» гастроентеролога до діагнозу хвороби Крона. Втім, деякі з цих випадків насправді можуть бути інфекцією, що спричинена *Yersinia*; її можна діагностувати за допомогою серологічних тестів, але їх зазвичай не виконують. Тому доцільно припустити: деякі випадки, що характеризуються як ХК (особливо легкого перебігу), насправді є випадками ієрсиніозу, що зникають спонтанно або після лікування антибіотиками [4].

Отже, клінічні прояви, ендоскопічні й гістологічні дані ієрсиніозного ентериту можуть нагадувати ознаки хвороби Крона, тому інфекцію *Yersinia enterocolitica* слід включати в план диференціальної діагностики пацієнта з припущенням про наявність ХК [5].

Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків з особливостями діагностики та спостереження за пацієнтом з ієрсиніозною інфекцією на тлі лактазної недостатності, що клінічно нагадувала хворобу Крона.

Клінічний випадок

Наводимо опис клінічного спостереження за хворим на ієрсиніоз з ендоскопічною картиною вираженого ілеїту на тлі лактазної недостатності з хронічною діареєю, що зумовило необхідність диференціальної діагностики з хворобою Крона.

Хлопець віком 14 років звернувся до гастроентеролога 29.09.2021 р. зі скаргами на біль у животі, рецидивну діарею, слабкість, відсутність збільшення маси тіла. Мати вважає дитину хворою з січня 2021 року, коли з'явився періодичний біль у животі, іноді нудота та блювання. З часом епізоди діареї стали частішими, спостерігали зв'язок із вживанням молока: через 30 хвилин з'являвся сильний біль у животі, рідкі випорожнення до 10 разів протягом 2–3 годин. Після виключення з раціону молока епізоди діареї стали рідшими, але все ж виникали 1–2 рази на місяць. На початку літа у дитини різко знизився апетит, з'явилися слабкість, біль у животі, рецидивна діарея, визначили відсутність приросту маси тіла при збільшенні довжини тіла.

У вересні 2021 р. захворів гостро, зафіксували лихоманку до 39,0–39,8 °С впродовж 4 днів, сильний біль у животі, блювання, діарею впродовж 10 днів. Біль локалізувався у правій половині живота, що зумовило необхідність консультації хірурга для виключення гострого апендициту. Отримували симптоматичну терапію.

Пацієнта оглянув гастроентеролог, для диференціальної діагностики з запальними захворюваннями кишківника призначили скринінгові обстеження. Загальний аналіз крові – без запальних змін, анемію не виявили: Нb – 183 г/л, Ер. – $6,1 \times 10^{12}$, Л – $7,0 \times 10^9$ /л, п – 3 %, с – 54 %, е – 1, Лімф. – 41, м – 1, Тр. – 294×10^9 /л, ШОЕ – 4 мм/год.

Біохімічний аналіз крові без змін, крім підвищення СРБ – 11,34 мг/л (норма – 2,8 мг/л). Фекальний каль-

протектин підвищений до 234,75 мкг/г (норма – до 50 мкг/г). Клінічні прояви, підвищення СРБ і фекального кальпротектину обґрунтували необхідність інструментального обстеження шлунково-кишкового тракту для виключення запального захворювання кишківника. ФГДС від 22.10.2021 р.: еритематозна гастропатія. Швидкий уреазний хелік-тест негативний. Патогістологічне дослідження біоптата: мінімальна лімфоцитарна інфільтрація, тест на виявлення *H. pylori* негативний. Колоноскопія від 22.10.2021 р.: слизова оболонка прямої кишки осередково гіперемована, множинні дрібні ерозії; слизова оболонка термінального відділу клубової кишки гіперемована, горбиста, ділянки лімфоїдної гіперплазії. Висновок за даними колоноскопії: термінальний ілеїт; проктит (рис. 1). За результатами УЗД органів черевної порожнини патологія не виявлена.

Патогістологічне дослідження біоптатів усіх відділів кишківника: виразна дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки тонкої кишки з тенденцією до формування лімфоїдних фолікулів, із вкороченням ворсин, у стромі яких виявили мікролокуси лімфоцитів із домшкою поодиноких нейтрофілів; у власній пластинці всіх відділів товстої кишки визначили помірну лімфоплазмоцитарну інфільтрацію з формуванням поодиноких лімфоїдних фолікулів. Висновок: хронічний термінальний ілеїт, фаза загострення; хронічний проктит, фаза загострення; виявлені морфологічні зміни не виключають аутоімунний ґенез захворювання.

Колоноскопію здійснили через 1 місяць після початку ймовірного загострення. На тлі призначеного неспецифічного лікування на час обстеження (месалазин 3 г/добу, пробіотики з масляною кислотою та вітамін D, суміш для клінічного харчування) спостерігали швидке покращення стану: зник біль у животі, регресував астеничний синдром, зменшилася діарея. Хоча анамнестичні, клінічні, лабораторні й інструментальні дані дуже характерні для хвороби Крона, виникли сумніви щодо діагнозу, пов'язані з відсутністю запальних змін у загальному аналізі крові та фактично спонтанною ремісією вираженого загострення, для зменшення якого месалазин зазвичай неефективний.

Треба було виключити інші причини запалення тонкої кишки (інфекції, туберкульоз), тому здійснили додаткове обстеження. Посів кала на кишкову групу негативний. За висновком фтизіатра, відомостей про латентну туберкульозну інфекцію та активний туберкульоз немає, квантифероновий тест негативний. Аутоімунні маркери (*Saccharomyces cerevisiae*, антитіла IgA, IgG; ANCA антитіла IgG; нейтрофільна еластаза, антитіла IgG) негативні. Протеїнограма – норма (фракція гама-глобулінів – 7,5 %). Імунограма без відхилень від норми.

РНГА з псевдотуберкульозним діагностиком від 20.11.2021 р. позитивна. РНГА з кишковоієрсиніозним діагностиком О9 позитивна. РНГА з кишковоієрсиніозним діагностиком О3 позитивна в розведенні 1:200.

Визначили діагноз: кишковий ієрсиніоз О3, термінальний ілеїт, проктит; вторинна лактазна недостатність.

Стан дитини прогресивно покращувався. Лікування не отримував, оскільки патологічні симптоми не спостерігали. Під час контрольного обстеження через 1 місяць

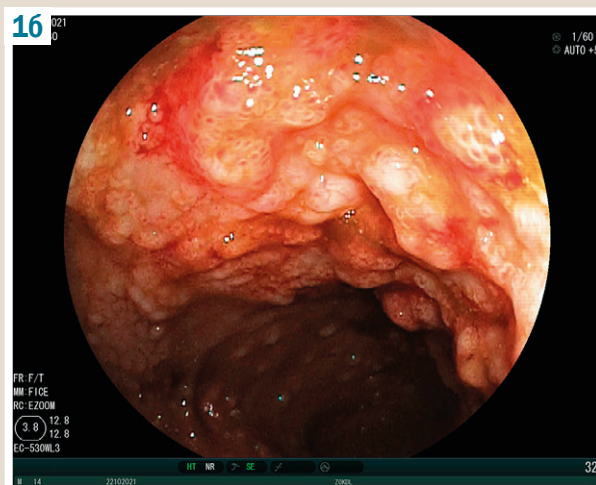
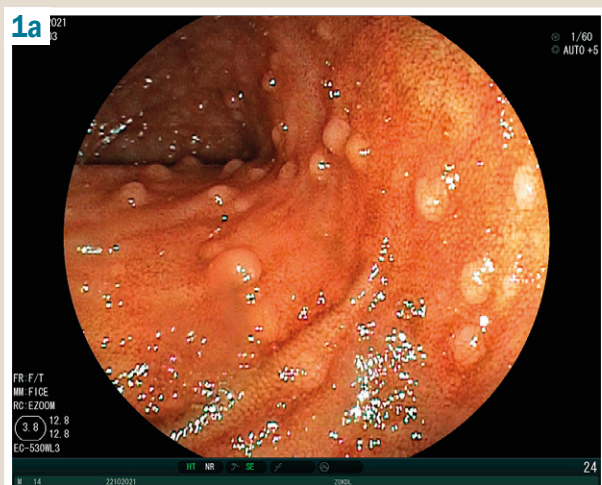


Рис. 1. (а, б). Ілеоскопія. Термінальний ілеїт.

скарг не має. Випорожнення оформлені, 1–2 рази на день, без патологічних домішок. Регресував астеничний синдром, з'явився апетит, зафіксували збільшення маси тіла на 4,5 кг впродовж місяця.

У контрольному загальному аналізі крові від 13.12.2021 р. патологічні зміни не виявлені. Рівень прозапальних показників нормалізувався, фекальний кальпротектин – 23,83 мкг/г, С-реактивний білок – 2 мг/л.

Станом на лютий 2022 р. дитина здорова, скарг не має. Випорожнення – 1 раз на день, сформовані. В пацієнта помітно збільшилася маса тіла, але точні дані мати не знає. Зберігається лактазна недостатність, тому хлопець дотримується безлактозної дієти. Заплановане контрольне обстеження (колоноскопія).

Обговорення

Випадок, що описали, показує складнощі діагностики в дитини ієрсиніозної інфекції, що за клінічними ознаками дуже нагадувала запальне захворювання кишківника – хворобу Крона. Це зумовлено наявністю попередньої гастроентерологічної патології, а саме лактазної недостатності, що імітувало хронічний перебіг запального захворювання кишківника та визначило необхідність диференціальної діагностики з хворобою Крона.

Пацієнт протягом пів року мав хронічний біль у животі, періодичну діарею, втрату ваги. На тлі таких симптомів гострий епізод кишкової інфекції сприймався як загострення хронічного запального захворювання кишківника. Діагноз підтверджувало підвищення фекального кальпротектину, СРБ, а також колоноскопія з біопсією, під час котрих виявили ознаки, характерні для хвороби Крона.

Однак сприятливий перебіг захворювання без специфічного лікування викликав сумніви щодо правильності діагнозу хвороби Крона, змусив продовжити діагностичний пошук. Так виявили інфекційну природу термінального ілеїту – ієрсиніозну інфекцію. Одуження пацієнта протягом наступного спостереження підтвердило діагноз.

Висновки

1. У дітей із припущенням про наявність запальних захворювань кишківника слід виключити кишкові інфекції (зокрема ієрсиніозну) як причину симптомів.

2. Навіть при чіткій картині термінального ілеїту, який характерний для хвороби Крона, результати ендоскопії кишківника можуть бути відносно неспецифічними, тому в діагностичному процесі щодо етіології ілеїту необхідно враховувати також дані анамнезу, відповідність результатів лабораторних обстежень, серологічні маркери деяких інфекційних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 17.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 27.06.2022

Відомості про авторів:

Дмитрякова Г. М., асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4486-3855](https://orcid.org/0000-0003-4486-3855)

Боярська Л. М., канд. мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2297-7635](https://orcid.org/0000-0002-2297-7635)

Подліанова О. І., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3699-1953](https://orcid.org/0000-0003-3699-1953)

Левчук-Воронцова Т. О., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4926-1271](https://orcid.org/0000-0003-4926-1271)

Гребенюк Л. В., д-р філософії, асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Dmytriakova H. M., MD, Assistant of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Boiarska L. M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Podlianova O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Levchuk-Vorontsova T. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hrebeniuk L. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Aziz M, Yelamanchili V. S. Yersinia Enterocolitica. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499837/>
- [2] Rosner B. M., Stark K., Werber D. Epidemiology of reported Yersinia enterocolitica infections in Germany, 2001-2008. *BMC Public Health*. 2010. Vol. 10. P. 337. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-337>
- [3] Cian S., Tabacco O., Costaguta A. Ileititis terminal por Yersinia enterocolitica: diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn en un varón de 12 años [Terminal ileitis due to Yersinia enterocolitica: differential diagnosis with Crohn's disease in a 12-year-old male]. *Archivos argentinos de pediatría*. 2020. Vol. 118, Iss. 2. P. e191-e193. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.e191>
- [4] Yersinia Enterocolitica Ileititis Mimicking Pediatric Crohn's Disease / R. Naddei et al. *Inflammatory bowel diseases*. 2017. Vol. 23, Iss. 4. P. E15-E16. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001052>
- [5] Jung D. S., Lee Y. M. Terminal Ileitis Caused by Yersinia enterocolitica and Presents with Intussusception Mimicking Crohn's Disease. *Soonchunhyang Medical Science*. 2019. Vol. 25, Iss. 2. P. 117-120. <https://doi.org/10.15746/sms.19.022>
- [6] Pseudoappendicitis / M. W. Jones, I. Godana, G. J. Hoilat, J. G. Deppen. *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2022. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499946/>
- [7] ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents / A. Levine et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013. Vol. 58, Iss. 6. P. 795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
- [8] Yersinia – A Rarer Cause of Terminal Ileitis / B. Warner et al. *Archives of Case Reports in Clinical Medicine*. 2016. Vol. 2, Iss. 3. P. 123.
- [9] Endoscopic findings in Yersinia enterocolitica enterocolitis / T. Matsumoto et al. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1990. Vol. 36, Iss. 6. P. 583-587. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(90\)71169-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(90)71169-8)
- [10] Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review / M. E. Kuenzig et al. *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162, Iss. 4. P. 1147-1159.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>

References

- [1] Aziz, M., & Yelamanchili, V. S. (2022, June 4). Yersinia Enterocolitica. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499837/>
- [2] Rosner, B. M., Stark, K., & Werber, D. (2010). Epidemiology of reported Yersinia enterocolitica infections in Germany, 2001-2008. *BMC public health*, 10, 337. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-337>
- [3] Cian, S., Tabacco, O., & Costaguta, A. (2020). Ileititis terminal por Yersinia enterocolitica: diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn en un varón de 12 años [Terminal ileitis due to Yersinia enterocolitica: differential diagnosis with Crohn's disease in a 12-year-old male]. *Archivos argentinos de pediatría*, 118(2), e191-e193. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.e191>
- [4] Naddei, R., Martinelli, M., Strisciuglio, C., D'Armiento, M., Vollaro, A., Staiano, A., & Miele, E. (2017). Yersinia Enterocolitica Ileititis Mimicking Pediatric Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 23(4), E15-E16. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001052>
- [5] Jung, D. S., & Lee, Y. M. (2019). Terminal Ileitis Caused by Yersinia enterocolitica and Presents with Intussusception Mimicking Crohn's Disease. *Soonchunhyang Medical Science*, 25(2), 117-120. <https://doi.org/10.15746/sms.19.022>
- [6] Jones, M. W., Godana, I., Hoilat, G. J., & Deppen, J. G. (2022). Pseudoappendicitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499946/>
- [7] Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., de Ridder, L., Kolho, K. L., Veres, G., Russell, R. K., Paerregaard, A., Buderus, S., Greer, M. L., Dias, J. A., Veereman-Wauters, G., Lionetti, P., Sladek, M., Martin de Carpi, J., Staiano, A., Ruemmele, F. M., Wilson, D. C., ... European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
- [8] Warner, B., Jayasooriya, N., Sanderson, J., Anderson, S., & Irving, P. (2016). Yersinia – A Rarer Cause of Terminal Ileitis. *Archives of Case Reports in Clinical Medicine*, 2(3), 123.

Мієлодиспластичний синдром під час вагітності

В. І. Медведь ^{ID}A,E,F, І. М. Грицай ^{ID}B,D, А. Є. Гусева ^{ID}*C,D

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

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

Ключові слова:
вагітність,
мієлодиспластичний
синдром,
анемія, пологи,
ускладнення.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 630-634

*E-mail:
dr.alionayevgeniivna@
gmail.com

Key words:
pregnancy,
myelodysplastic
syndrome,
anemia, delivery,
complications.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (5), 630-634

Мета роботи – висвітлити таку рідкісну патологію, як мієлодиспластичний синдром у вагітних, надати рекомендації щодо лікування, ведення та пологів у таких пацієнток згідно з відомостями фахової літератури; навести власний досвід успішного ведення вагітності та пологів у двох жінок із цією патологією.

Висновки. Мієлодиспластичний синдром вкрай рідко діагностують у вагітних. Захворювання асоційоване з підвищеним ризиком ускладнень і для матері, і для плода. Питання щодо планування та ведення вагітності в пацієнток із цим захворюванням мають спільно вирішувати фахівці-гематологи й акушери-гінекологи після ретельного комплексного обстеження, що уточнює стан кістковомозкового кровотворення. Ведення вагітності та розродження мають здійснюватися в висококваліфікованій установі з мультидисциплінарним підходом і можливістю моніторингу показників гемограми, динамічного контролю стану плода, адекватного та своєчасного забезпечення компонентами крові.

Myelodysplastic syndrome during pregnancy

V. I. Medved, I. M. Hrytsai, A. Ye. Husieva

The aim. To highlight such a rare pathology as myelodysplastic syndrome in pregnant women, provide recommendations for treatment, management, and delivery in such patients according to modern literature, and share own experience of successful pregnancy and delivery management in two women with this pathology.

Conclusions. Myelodysplastic syndrome is extremely rare in pregnant women, and the disease is associated with an increased risk of complications for both mother and fetus. The issue of planning and management of pregnancy in patients with this disease should be decided jointly by hematologists and obstetrician-gynecologist after a thorough comprehensive examination clarifying the state of bone marrow hematopoiesis. Pregnancy and delivery should be managed in a highly qualified institution with a multi-disciplinary approach and the ability to monitor hemogram, dynamic monitoring of the fetus, adequate and timely supply of blood components.

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – група клональних захворювань, які характеризуються неефективним гемопоезом із дисплазією кровотворення, що зумовлює зниження вмісту клітинних елементів у периферичній крові, підвищуючи ризик інфекційних і геморагічних ускладнень. Основний симптом при цих захворюваннях – анемія, рефрактерна до стандартної терапії препаратами заліза, фолатів і В12 [1]. Діагноз визначають, ґрунтуючись на відомостях про цитопенію в крові та характерних гістологічних, морфологічних і цитогенетичних змінах у кістковому мозку.

На початку минулого століття МДС описаний як «передлейкемічний» стан, а нині підтверджено, що ця патологія з високою імовірністю може трансформуватися в гострий лейкоз, істотно погіршуючи прогноз для життя [1].

Частота МДС у популяції становить 10–12:100 000, за даними останніх досліджень, збільшується в молодих людей [2].

У 80–90 % випадків етіологія МДС не відома, у 10–15 % розвитку захворювання передують цитостатична та/або променева терапія, яку призначали у зв'язку з системним ураженням сполучної тканини чи онкологічного процесу. Серед факторів, вплив яких збільшує ризик розвитку МДС, вирізняють куріння, контакт із бензином, інсектицидами, пестицидами, органічними сполуками.

З 2000 р. під час верифікації діагнозу МДС використовували класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я (перегляд – у 2008 р.). У 2017 році здійснили черговий перегляд, внесли суттєві зміни. У сучасній редакції класифікації виключили ключове поняття «рефрактерна анемія» для всіх варіантів МДС. Для позначення варіантів МДС ключовим нині є поняття «мієлодиспластичний синдром».

Враховуючи нову номенклатуру МДС, у таблиці 1 наведено відповідні варіанти МДС за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2008 р. і 2017 р. [3].

Основні клінічні прояви МДС найчастіше зумовлені кількісними та якісними змінами системи кровотворення. Так, виявляють цитопенічний синдром (анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію), інфекційні ускладнення, В-симптоми (зниження маси тіла, вечірній субфебрилітет, пітливість), спленомегалію, аутоімунні прояви. Методи діагностики захворювання, що найчастіше використовують, мають обмежену доказову базу через відсутність клінічних досліджень. Незважаючи на це, вони є необхідними елементами обстеження пацієнта для встановлення діагнозу та визначення тактики лікування, оскільки ефективніші та доказові методи поки що не розроблені.

Для верифікації діагнозу МДС треба враховувати такі критерії:

1. Стабільна цитопенія в 1 чи більше паростків протягом ≥ 4 місяці: рівень гемоглобіну – <110 г/л, кількість нейтрофілів – $<1,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитів – $<100 \times 10^9$ /л.

2. Відсутність інших гематологічних і негематологічних захворювань, які перебігають із цитопеніями.

При МДС специфічних скарг не існує. Найчастіші причини звернення – анемічні скарги (слабкість, втома, зниження толерантності до фізичних навантажень), рідше – геморагічний синдром та інфекційні ускладнення. Тривалість анамнезу – від 1 місяця до кількох років.

Мієлодиспластичний синдром і вагітність. МДС під час вагітності діагностують вкрай рідко. Його виявлення доволі складне, оскільки у 60 % вагітних виникає анемія [4]. Крім того, важливо виключити інші причини цитопенії та диспластичних ознак у кістковому мозку, як-от апластичну анемію та лейкоз.

На думку Z. Yang et al. [5], факторами ризику ускладнень вагітності та пологів є старший вік матері, маніфестація гематологічного захворювання в період вагітності, кількість лейкоцитів $<4 \times 10^9$ /л (не менше ніж 2 вимірювання), тяжка анемія (<70 г/л, не менше ніж 2 вимірювання), кількість тромбоцитів $<20 \times 10^9$ /л (нині чітко не визначено), наявність у пацієнтки гестаційної гіпертензії.

Вплив МДС на перебіг і результат вагітності залишається контроверсійним. Так, одні автори вважають, що вагітність, ускладнена МДС, завжди має негативний прогноз [6], інші дослідники це заперечують [7,8].

Публікації, що аналізують випадки вагітності у хворих із МДС, нечисленні. Підбиваючи підсумки, зазначимо: у жінок із МДС вагітність і пологи асоційовані з високою частотою ускладнень і для матері, і плода. Зокрема йдеться про такі загрозливі стани вагітності і пологів, як прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передчасні пологи, у тяжких випадках виявляють післяпологову кровотечу. Негативні наслідки для плода – дистрес, а також асфіксія новонародженого [2,9,10].

Найбільше дослідження здійснила група китайських вчених, які описали 25 вагітностей у пацієнток із МДС віком 21–38 років за період із 1998 до 2013 року [5]. Вагітності ускладнилися прееклампсією в 6 жінок, із них 5 випадків тяжкої прееклампсії. Наслідки вагітностей: у 21 жінки відбулися пологи (18 – оперативним шляхом, 3 – через природні пологові шляхи), у 2 пацієнток у терміні 25–26 тижнів зафіксували антенатальну загибель плода; 2 особам виконали штучне переривання вагітності в ранні терміни за медичними показаннями. Одна дитина від матері з МДС і діагностованою прееклампсією, народжена на 31 тижні вагітності, померла після народження, інші 20 дітей відносно здорові. В одній із хворих через 3 місяці після пологів діагностували трансформацію МДС у гострий мієлобластний лейкоз.

На думку китайських дослідників, ефект впливу МДС на перебіг і результат вагітності залежить від вираженості цитопенії. Ускладнення для матері та плода залежать від ступеня гіпоксії органів і плаценти, що спричинена тяжкою анемією [5].

Загалом вагітність не вважають протипоказаною, коли є ефект від терапії. Втім, нині немає єдиної думки щодо лікування МДС взагалі і при вагітності зокрема. У більшості фахових джерел рекомендують переливання

Таблиця 1. Відповідність варіантів МДС за класифікацією ВООЗ 2008 р. варіантам МДС за класифікацією ВООЗ 2017 р.

ВООЗ 2008 р.	ВООЗ 2017 р.
Рефрактерна цитопенія з лінійною дисплазією: рефрактерна анемія (РА), рефрактерна тромбоцитопенія (РТ), рефрактерна нейтропенія (РН)	МДС з лінійною дисплазією
Рефрактерна анемія з кільцевими сидеробластами (КС)	МДС із КС і лінійною дисплазією
Рефрактерна цитопенія з мультілінійною дисплазією	МДС із мультілінійною дисплазією МДС із КС і мультілінійною дисплазією МДС з ізольованою делецією 5q МДС некласифікований
Рефрактерна анемія з надлишком бластів-1	МДС із надлишком бластів-1
Рефрактерна анемія з надлишком бластів-2	МДС із надлишком бластів-2
МДС з ізольованою делецією 5q	МДС з ізольованою делецією 5q МДС некласифікований
МДС некласифікований	МДС некласифікований

компонентів крові, а імуносупресивну терапію, хіміотерапію та лікування гемопоетичними стовбуровими клітинами не призначають протягом гестаційного періоду [11].

Нині не визначено конкретний рівень гемоглобіну, який можна рекомендувати як пороговий і визначальний для трансфузійної підтримки. Рішення слід ухвалювати, зважаючи на симптоми та супутні захворювання, що виявлені в конкретній пацієнтки. Формалізуючи це, Експертна група з діагностики та лікування пацієнтів із МДС рекомендує призначення трансфузій еритроцитовмісних компонентів у разі зниження гемоглобіну менше ніж 80 г/л із клінічними симптомами помірної анемії [12]. За результатами дослідження, що здійснене в Китаї у 2014 році, рівень гемоглобіну 70 г/л є показанням для здійснення гемотрансфузії [5].

Рівень тромбоцитів, при якому в пацієнтів із МДС виникають геморагічні ускладнення, також чітко не визначено, а дані про показання до трансфузії тромбоцитів при цьому синдромі вкрай обмежені. Профілактична трансфузія тромбоцитів рекомендована пацієнтам із рівнем тромбоцитів нижче ніж 10×10^9 /л або при рівні менше ніж 20×10^9 /л і за наявності будь-якого фактора ризику виникнення кровотечі [13]. Втім, досі у доступній фаховій літературі немає даних щодо рекомендованого рівня тромбоцитів у вагітних, коли слід призначити трансфузію при МДС. Вважають, що кількість тромбоцитів у цих жінок має становити $20\text{--}30 \times 10^9$ /л перед вагінальними пологами та $\geq 50 \times 10^9$ /л, якщо планується кесарів розтин. Отже, пороговим рівнем тромбоцитів для вагітних із МДС, імовірно, можна вважати 20×10^9 /л [5,14].

Крім періодичних переливань компонентів крові, еритропоез-стимулювальні препарати (епоетин альфа, епоетин бета, дарбепоетин альфа) є ефективними для лікування МДС. Вони не проникають через матково-плацентарний бар'єр, не чинять прямого впливу на плід [15,16]. Еритропоетин можна застосовувати для підвищення показників гемоглобіну, а також зменшення залежності від трансфузій донорських еритроцитів [17–19].

Клінічне спостереження

Клінічний випадок 1. Пацієнтка віком 27 років, вагітність друга. Перша вагітність – 3 роки тому, закінчилася медикаментозним абортom. Під час постановки на облік

у терміні 12 тижнів у загальному аналізі крові (ЗАК) виявили зниження рівнів тромбоцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, еритроцитів. Після обстеження гематолога, стерильної пункції пацієнтку направили в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», де виконали трепан-біопсію, встановили діагноз – МДС із мультифокальною дисплазією, тяжка форма.

Вагітність мала перебіг із погіршенням загального стану. Жінка перебувала на стаціонарному лікуванні в термінах 18–19, 20–24 тижні. ЗАК: гемоглобін – 53–70 г/л, еритроцити – $1,46\text{--}2,10 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $2,0\text{--}3,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $9,0\text{--}50,1 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 10–47 мм/год. Отримувала метилпреднізолон, а також терапію супроводу глюкокортикоїд (блокатор протонної помпи, препарати кальцію, полівітаміни), дицинон та аскорутин. За вагітність тричі перелито тромбоконцентрат, чотири рази – відмиті еритроцити.

Вагітність вели вичікувально, переривання не пропонували, оскільки пацієнтка вкрай зацікавлена в дитині, а ризик дострокового розродження за наявними показниками периферичної крові перевищував ризик продовження вагітності. Рекомендовано уникати контакту з інфекційними хворими, перебування в приміщенні з кондиціонером, вживання продуктів, які не можна очистити або обробити термічно, продовжувати терапію.

Під час госпіталізації на пологи у терміні 38 тижнів пацієнтка скаржилася на загальну слабкість, прискорене серцебиття. Отримувала призначене у відділенні лікування метилпреднізолоном 22 мг та ельтромбогагом 50 мг/добу, а також терапію супроводу, дицинон та аскорутин. У ЗАК: гемоглобін – 85 г/л, тромбоцити – $93 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $6,5 \times 10^9/\text{л}$, еритроцити – $2,7 \times 10^{12}/\text{л}$. Показань до замісної терапії відмитими еритроцитами та тромбоконцентратом не було.

Враховуючи тяжкість основного захворювання, термін вагітності, дані ультразвукового дослідження плода та задовільні гематологічні показники, ухвалили рішення про програмовані пологи за участю мультидисциплінарної бригади лікарів. У терміні 39 тижнів виконали амніотомію, введено 40 мг солу-медролу внутрішньовенно, а також кожні 4 години пологів внутрішньовенно вводили дицинон у дозі 4 мл. В активній фазі I періоду пологів здійснили епідуральну аналгезію. Народилася жива, здорова дівчинка вагою 3300 г, довжина тіла – 52 см, 7–8 балів за шкалою Апгар. III період пологів вели активно. Загальна крововтрата становила 300 мл.

Після пологів відновили терапію метилпреднізолоном та ельтромбогагом у попередніх дозах. Лактацію вирішено виключити, застосували каберголін. Після пологів ЗАК: еритроцити – $3,24 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 93 г/л, тромбоцити – $215 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $7,2 \times 10^9/\text{л}$.

Жінка разом із дитиною виписана на 6 добу в задовільному стані.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка віком 29 років надійшла в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» з діагнозом: вагітність III, 31–32 тижні; мієлодиспластичний синдром, рефрактерна анемія, лейкопенія; хронічний гастрит, ремісія; варикозна хвороба вен нижніх кінцівок без хронічної венозної недостатності; вроджена аномалія сечостатевої системи – подвоєння

чашково-мискової системи правої нирки; холестатичний гепатоз вагітних.

В анамнезі дві вагітності, що завершилися терміновими пологоми. Під час попередніх вагітностей пацієнтка ще не мала МДС, гематологічні показники відповідали нормі. Діагноз МДС встановлено через рік після останніх пологів. Перебувала на обліку в місцевого гематолога, лікування отримувала за місцем проживання, отримувала гемотрансфузії.

На обліку в зв'язку з вагітністю перебуває з 10 тижнів, у цьому терміні була загроза раннього викидня. У 16 тижнів отримала ін'єкцію філгастиму. Пацієнтці призначено також метилпреднізолон у дозі 24 мг на добу, терапію супроводу, урсодезоксихолеву кислоту в дозі 1000 мг на добу.

У 31–32 тижні виявили зниження всіх основних гематологічних показників: гемоглобін – 54 г/л, еритроцити – $1,32 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $2,56 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $121 \times 10^{12}/\text{л}$. Призначили трансфузію відмитих еритроцитів. Стан та аналізи крові поліпшилися: гемоглобін – 94 г/л, еритроцити – $2,3 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $3,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $189 \times 10^{12}/\text{л}$. Дозу метилпреднізолону зменшили спочатку до 20 мг/добу, потім – до 16 мг/добу.

У зв'язку з дистресом плода в терміні 37–38 тижнів здійснили кесарів розтин. Народився живий, здоровий хлопчик вагою 2620 г, довжина тіла – 50 см, 7–7 балів за шкалою Апгар.

Після пологів жінка продовжувала приймати метилпреднізолон 16 мг. Лактація збережена, хлопчик перебував на грудному вигодовуванні. Після пологів у загальному аналізі крові: еритроцити – $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 91 г/л, тромбоцити – $205 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $5,2 \times 10^9/\text{л}$.

Жінка виписана на 5 добу разом із дитиною в задовільному стані.

Висновки

1. Питання щодо планування та ведення вагітності в пацієнток із МДС мають спільно вирішувати фахівці-гематологи й акушери-гінекологи після ретельного комплексного обстеження, що уточнює стан кістково-мозкового кровотворення.

2. За наявності гіпоплазії кісткового мозку та цитопенії є ризик посилення цих змін під час вагітності, тому доцільно планувати вагітність у період ремісії захворювання.

3. Під час вагітності можливе здійснення симптоматичної, але не патогенетичної терапії МДС. Ведення вагітності та розродження необхідно здійснювати в висококваліфікованій установі, де є можливість постійного моніторингу показників гемограми, динамічного контролю стану плода, адекватного та своєчасного забезпечення компонентами крові. Можливість народження дітей – дуже важливий аспект високої якості життя хворих на МДС.

Перспективи подальших досліджень. Накопичення досвіду дасть змогу розробити оптимальні підходи до тактики ведення вагітності для забезпечення сприятливого результату для матері та новонародженого.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.05.2022
Після доопрацювання / Revised: 03.06.2022
Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2022

Відомості про авторів:

Медведь В. І., д-р мед. наук, професор, зав. відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, член-кореспондент НАМН України.

ORCID ID: [0000-0002-4283-1211](https://orcid.org/0000-0002-4283-1211)

Грицай І. М., канд. мед. наук, науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6214-9685](https://orcid.org/0000-0001-6214-9685)

Гусєва А. С., молодший науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3785-8425](https://orcid.org/0000-0003-3785-8425)

Information about the authors:

Medved V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Pathology of Pregnancy, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Corresponding member of the NAMS of Ukraine.

Hrytsai I. M., MD, PhD, Researcher of the Department of Internal Pathology of Pregnancy, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Husieva A. Ye., MD, Junior Researcher of the Department of Internal Pathology of Pregnancy, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Список літератури

- [1] Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *The New England Journal of medicine*. 2020. Vol. 383. Issue 14. P. 1358-1374. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1904794>
- [2] New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge / J. Schanz et al. *Journal of clinical oncology*. 2012. Vol. 30. Issue 8. P. 820-829. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6394>
- [3] WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / eds.: S. H. Swerdlow et al. 4th ed. Lyon: International Agency for Research in Cancer, 2017.
- [4] Prevalencia de anemia del embarazo y análisis de sus factores condicionantes [Prevalence of anaemia in pregnancy and analysis of the underlying factors] / G. H. Marin et al. *Atencion primaria*. 2002. Vol. 29. Issue 3. P. 158-163. [in Spanish]. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(02\)70528-3](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(02)70528-3)
- [5] Pregnancy and myelodysplastic syndrome: an analysis of the clinical characteristics, maternal and fetal outcomes / Z. Yang, L. Mei-Ying, W. Shan-Mi, Z. Xiao-Hui. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2015. Vol. 28. Issue 18. P. 2155-2159. <https://doi.org/10.3109/10.3109/14767058.2014.980229>
- [6] Peng C., Cui T., Yao Q. Labor induction in pregnancy complicated by myelodysplastic syndrome: A case report. *Clinical case reports*. 2021. Vol. 9. Issue 4. P. 2032-2035. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3935>
- [7] Fadilah S. A., Roswati M. N. Refractory anaemia with excess of blasts in transformation (RAEB-T) during pregnancy with haematological remission following delivery. *British journal of haematology*. 1999. Vol. 104. Issue 4. P. 935-936. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.1331h.x>
- [8] Myelodysplastic syndrome and successful pregnancy / E. M. Essien, U. Sharma, K. Upadhaya, R. Malik. *International journal of hematology*. 1998. Vol. 68. Issue 4. P. 449-452. [https://doi.org/10.1016/s0925-5710\(98\)00085-1](https://doi.org/10.1016/s0925-5710(98)00085-1)
- [9] Standard therapy for patients with myelodysplastic syndromes / A. Al-Ameri, M. Cherry, G. Garcia-Manero, A. Quintás-Cardama. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2011. Vol. 11. Issue 4. P. 303-313. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.06.008>
- [10] Myelodysplastic syndromes v 1.2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2012. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
- [11] Pregnancy in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) / P. Volpicelli et al. *Leukemia research*. 2008. Vol. 32. Issue 10. P. 1605-1607. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.02.006>

- [12] Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis / M. Hoeks et al. *British journal of haematology*. 2017. Vol. 178. Issue 1. P. 137-151. <https://doi.org/10.1111/bjh.14641>
- [13] Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / P. L. Greenberg et al. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017. Vol. 15. Issue 1. P. 60-87. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0007>
- [14] Steensma D. P., Tefferi A. Myelodysplastic syndrome and pregnancy: the Mayo Clinic experience. *Leukemia & lymphoma*. 2001. Vol. 42. Issue 6. P. 1229-1234. <https://doi.org/10.3109/10428190109097747>
- [15] Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *British journal of haematology*. 1995. Vol. 89. Issue 1. P. 67-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb08909.x>
- [16] Sackmann Massa F., Pavlovsky S. Myelodysplastic syndrome and pregnancy: case report. *Leukemia research*. 2009. Vol. 33. Issue 3. P. e23-e25. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.06.035>
- [17] Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review / S. Park et al. *British journal of haematology*. 2019. Vol. 184. Issue 2. P. 134-160. <https://doi.org/10.1111/bjh.15707>
- [18] A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes / U. Platzbecker et al. *Leukemia*. 2017. Vol. 31. Issue 9. P. 1944-1950. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.192>
- [19] The Clinical Efficacy of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Retrospective Multi-center Real-Life Study / M. A. Ak et al. *Indian journal of hematology & blood transfusion*. 2022. Vol. 38. Issue 2. P. 299-308. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01458-1>

References

- [1] Cazzola M. (2020). Myelodysplastic Syndromes. *The New England Journal of medicine*, 383(14), 1358-1374. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1904794>
- [2] Schanz, J., Tüchler, H., Solé, F., Mallo, M., Luño, E., Cervera, J., Granada, I., Hildebrandt, B., Slovak, M. L., Ohyashiki, K., Steidl, C., Fonatsch, C., Pfeilstöcker, M., Nösslinger, T., Valent, P., Giagounidis, A., Aul, C., Lübbert, M., Stauder, R., Krieger, O., ... Haase, D. (2012). New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *Journal of clinical oncology*, 30(8), 820-829. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6394>
- [3] Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., & Thiele, J. (Eds.). (2017). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th ed). Lyon, France, International Agency for Research in Cancer.
- [4] Marín, G. H., Fazio, P., Rubbo, S., Baistrocchi, A., Sager, G., & Glemur, A. (2002). Prevalencia de anemia del embarazo y análisis de sus factores condicionantes [Prevalence of anaemia in pregnancy and analysis of the underlying factors]. *Atencion primaria*, 29(3), 158-163. [in Spanish]. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(02\)70528-3](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(02)70528-3)
- [5] Yang, Z., Mei-Ying, L., Shan-Mi, W., & Xiao-Hui, Z. (2015). Pregnancy and myelodysplastic syndrome: an analysis of the clinical characteristics, maternal and fetal outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 28(18), 2155-2159. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.980229>
- [6] Peng, C., Cui, T., & Yao, Q. (2021). Labor induction in pregnancy complicated by myelodysplastic syndrome: A case report. *Clinical case reports*, 9(4), 2032-2035. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3935>
- [7] Fadilah, S. A., & Roswati, M. N. (1999). Refractory anaemia with excess of blasts in transformation (RAEB-T) during pregnancy with haematological remission following delivery. *British journal of haematology*, 104(4), 935-936. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.1331h.x>
- [8] Essien, E. M., Sharma, U., Upadhaya, K., & Malik, R. (1998). Myelodysplastic syndrome and successful pregnancy. *International journal of hematology*, 68(4), 449-452. [https://doi.org/10.1016/s0925-5710\(98\)00085-1](https://doi.org/10.1016/s0925-5710(98)00085-1)
- [9] Al-Ameri, A., Cherry, M., Garcia-Manero, G., & Quintás-Cardama, A. (2011). Standard therapy for patients with myelodysplastic syndromes. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 11(4), 303-313. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.06.008>
- [10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2012). *Myelodysplastic syndromes v 1.2012*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
- [11] Volpicelli, P., Latagliata, R., Breccia, M., Carosino, I., Stefanizzi, C., Napoleone, L., Vozella, F., Levi, A., Natalino, F., & Alimena, G. (2008). Pregnancy in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia research*, 32(10), 1605-1607. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.02.006>

- [12] Hoeks, M., Kranenburg, F. J., Middelburg, R. A., van Kraaij, M., & Zwaginga, J. J. (2017). Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis. *British journal of haematology*, 178(1), 137-151. <https://doi.org/10.1111/bjh.14641>
- [13] Greenberg, P. L., Stone, R. M., Al-Kali, A., Barta, S. K., Bejar, R., Bennett, J. M., Carraway, H., De Castro, C. M., Deeg, H. J., DeZern, A. E., Fathi, A. T., Frankfurt, O., Gaensler, K., Garcia-Manero, G., Griffiths, E. A., Head, D., Horsfall, R., Johnson, R. A., Juckett, M., Klimek, V. M., ... Smith, C. (2017). Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 15(1), 60-87. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0007>
- [14] Steensma, D. P., & Tefferi, A. (2001). Myelodysplastic syndrome and pregnancy: the Mayo Clinic experience. *Leukemia & lymphoma*, 42(6), 1229-1234. <https://doi.org/10.3109/10428190109097747>
- [15] Hellström-Lindberg E. (1995). Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *British journal of haematology*, 89(1), 67-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb08909.x>
- [16] Sackmann Massa, F., & Pavlovsky, S. (2009). Myelodysplastic syndrome and pregnancy: case report. *Leukemia research*, 33(3), e23-e25. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.06.035>
- [17] Park, S., Greenberg, P., Yucel, A., Farmer, C., O'Neill, F., De Oliveira Brandao, C., & Fenaux, P. (2019). Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *British journal of haematology*, 184(2), 134-160. <https://doi.org/10.1111/bjh.15707>
- [18] Platzbecker, U., Symeonidis, A., Oliva, E. N., Goede, J. S., Delforge, M., Mayer, J., Slama, B., Badre, S., Gasal, E., Mehta, B., & Franklin, J. (2017). A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 31(9), 1944-1950. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.192>
- [19] Ak, M. A., Sahip, B., Geduk, A., Ucar, M. A., Kale, H., Hacibekiroglu, T., Polat, M. G., Kalpakci, Y., Bolaman, A. Z., Guvenc, B., & Ertop, S. (2022). The Clinical Efficacy of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Retrospective Multi-center Real-Life Study. *Indian journal of hematology & blood transfusion*, 38(2), 299-308. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01458-1>

Циркулююча мікроРНК-126 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу, її зв'язок із глюкометаболічними порушеннями

С. А. Серік  *A,C,D,E,F, Н. Р. Мавричева  A,B,C,D, Т. М. Бондар  B,C

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків

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

Мета роботи – вивчити рівні циркулюючої мікроРНК-126-3р та її взаємозв'язки з глюкометаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 68 хворих на стабільну ІХС та ЦД 2 типу, 25 пацієнтів з ІХС без ЦД, а також 18 здорових осіб (контрольна група). МікроРНК-126-3р визначали в плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Як ендogenousний контроль використовували малу ядерну РНК U6.

Результати. Рівні мікроРНК-126-3р у пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу (50,32 [19,54; 93,82] в. о.) та без нього (109,46 [49,52; 211,11] в. о.) були вищими, ніж у контрольній групі (17,95 [13,74; 35,01] в. о., $p = 0,018$, $p < 0,001$). Але у хворих на ІХС і ЦД 2 типу мікроРНК-126-3р достовірно зменшувалась щодо показника пацієнтів без ЦД ($p < 0,001$).

У хворих на ІХС і ЦД 2 типу виявили вірогідний зворотний зв'язок мікроРНК1263р із рівнем глюкози крові ($R = -0,259$, $p = 0,037$), а також негативні кореляції з глікозильованим гемоглобіном та індексом інсулінорезистентності HOMA-IR, що досягали пограничної статистичної значущості ($R = -0,246$, $p = 0,056$; $R = -0,229$, $p = 0,082$). У пацієнтів із ЦД 2 типу нижчий рівень мікроРНК-126-3р (1 тертиль) асоціювався зі значущим збільшенням рівня глюкози та HOMA-IR порівняно з 3 тертиллю ($p = 0,011$, $p = 0,041$).

За результатами ROC-аналізу, зниження мікроРНК-126-3р вірогідно відрізняло наявність ЦД 2 типу у хворих на ІХС: AUC становила 0,734 (95 % ДІ: 0,631–0,822, $p < 0,001$).

Висновки. У пацієнтів зі стабільною ІХС і ЦД 2 типу та без нього рівні циркулюючої мікроРНК-126-3р підвищувалися порівняно з контролем, можливо, внаслідок компенсаторних механізмів. Але в пацієнтів із ЦД 2 типу експресія мікроРНК-126-3р вірогідно менша, ніж у хворих без ЦД. Нижчі рівні мікроРНК-126-3р у хворих на ІХС і ЦД 2 типу асоціювались зі зростанням глікемії та інсулінорезистентності. МікроРНК-126-3р може бути потенційним біомаркером для прогнозування і ранньої діагностики ЦД 2 типу у хворих на ІХС.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, мікроРНК, глюкоза крові, інсулінорезистентність.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 501-508

*E-mail: serik123@ukr.net

Circulating microRNA-126 in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus and its relationship with glucometabolic disorders

S. A. Serik, N. R. Mavrycheva, T. M. Bondar

The aim of the study was to investigate circulating microRNA-126-3p levels and its relationships with glucometabolic indices in patients with ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. The study included 68 patients with stable coronary artery disease (CAD) and T2DM, 25 CAD patients without diabetes and 18 healthy individuals as a control. MiRNA126-3p was determined in blood plasma by real time polymerase chain reaction. Small nuclear RNA U6 was used as an endogenous control.

Results. Circulating miRNA-126-3p levels in CAD patients both with T2DM (50.32 [19.54; 93.82]) and without diabetes (109.46 [49.52; 211.11]) were higher than in the controls (17.95 [13.74; 35.01]) ($P = 0.018$ and $P < 0.001$). But in patients with T2DM, miRNA126-3p level was decreased in comparison with patients without diabetes ($P < 0.001$).

In patients with T2DM, miRNA-126-3p displayed a significant negative correlation with blood glucose level ($R = -0.259$, $P = 0.037$) and was correlated negatively with glycosylated hemoglobin ($R = -0.246$, $P = 0.056$) and insulin resistance index HOMA-IR ($R = -0.229$, $P = 0.082$) reaching boundary level of statistical significance. In diabetic patients, lower miRNA-126-3p level (the 1st tertile) was associated with a significant increase in blood glucose level and HOMA-IR in comparison with the 3rd tertile ($P = 0.011$ and $P = 0.041$).

According to the ROC-analysis, the decrease in miRNA-126-3p levels was significantly associated with the presence of T2DM in patients with CAD: AUC was 0.734 (95 % CI: 0.631–0.822, $P < 0.001$).

Conclusions. Circulating miRNA-126-3p levels in CAD patients both with and without T2DM were increased compared to the controls, possibly due to compensatory mechanisms. However, in patients with T2DM, miRNA-126-3p expression was significantly lower than in patients without T2DM.

The lowest miRNA-126-3p level in CAD patients with T2DM was associated with the significant elevation of blood glucose level and the increase in insulin resistance. MiRNA-126-3p may serve as potential biomarker for predicting and early diagnosis of T2DM in patients with CAD.

Key words:

coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, microRNA, blood glucose, insulin resistance.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 501-508

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смерті в усьому світі, нині вони щороку забирають більше життів, ніж сумарно рак і хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів [1]. «Найбільший убивця» – ішемічна хвороба серця (ІХС), що спричиняє 16 % від загальної кількості смертей у світі [2].

Згідно з реєстрами EUROASPIRE V, CLARIFY, майже 30 % хворих на ІХС мають уже діагностований цукровий діабет (ЦД) [3,4], ще у 9 % пацієнтів ЦД 2 типу виявляють уперше [3]. ЦД істотно погіршує прогноз хворих на ІХС, підвищуючи ризик смерті та серцево-судинних подій на 30–40 % [4,5]. Глобальний тягар атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і діабету, що невинно збільшується, спричиняє необхідність детально вивчити молекулярні механізми виникнення та прискореного прогресування діабет-асоційованих судинних уражень, а також визначити нові терапевтичні цілі для ефективного запобігання або пом'якшення клінічних наслідків атеросклерозу, індукованого ЦД.

Дослідження останніх років показали важливу роль малих некодуючих РНК, а особливо мікроРНК, у контролі метаболізму глюкози та патогенезі діабет-асоційованого атеросклерозу [6,7]. МікроРНК – ключовий клас внутрішньоклітинних посттранскрипційних модуляторів, що продукуються майже всіма клітинами організму. МікроРНК можуть стабільно перебувати в позаклітинному просторі, сироватці та інших рідинах організму, що робить їх перспективними біомаркерами при різних захворюваннях [8]. Важливо, що позаклітинні циркулюючі мікроРНК залишаються біологічно активними і, транспортуючись у рідинах організму, можуть опосередковувати паракринну й ендокринну комунікацію між різними тканинами, а отже модулювати експресію генів і функцію віддалених клітин-реципієнтів [8,9]. Нові дані свідчать, що змінені рівні позаклітинних мікроРНК в рідинах організму (як частина реакції клітини на атерогенні фактори) асоціюються з розвитком атеросклерозу [9].

Кілька мікроРНК, що пов'язані з патофізіологією ЦД 2 типу, також асоціюються з патогенезом атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. Одна з них – мікроРНК-126, що секретується передусім у судинному ендотелії [6,8]. За результатами експериментальних досліджень, мікроРНК-126 властиві антиатеросклеротичні, протизапальні та проангіогенні ефекти [6,8,10]. Показано, що мікроРНК-126 пригнічує запалення та продукцію активних радикалів кисню в ендотеліальних клітинах в умовах гіперглікемії [11]. Ці дані вказують на патогенетичний зв'язок між дисрегуляцією експресії мікроРНК-126 і діабет-асоційованим судинним запаленням. МікроРНК-126 безпосередньо контролює гени сигнальних шляхів інсуліну та може спричиняти інсулінорезистентність і порушення толерантності до глюкози [12,13]. Втім, гіперглікемія може мати й зворотний вплив на мікроРНК-126, пригнічуючи її експресію [11,14].

Метааналізи клінічних досліджень циркулюючих мікроРНК при ЦД однозначно свідчать про зменшення експресії мікроРНК-126 у хворих на ЦД 2 типу [15]. Разом із тим, систематичний огляд мікроРНК при ІХС вказує на суперечливість даних про дисрегуляцію мікроРНК126 у пацієнтів і з гострим коронарним синдромом, і зі стабільною ІХС, адже в одних дослідженнях виявили її підвищені рівні, а в інших – знижені [16].

Мета роботи

Вивчити рівні циркулюючої мікроРНК-126-3р та її взаємозв'язки з глюкометаболічними показниками у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили, дотримуючись основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі залучені в дослідження особи підписали інформовану згоду на участь.

Обстежили 68 хворих на стабільну ІХС та ЦД 2 типу, 25 пацієнтів зі стабільною ІХС без діабету, а також 18 практично здорових осіб (контрольна група). Діагноз ІХС верифікували за наявністю в анамнезі інфаркту міокарда або коронарного атеросклерозу (за даними інвазивної коронароангіографії або комп'ютерної ангіографічної томографії). Також усі хворі виконали тест із дозованим фізичним навантаженням (третіміль-тест). Діагноз ЦД 2 типу верифікували за критеріями ВООЗ (1999, 2019 р.) та згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті типу 2» (зі змінами, що внесені згідно з наказом МОЗ України № 310 від 08.05.2014 р.). Ступінь компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Критерії виключення – гострий інфаркт міокарда (ІМ) чи нестабільна стенокардія у термін менше ніж 30 днів до залучення в дослідження, зниження фракції викиду лівого шлуночка ≤ 40 %; гемодинамічно значущі вади серця; ревматизм та інші системні захворювання сполучної тканини; тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 30 мл/хв/1,73 м²); печінкова недостатність; обструктивні захворювання легень; онкологічні захворювання та інші патології з поганим прогнозом; цукровий діабет 1 типу або інсулінозалежний; рівень тригліцеридів крові $\geq 4,5$ ммоль/л; рівень глікозильованого гемоглобіну ≥ 11 %.

Не менше ніж 3 місяці всі хворі на ІХС отримували стандартну терапію: ацетилсаліцилову кислоту (75–100 мг) або комбінацію ацетилсаліцилової кислоти з клопидогрелем (75 мг), статини (аторвастатин – 20–40 мг або розувастатин – 10–20 мг), бета-адреноблокатор (біспролол – 2,5–10,0 мг), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II. Пацієнти з ЦД 2 типу отримували метформін (500–2000 мг) або його комбінацію з препаратами сульфонілсечовини (гліметірид – 1–4 мг або гліклазид – 30–60 мг).

Лабораторні дослідження здійснили в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень і клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». МікроРНК-126-3р визначали в плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

Кров для дослідження мікроРНК у пацієнтів брали вранці натще з літкової вени з мінімальним перетягуванням джгутом у вакутайнери VACUTEST з антикоагулянтом К3ЕДТА. Плазму крові зберігали до аналізу при -20°C не більше ніж 1 місяць.

Виділення та очищення мікроРНК здійснили методом сорбції з плазми крові, використавши набір реактивів «NucleoSpin miRNA plasma» (Macherey-Nagel, Німеччина). Для визначення концентрації мікроРНК на флуорометрі Qubit 3.0 Quantification (Life Technologies Pte Ltd, Сінгапур) використали набір реактивів «Qubit microRNA Assay Kit» (Thermo Fisher Scientific, США) за інструкцією виробника. Зворотну транскрипцію мікроРНК126-3р здійснили, застосувавши набір реактивів «TaqMan Micro RNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems, США) і RM праймерів зі складу «TaqMan MicroRNA Assays» (assay ID 002228, Applied Biosystems, США), за допомогою апарату для детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі «Система детекції «CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte. Ltd., Сінгапур) відповідно до інструкції. Як ендogenous контроль для зворотної транскрипції та ампліфікації використали малу ядерну РНК U6 (U6 snRNA assay ID 001973, Applied Biosystems, США). Контроль та аналіз експресії мікроРНК здійснили, використавши набір реактивів «TaqMan microRNA Assay» (Thermo Fisher Scientific, США) і «TaqMan® Universal PCR Master Mix» (Thermo Fisher Scientific, США). Відносний рівень мікроРНК-126-3р розраховували у відносних одиницях (в. о.) за допомогою програмного забезпечення CFX Manager Software (BioRad Laboratories Pte Ltd, Сінгапур) за стандартною методикою $\Delta\Delta\text{Ct}$.

Глюкозу крові натще визначали глюкозооксидазним методом, застосовуючи біохімічний аналізатор Humalyzer 2000 (Німеччина). Рівень HbA1c (%) у крові визначали фотометричним іонообмінним методом з використанням тест-систем фірми Human GmbH (Німеччина). Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) розраховували за стандартною формулою: $\text{НОМА-IR} = (\text{інсулін натще (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}) / 22,5$. Для визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в крові застосовували ферментативний метод і набори реактивів Corma (Польща). Вміст ХС ЛПНЩ визначали за формулою Фрідвальда: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 5)$. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле: $\text{ІМТ} = \text{вага (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$.

Статистично дані опрацювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та програми Statistica 6.0 (StatSoftInc, США, free version). Для перевірки відповідності розподілу кількісних показників нормальному закону використали критерій Шапіро–Вілка. Дані наведено як середнє значення (M) \pm середньоквадратичне відхилення (σ) для нормального розподілу, як медіана (Me) з кватильним розмахом (25 і 75 кватили – Q_1 – Q_3) для розподілів, що відрізнялися від нормального. Для парного порівняння двох груп застосували t-критерій Стьюдента (в разі нормального розподілу) і U-тест Ман-

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика груп ($M \pm \sigma$, Me [Q25; Q75])

Показник, одиниці вимірювання	Контроль (n = 18)	ІХС (n = 25)	ІХС і ЦД 2 типу (n = 68)	p*
Вік, роки	36,67 \pm 9,85	58,84 \pm 9,08	62,07 \pm 8,82	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Стать (чоловіки, n (%))	11 (61,11)	18 (72,00)	49 (72,06)	
Куріння, n (%)	5 (27,78)	11 (44,00)	25 (36,76)	
ІМТ, кг/м ²	23,49 \pm 3,52	27,87 \pm 3,30	33,89 \pm 5,04	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Артеріальна гіпертензія, n (%)	0 (0)	24 (96,00)	68 (100,00)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	0 (0)	14 (56,00)	40 (58,82)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ПКВ, n (%)	0 (0)	10 (40,00)	24 (35,29)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ШКФ (СКД-ЕР1), мл/хв/1,73 м ²	89,06 \pm 19,27	72,73 \pm 17,48	70,57 \pm 17,01	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} < 0,001$
ЗХС, ммоль/л	4,50 [3,82; 4,81]	4,17 [3,38; 5,81]	3,77 [3,13; 4,75]	$p_{1-3} = 0,049$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29 [1,03; 1,39]	1,07 [0,98; 1,30]	0,99 [0,83; 1,18]	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,027$
ТГ, ммоль/л	1,02 [0,80; 1,31]	1,44 [1,15; 1,76]	1,85 [1,42; 2,61]	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,029$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,67 [2,52; 3,33]	2,40 [1,66; 3,95]	1,89 [1,36; 3,00]	$p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,039$

*: статистично значущі відмінності.

на–Вітні з корекцією безперервності. Для множинного міжгрупового порівняння застосовували тест Краскела–Воліса. Кореляційний аналіз здійснили, визначивши коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона та рангової кореляції Спірмена. Метод χ^2 з поправкою Йетса використали для визначення статистичних відмінностей у категоріальних групах. Здійснили ROC-аналіз. Критичний рівень достовірності нульової статистичної гіпотези (про відсутність відмінностей і впливів) визначили на рівні $< 0,05$.

Результати

Групи пацієнтів не відрізнялися за статтю та фактом куріння на час дослідження або в минулому (табл. 1). Хворі на ІХС і ЦД 2 типу та пацієнти з ІХС без ЦД не відрізнялися за віком, але були старші за осіб із групи контролю. ІМТ у пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу більший, ніж у хворих без ЦД. У контрольній групі ІМТ нижчий, ніж в обох групах хворих. Не виявили відмінностей груп пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу та без нього за наявністю гіпертонічної хвороби, перенесеними інфарктом міокарда та перкутанним коронарним втручанням (ПКВ), ШКФ. За даними ліпідного профілю, в пацієнтів із ЦД 2 типу рівні ТГ вищі, а ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ нижчі, ніж у хворих на ІХС без ЦД. Щодо контрольної групи в пацієнтів без ЦД і з ЦД 2 типу визначили підвищення рівня ТГ, а у хворих на ЦД 2 типу визначили нижчі показники ЗХС, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ.

Встановили значущо вищі рівні циркулюючої мікроРНК-126-3р у пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу та без нього порівняно з контрольною групою (табл. 2). Разом із цим у хворих на ІХС і ЦД 2 типу експресія мікроРНК126-3р високо вірогідно знижувалася щодо показника пацієнтів без ЦД. Виявлені розбіжності між групами підтверджено під час множинного міжгрупового порівняння з використанням тесту Краскела–Воліса: $H(2) = 17,635$, $p = 0,001$.

Таблиця 2. Рівні циркулюючої мікроРНК-126-3р і глюкометаболічні показники у пацієнтів із ІХС і ЦД 2 типу та без нього (Ме [Q25; Q75])

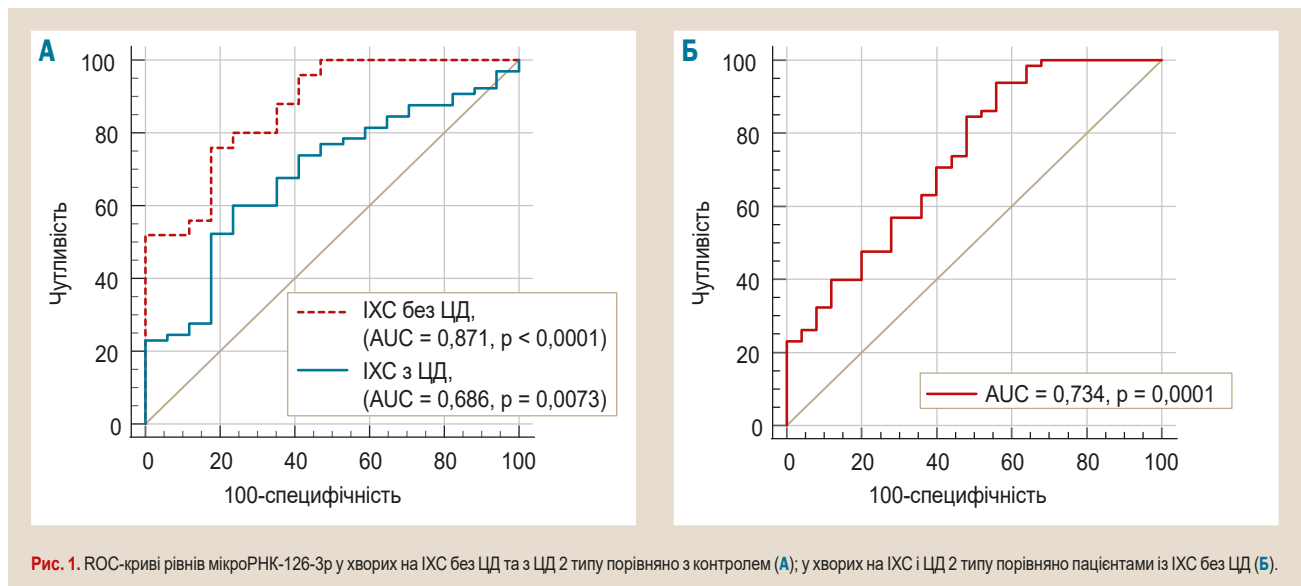
Показник, одиниці вимірювання	Контроль (n = 18)	ІХС (n = 25)	ІХС і ЦД 2 типу (n = 68)	p*
МікроРНК-126-3р, в. о.	17,95 [13,74; 35,01]	109,46 [49,52; 211,11]	50,32 [19,54; 93,82]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,018$ $p_{2-3} < 0,001$
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,99 [4,79; 5,57]	5,85 [5,19; 6,30]	7,90 [6,59; 10,74]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
НbA1c, %	5,00 [4,70; 5,40]	5,70 [5,46; 6,00]	7,12 [6,02; 7,88]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Інсулін, мкОД/мл	13,31 [11,16; 14,54]	18,64 [15,70; 21,96]	19,34 [13,45; 26,41]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,005$
НОМА-IR	2,86 [2,37; 3,68]	4,71 [3,99; 6,30]	7,04 [4,62; 10,53]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,026$

*: статистично значущі відмінності.

Таблиця 3. Глюкометаболічні показники у хворих на ІХС і ЦД 2 типу в тертилях за рівнями мікроРНК-126-3р (Ме [Q25; Q75])

Тертилі за мікроРНК-126-3р	Глюкоза крові, ммоль/л	НbA1c, %	Інсулін, мкОД/мл	НОМА-IR
Перша, n = 22	9,57 [7,40; 12,93]	7,20 [6,60; 8,20]	20,72 [14,32; 27,71]	8,66 [4,67; 16,97]
Друга, n = 23	8,75 [6,59; 10,86]	7,30 [6,60; 8,08]	19,55 [13,65; 29,59]	7,71 [4,73; 11,50]
Третя, n = 23	7,01 [6,24; 8,44]	6,40 [5,60; 7,50]	17,08 [10,08; 22,18]	5,32 [4,31; 8,59]
Значущість відмінностей при парному порів'янні	$p_{1-2} = 0,283$ $p_{1-3} = 0,011^*$ $p_{2-3} = 0,134$	$p_{1-2} = 0,916$ $p_{1-3} = 0,079$ $p_{2-3} = 0,061$	$p_{1-2} = 0,728$ $p_{1-3} = 0,166$ $p_{2-3} = 0,242$	$p_{1-2} = 0,627$ $p_{1-3} = 0,041^*$ $p_{2-3} = 0,086$
Тест Краскела-Воліса	$p = 0,037^*$	$p = 0,108$	$p = 0,306$	$p = 0,081$

*: статистично значущі відмінності.

**Рис. 1.** ROC-криві рівнів мікроРНК-126-3р у хворих на ІХС без ЦД та з ЦД 2 типу порівняно з контролем (А); у хворих на ІХС і ЦД 2 типу порівняно пацієнтами із ІХС без ЦД (Б).

Рівні глюкози натще, НbA1c та індекс НОМА-IR у пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з показниками хворих без ЦД вищі, а рівень інсуліну не відрізнявся (табл. 2). Відповідно до рівнів НbA1c у 32 (47,06 %) хворих ЦД 2 типу був у фазі компенсації (НbA1c становив $\leq 7,0$ %), у 15 (22,06 %) – у фазі субкомпенсації (НbA1c – 7,1–7,5 %), у 21 (30,88 %) осіб – у фазі декомпенсації (НbA1c – $> 7,5$ %). В обох групах хворих на ІХС усі показники вуглеводного обміну перевищували значення контрольної групи.

Кореляційний аналіз показав у хворих на ІХС і ЦД 2 типу достовірний зворотний зв'язок мікроРНК-126-3р і рівня глюкози крові натще (коефіцієнт рангової кореля-

ції Спірмена – $R = -0,259$, $p = 0,037$), а також негативні кореляції з глікозильованим гемоглобіном і НОМА-IR, що досягали лише пограничної статистичної значущості ($R = -0,246$, $p = 0,056$; $R = -0,229$, $p = 0,082$ відповідно). В контрольній групі та у хворих на ІХС без ЦД не визначили статистично підтверджені кореляційні зв'язки рівнів мікроРНК-126-3р і глюкометаболічних показників.

Для детальнішого оцінювання взаємозв'язків рівнів мікроРНК-126-3р із показниками метаболізму глюкози хворих на ІХС і ЦД 2 типу поділили на тертилі залежно від рівнів мікроРНК-126. Тертилі становили: перша – $\leq 13,26$ в. о. (n = 22); друга – від 13,27 до 30,20 в. о. (n = 23); третя – $> 30,20$ в. о. (n = 23). У першій тертилі

(найнижчі рівні мікроРНК-126-3р) виявили достовірне підвищення рівнів глюкози та індексу НОМА-ІР порівняно з третьою тертиллю ($p = 0,011$ і $p = 0,041$ відповідно) (табл. 3). Підвищення рівнів HbA1c у першій і другій тертилях щодо третьої ($p = 0,079$ і $p = 0,061$ відповідно) – у межах пограничної статистичної значущості ($p = 0,086$). Ці розбіжності також виявилися значущими для глюкози крові за результатами тесту Краскела–Воліса: $H(2) = 6,604$, $p = 0,037$, а для індексу НОМА-ІР відмінності міжтертильного порівняння – у пограничній зоні достовірності: $H(2) = 5,0171$, $p = 0,081$.

Для оцінювання специфічності та діагностичної значущості змін рівнів мікроРНК126-3р у хворих на ІХС без ЦД і з ним здійснили ROC-аналіз. Виявили значущу здатність мікроРНК-126-3р відрізнити хворих на ІХС і без ЦД, і з ЦД 2 типу від здорових осіб контрольної групи. Для пацієнтів без ЦД площа під кривою (AUC) становила 0,871 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,731–0,954, $p < 0,0001$) (рис. 1А). Для пацієнтів із ЦД 2 типу AUC була меншою, дорівнювала 0,686 (95 % ДІ: 0,574–0,784, $p = 0,0073$) (рис. 1А). Різниця за AUC для хворих на ІХС без ЦД і з ЦД 2 типу вірогідна, становила 0,185 (95 % ДІ: 0,0121–0,357, $p = 0,0360$). Підкреслимо, що значуще зменшення мікроРНК-126-3р також високо достовірно визначало наявність ЦД 2 типу у хворих на ІХС: AUC для хворих на ІХС і ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами без ЦД становила 0,734 (95 % ДІ: 0,631–0,822, $p = 0,0001$); це відповідає критеріям високої якості моделі (рис. 1Б).

Обговорення

Дослідження, що здійснили, показало істотне підвищення рівнів циркулюючої мікроРНК-126-3р у хворих на ІХС, що може мати певний діагностичний потенціал у скринінгу й ідентифікації ІХС. Поєднання ІХС і ЦД 2 типу призводило до часткового, але значущого зменшення експресії цієї мікроРНК, але її рівні залишались вірогідно вищими, ніж у контрольній групі. Відносно зниження мікроРНК-126-3р у хворих на ІХС та супутній ЦД 2 типу асоціювалося зі значним збільшенням глікемії натще і зростанням індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР. За результатами ROC-аналізу, циркулююча мікроРНК-126-3р диференціювала хворих на ІХС із діабетом і пацієнтів з ІХС без діабету з високою діагностичною точністю.

Відомості про підвищення рівнів циркулюючої мікроРНК-126 у хворих на стабільну ІХС, що одержали в цьому дослідженні, збігаються з результатами інших авторів [17–19]. Так, у пацієнтів зі стабільною ІХС рівні мікроРНК-126 зростали при тяжких атеросклеротичних ураженнях коронарних артерій за даними ангіографії, а підвищена експресія мікроРНК-126 асоціювалася з більш вразливим фенотипом бляшок у коронарних артеріях (з ліпідно-некротичним ядром), що виявлені під час внутрішньосудинного ультразвукового дослідження [18,19].

Опубліковані експериментальні дані підтверджують атеропротективні властивості мікроРНК-126, яка на тваринній моделі пригнічувала прогресування коронарного атеросклерозу, знижуючи експресію прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α , інтерлейкіну (ІЛ)-1 β), ядерного фактора-кВ (NF-кВ) і молекули адгезії

судинних клітин-1 (VCAM-1), а також істотно підвищуючи експресію протизапального ІЛ-10 [8,10,20]. Зважаючи на це, припускають, що підвищені при стабільній ІХС рівні мікроРНК-126 можуть бути проявом компенсаторної відповіді на запалення в умовах гіперліпемії та бути частиною механізму негативного зворотного зв'язку, коли експресія мікроРНК-126 збільшується за наявності вразливих атероматозних бляшок, аби запобігти їхній дестабілізації надалі [18,19].

Зазначимо, що загалом результати досліджень циркулюючої мікроРНК-126 при стабільній ІХС суперечливі. Поряд із наведеними даними щодо підвищення її рівня в циркуляції, є повідомлення і про зниження цього показника [21,22]. У деяких роботах не виявили значущі зміни експресії мікроРНК-126, але встановили прямий зв'язок між мікроРНК-126 і малими щільними ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС і без неї [23,24].

Не можна виключати, що неоднозначність даних щодо рівнів циркулюючої мікроРНК-126 при ІХС може бути наслідком коливань її експресії під впливом різних факторів ризику (як-от названих малих щільних ЛПНЩ) залежно від стадії атеросклеротичного процесу або швидкості прогресування судинних уражень. Так, повідомляють: у хворих на ІХС із швидким (за результатами 12-місячного спостереження) ангіографічно підтвердженим прогресуванням стенозу коронарних артерій вихідні рівні циркулюючої мікроРНК-126 значущо нижчі порівняно з пацієнтами без швидкого ангіографічного прогресування стенозу [25].

МікроРНК-126 містить два зрілих ланцюги – мікроРНК-126-3р і мікроРНК-126-5р, що утворюються з 3' і 5' кінців вихідної пре-мікроРНК та різняться за особливостями експресії, регуляторними ефектами [10]. Але у багатьох оригінальних дослідженнях, оглядах не наведено, який ланцюг мікроРНК-126 визначали – 3р або 5р. Це може бути однією з причин неоднорідності оприлюднених даних щодо дисрегуляції цієї мікроРНК у разі судинних захворювань. Отже, суперечливість результатів досліджень вказує на необхідність продовження вивчення циркулюючої мікроРНК-126-3р при ІХС як біомаркера та потенційно атеропротективного модулятора.

Один із факторів ризику, що спричиняє зниження експресії мікроРНК-126, – ЦД. У кількох метааналізах показано зменшення рівнів мікроРНК-126 при ЦД 2 типу у всіх залучених контрольованих дослідженнях, а також наголошено на важливості цієї особливої мікроРНК як потенційного біомаркера для прогнозування ЦД [15,26]. Істотне зниження рівнів мікроРНК-126-3р у хворих на ІХС при приєднанні ЦД 2 типу, що виявили під час нашого дослідження, збігається із цими даними. Зменшення експресії атеропротективної мікроРНК-126 у пацієнтів із ЦД може свідчити про ослаблення, виснаження названих потенційних компенсаторних механізмів її зростання у хворих на ІХС без ЦД, а також зумовлювати прискорене прогресування атеросклеротичних уражень при ЦД.

Мішенями мікроРНК-126 є кілька генів сигнальних шляхів інсуліну (субстрати інсулінового рецептора 1 і 2 (Insulin receptor substrate, IRS) фосфатиділінозитол 3-кіназа (Phosphatidylinositol 3-kinase), АКТ (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B)). У до-

слідженні на культурах клітин встановили: специфічно спрямована внутрішньоклітинна індукція мікроРНК-126 зменшує синтез відповідних білків у гепатоцитах, призводить до інсулінорезистентності та порушення метаболізму глюкози [12,27]. На тваринній моделі ожиріння показано, що підвищена експресія мікроРНК-126 у жировій тканині спричиняла посилення інсулінорезистентності й порушення толерантності до глюкози на рівні всього тіла тварин [13]. В одному клінічному дослідженні виявили позитивний кореляційний зв'язок між циркулюючою мікроРНК-126 та індексом НОМА-IR при ЦД [28]. У нашому дослідженні в пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу встановили зворотні зв'язки між параметрами метаболізму глюкози і мікроРНК-126: зниження рівнів циркулюючої мікроРНК-126-3р асоціювалося зі збільшенням глікемії та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR. Подібні асоціації встановили в кількох дослідженнях, що здійснені за участі хворих на ЦД без серцево-судинних захворювань [10,26,29].

На підставі доведених протизапальних властивостей мікроРНК-126 передбачають, що негативний зв'язок між мікроРНК-126 та індексом НОМА-IR зумовлений тим, що мікроРНК-126 може зменшувати інсулінорезистентність через регуляцію передавання сигналів NF- κ B і секреції запальних цитокінів, включаючи ФНП- α та ІЛ-6, і саме через запальні шляхи мікроРНК-126 відіграє вирішальну роль у патофізіології ЦД 2 типу [29]. Зворотний зв'язок між мікроРНК-126 і глікемією може бути наслідком прямого пригнічувального впливу гіперглікемії на експресію мікроРНК-126. Так, у дослідженнях на культурах клітин високий вміст глюкози в середовищі призводив до істотного зниження рівнів мікроРНК-126 [11,14]. Враховуючи підтверджені антиатерогенні, васкулопротективні властивості мікроРНК-126, зниження її експресії через гіперглікемію може мати ключове значення в патогенезі судинних ускладнень діабету.

Побудовані ROC-криві показали, що мікроРНК-126-3р має суттєву предикативну здатність відокремлювати хворих на ІХС від здорових осіб контролю. Проте супутній ЦД 2 типу істотно зменшував цінність мікроРНК-126-3р як біомаркера розвитку ІХС. Площа під кривою при поєднанні ІХС і ЦД 2 типу значущо менша, ніж при ІХС без ЦД, але все ж зберігала відповідність статистичним критеріям діагностичної ефективності. МікроРНК-126-3р мала високу діагностичну цінність у диференціюванні хворих на ІХС і ЦД 2 типу і пацієнтів без ЦД. Результат ROC-аналізу свідчить, що мікроРНК-126-3р може бути корисним біомаркером для скринінгу і ранньої діагностики ЦД 2 типу у хворих на ІХС. Звісно, цей висновок потребує підтвердження у проспективних порівняльних дослідженнях на більших когортах пацієнтів із різних популяцій.

Отже, у нашому дослідженні встановили підвищення рівнів мікроРНК-126-3р у пацієнтів з ІХС щодо показників групи здорових осіб незалежно від наявності супутнього ЦД 2 типу. Це можна вважати захисним компенсаторним механізмом, що спрямований на зменшення активності атерогенних процесів. У пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу визначили достовірне часткове зниження експресії мікроРНК-126-3р, асоційоване з гіперглікемією та інсулінорезистентністю. Отже, наші дані свідчать про прямий пригнічувальний вплив ЦД 2 типу на секрецію

мікроРНК-126 при ІХС; це може бути одним із вагомих чинників агресивного перебігу коронарного атеросклерозу, що швидко прогресує, при ЦД 2 типу.

Безперечно, потрібні наступні дослідження для чіткого визначення функціональної ролі циркулюючої мікроРНК-126-3р при ЦД 2 типу і його серцево-судинних ускладненнях. Залишаються також остаточно невизначеними механізми дисрегуляції експресії циркулюючої мікроРНК-126-3р при ЦД і серцево-судинних захворюваннях. Встановлене відносно специфічне зниження рівнів мікроРНК-126-3р маркує наявність ЦД 2 типу у хворих на стабільну ІХС і свідчить про користь використання цієї мікроРНК як біомаркера для раннього виявлення глюкометаболічних порушень при ІХС. Необідні масштабніші когортні дослідження для ширшого оцінювання можливостей мікроРНК-126 у скринінгу, прогнозуванні ризиків і діагностиці ЦД при ІХС.

Висновки

1. У пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу та без нього рівні циркулюючої мікроРНК-126-3р значущо підвищувалися порівняно з контролем, імовірно, внаслідок компенсаторних механізмів. Але в пацієнтів із ЦД 2 типу експресія мікроРНК-126-3р вірогідно нижча, ніж у хворих без ЦД.

2. На відміну від хворих на ІХС без ЦД, у пацієнтів з ЦД 2 типу визначили зворотні взаємозв'язки між циркулюючою мікроРНК-126-3р і глюкометаболічними параметрами: нижчі рівні мікроРНК-126-3р асоціювалися зі зростанням глікемії та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR.

3. ROC-крива для мікроРНК-126-3р чітко відокремлювала пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу від хворих без ЦД. Це свідчить про перспективність використання цієї мікроРНК для моніторингу глюкометаболічних порушень у комплексній стратегії скринінгу і стратифікації ризику ЦД 2 типу у хворих на ІХС.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати й аналіз попередніх досліджень обґрунтовують доцільність наступного вивчення циркулюючої мікроРНК-126-3р при ІХС і ЦД 2 типу як потенційного васкулопротективного модулятора та високоінформативного біомаркера. Важливим є визначення точних механізмів і факторів дисрегуляції мікроРНК-126-3р, з'ясування патофізіологічного й фізіологічного значення посилення або пригнічення її експресії, дослідження ефектів медикаментозної терапії, оцінювання можливої ролі мікроРНК-126-3р як терапевтичної мішені в разі поєднання ІХС і ЦД 2 типу. Ефективність циркулюючої мікроРНК-126-3р у прогнозуванні ризику та діагностиці ЦД 2 типу при ІХС потребує валідації порівняно з іншими відомими біомаркерами.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»: «Вивчити епігенетичні чинники метаболічного запалення при поєднанні шемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу», № держреєстрації 0120U000068.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.05.2022
Після доопрацювання / Revised: 08.06.2022
Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2022

Відомості про авторів:

Серік С. А., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0001-6257-3566](https://orcid.org/0000-0001-6257-3566)

Мавричева Н. Р., молодший науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0001-7967-4179](https://orcid.org/0000-0001-7967-4179)

Бондар Т. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії імунно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: [0000-0002-2501-317X](https://orcid.org/0000-0002-2501-317X)

Information about authors:

Serik S. A., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Ischemic Heart Disease, Metabolic and Cardiopulmonary Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Mavrycheva N. R., MD, Junior Researcher of the Department of Ischemic Heart Disease, Metabolic and Cardiopulmonary Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bondar T. M., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular-Genetic Research, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Список літератури

- Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association / C. W. Tsao et al. *Circulation*. 2022. Vol. 145. Issue 8. P. e153-e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
- World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet] // World Health Organization. 9 December 2020. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V / G. Ferrannini et al. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. Issue 4. P. 726-733. <https://doi.org/10.2337/dc19-2165>
- Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities / K. H. Mak et al. *European journal of preventive cardiology*. 2022. Vol. 28. Issue 16. P. 1795-1806. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
- Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry / M. A. Cavender et al. *Circulation*. 2015. Vol. 132. Issue 10. P. 923-931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
- Noncoding RNAs as therapeutic targets in atherosclerosis with diabetes mellitus / N. Tang et al. *Cardiovascular therapeutics*. 2018. Vol. 36. Issue 4. P. e12436. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12436>
- Targeting the microRNAs in exosome: A potential therapeutic strategy for alleviation of diabetes-related cardiovascular complication / S. Zhao et al. *Pharmacological research*. 2021. Vol. 173. Article ID 105868. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105868>
- Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease / M. A. Mori et al. *Cell metabolism*. 2019. Vol. 30. Issue 4. P. 656-673. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.011>
- Chang Y. J., Wang K. C. Therapeutic perspectives of extracellular vesicles and extracellular microRNAs in atherosclerosis. *Current topics in membranes*. 2021. Vol. 87. P. 255-277. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2021.08.005>
- An integrated hypothesis for miR-126 in vascular disease / B. Yu, Y. Jiang, X. Wang, S. Wang. *Medical research archives*. 2020. Vol. 8. Issue 5. P. 2133. <https://doi.org/10.18103/mra.v8i5.2133>

- MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1 / S. T. Tang et al. *Vascular pharmacology*. 2017. Vol. 88. P. 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.12.002>
- MicroRNAs as Regulators of Insulin Signaling: Research Updates and Potential Therapeutic Perspectives in Type 2 Diabetes / L. Nigi et al. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19. Issue 12. P. 3705. <https://doi.org/10.3390/ijms19123705>
- Maternal obesity during pregnancy leads to adipose tissue ER stress in mice via miR-126-mediated reduction in Lunapark / J. de Almeida-Faria et al. *Diabetologia*. 2021. Vol. 64. Issue 4. P. 890-902. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05357-4>
- miR-126 Mimic Counteracts the Increased Secretion of VEGF-A Induced by High Glucose in ARPE-19 Cells / R. Sanguinetti et al. *Journal of diabetes research*. 2021. Vol. 2021. Article ID 6649222. <https://doi.org/10.1155/2021/6649222>
- Circulatory miR-126 expression as an epigenetic marker in diabetes mellitus; a systematic review & meta-analysis / S. V. Athira, A. Bhaskar, P. Misra, M. K. Sabin. *Gene Reports*. 2022. Vol. 26. ArticleID 101502. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101502>
- Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / A. Kaur et al. *Cardiovascular research*. 2020. Vol. 116. Issue 6. P. 1113-1124. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz302>
- Independent and combined effects of environmental factors and miR-126, miR-143, and miR-145 on the risk of coronary heart disease / D. C. Lin et al. *Journal of geriatric cardiology*. 2017. Vol. 11. P. 688-695. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.11.004>
- Plasma circulating microRNAs in patients with stable coronary artery disease – Impact of different cardiovascular risk profiles and glomerular filtration rates / K. Trusinskis et al. *Journal of clinical and translational research*. 2021. Vol. 7. Issue 2. P. 270-276. <https://doi.org/10.18053/jctres.07.202102.014>
- Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics / E. Knoka et al. *Journal of clinical and translational research*. 2020. Vol. 5. Issue 2. P. 60-67. <https://doi.org/10.18053/jctres.05.201902.002>
- MiR-126 on mice with coronary artery disease by targeting S1PR2 / J. L. Fan, L. Zhang, X. H. Bo. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020. Vol. 24. Issue 2. P. 893-904. https://doi.org/10.26355/eurrev_202001_20074
- Overexpression of miR-126 Protects Hypoxic-Reoxygenation-Exposed HUVEC Cellular Injury through Regulating LRP6 Expression / M. S. A. Sheikh et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. Article ID 3647744. <https://doi.org/10.1155/2022/3647744>
- Circulating microRNA-126 as an Independent Risk Predictor of Coronary Artery Disease: A Case-Control Study / W. Ali et al. *The electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2021. Vol. 32. Issue 3. P. 347-362.
- Circulating microRNA-126 & 122 in patients with coronary artery disease: Correlation with small dense LDL / S. Mishra S et al. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2021. Vol. 153. Article ID 106536. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2021.106536>
- Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes / A. V. Zhelankin et al. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. Issue 7. P. 962. <https://doi.org/10.3390/biom11070962>
- Potential of circulating pro-angiogenic microRNA expressions as biomarkers for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risks in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention / R. Dai et al. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020. Vol. 34. Issue 1. P. e23013. <https://doi.org/10.1002/jcla.23013>
- MicroRNA Signatures as Future Biomarkers for Diagnosis of Diabetes States / S. Vasu et al. *Cells*. 2019. Vol. 8. Issue 12. P. 1533. <https://doi.org/10.3390/cells8121533>
- The Destiny of Glucose from a MicroRNA Perspective / P. Mirra et al. *Frontiers in endocrinology*. 2018. Vol. 9. Article ID 46. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00046>
- Determination of 14 circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without diabetes mellitus type 2 / X. Wang et al. *PLoS one*. 2014. Vol. 9. Issue 1. P. e86792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086792>
- Circulating microRNA-122, microRNA-126-3p and microRNA-146a are associated with inflammation in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A case control study / F. Zeinali et al. *PLoS one*. 2021. Vol. 16. Issue 6. P. e0251697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251697>

References

- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarazooq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Carson, A. P., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Ferguson, J. F., Generoso, G., Ho, J. E., Kalani, R., Khan, S. S.,

- Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... Martin, S. S. (2022). Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 145(8), e153-e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
- [2] *The top 10 causes of death*. (2020, December 9). Retrieved May 23, 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [3] Ferrannini, G., De Bacquer, D., De Backer, G., Kotseva, K., Mellbin, L., Wood, D., Rydén, L., & EUROASPIRE V collaborators (2020). Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes care*, 43(4), 726-733. <https://doi.org/10.2337/dc19-2165>
- [4] Mak, K. H., Vidal-Petiot, E., Young, R., Sorbets, E., Greenlaw, N., Ford, I., Tenders, M., Ferrari, R., Tardif, J. C., Udell, J. A., Escobedo, J., Fox, K. M., Steg, P. G., & CLARIFY Investigators (2022). Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *European journal of preventive cardiology*, 28(16), 1795-1806. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
- [5] Cavender, M. A., Steg, P. G., Smith, S. C., Jr, Eagle, K., Ohman, E. M., Goto, S., Kuder, J., Im, K., Wilson, P. W., Bhatt, D. L., & REACH Registry Investigators (2015). Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*, 132(10), 923-931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
- [6] Tang, N., Jiang, S., Yang, Y., Liu, S., Ponnusamy, M., Xin, H., & Yu, T. (2018). Noncoding RNAs as therapeutic targets in atherosclerosis with diabetes mellitus. *Cardiovascular therapeutics*, 36(4), e12436. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12436>
- [7] Zhao, S., Wang, H., Xu, H., Tan, Y., Zhang, C., Zeng, Q., Liu, L., & Qu, S. (2021). Targeting the microRNAs in exosome: A potential therapeutic strategy for alleviation of diabetes-related cardiovascular complication. *Pharmacological research*, 173, 105868. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105868>
- [8] Mori, M. A., Ludwig, R. G., Garcia-Martin, R., Brandão, B. B., & Kahn, C. R. (2019). Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell metabolism*, 30(4), 656-673. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.011>
- [9] Chang, Y. J., & Wang, K. C. (2021). Therapeutic perspectives of extracellular vesicles and extracellular microRNAs in atherosclerosis. *Current topics in membranes*, 87, 255-277. <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2021.08.005>
- [10] Yu, B., Jiang, Y., Wang, X., & Wang, S. (2020). An integrated hypothesis for miR-126 in vascular disease. *Medical research archives*, 8(5), 2133. <https://doi.org/10.18103/mra.v8i5.2133>
- [11] Tang, S. T., Wang, F., Shao, M., Wang, Y., & Zhu, H. Q. (2017). MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1. *Vascular pharmacology*, 88, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.12.002>
- [12] Nigi, L., Grieco, G. E., Ventriglia, G., Brusco, N., Mancarella, F., Formichi, C., Dotta, F., & Sebastiani, G. (2018). MicroRNAs as Regulators of Insulin Signaling: Research Updates and Potential Therapeutic Perspectives in Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3705. <https://doi.org/10.3390/ijms19123705>
- [13] De Almeida-Faria, J., Duque-Guimarães, D. E., Ong, T. P., Pantaleão, L. C., Carpenter, A. A., Loche, E., Kusinski, L. C., Ashmore, T. J., Antrobus, R., Bushnell, M., Fernandez-Twinn, D. S., & Ozanne, S. E. (2021). Maternal obesity during pregnancy leads to adipose tissue ER stress in mice via miR-126-mediated reduction in Lunapark. *Diabetologia*, 64(4), 890-902. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05357-4>
- [14] Sanguineti, R., Puddu, A., Nicolò, M., Traverso, C. E., Cordera, R., Viviani, G. L., & Maggi, D. (2021). miR-126 Mimic Counteracts the Increased Secretion of VEGF-A Induced by High Glucose in ARPE-19 Cells. *Journal of diabetes research*, 2021, 6649222. <https://doi.org/10.1155/2021/6649222>
- [15] Athira, S., Bhaskar, A., Misra, P., & Sabin, M. (2022). Circulatory miR-126 expression as an epigenetic marker in diabetes mellitus; a systematic review & meta-analysis. *Gene Reports*, 26, 101502. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101502>
- [16] Kaur, A., Mackin, S. T., Schlosser, K., Wong, F. L., Elharram, M., Delles, C., Stewart, D. J., Dayan, N., Landry, T., & Pilote, L. (2020). Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovascular research*, 116(6), 1113-1124. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz302>
- [17] Lin, D. C., Lin, J. B., Chen, Z., Chen, R., Wan, C. Y., Lin, S. W., Ruan, Q. S., Li, H. Y., & Wu, S. Y. (2017). Independent and combined effects of environmental factors and miR-126, miR-143, and miR-145 on the risk of coronary heart disease. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 14(11), 688-695. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.11.004>
- [18] Trusinskis, K., Lapsovs, M., Paeglite, S., Knoka, E., Caunite, L., Mazule, M., Briede, I., Jegere, S., Kumsars, I., Narbutė, I., Konrade, I., Erglis, A., & Lejnieks, A. (2021). Plasma circulating microRNAs in patients with stable coronary artery disease – Impact of different cardiovascular risk profiles and glomerular filtration rates. *Journal of clinical and translational research*, 7(2), 270-276. <https://doi.org/10.18053/jctres.07.202102.014>
- [19] Knoka, E., Trusinskis, K., Mazule, M., Briede, I., Crawford, W., Jegere, S., Kumsars, I., Narbutė, I., Sondore, D., Lejnieks, A., & Erglis, A. (2020). Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics. *Journal of clinical and translational research*, 5(2), 60-67. <https://doi.org/10.18053/jctres.05.201902.002>
- [20] Fan, J. L., Zhang, L., & Bo, X. H. (2020). MiR-126 on mice with coronary artery disease by targeting S1PR2. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(2), 893-904. https://doi.org/10.26355/eurev.202001_20074
- [21] Sheikh, M., Almaeen, A., Alduraywish, A., Alomair, B. M., Salma, U., Fei, L., & Yang, T. L. (2022). Overexpression of miR-126 Protects Hypoxic-Reoxygenation-Exposed HUVEC Cellular Injury through Regulating LRP6 Expression. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 3647744. <https://doi.org/10.1155/2022/3647744>
- [22] Ali, W., Mishra, S., Rizvi, A., Pradhan, A., & Perrone, M. A. (2021). Circulating microRNA-126 as an Independent Risk Predictor of Coronary Artery Disease: A Case-Control Study. *EJIFCC*, 32(3), 347-362.
- [23] Mishra, S., Rizvi, A., Pradhan, A., Perrone, M. A., & Ali, W. (2021). Circulating microRNA-126 & 122 in patients with coronary artery disease: Correlation with small dense LDL. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 153, 106536. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2021.106536>
- [24] Zhelankin, A. V., Stonogina, D. A., Vasiliev, S. V., Babalyan, K. A., Sharova, E. I., Doludin, Y. V., Shchekochikhin, D. Y., Generozov, E. V., & Akselrod, A. S. (2021). Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes. *Biomolecules*, 11(7), 962. <https://doi.org/10.3390/biom11070962>
- [25] Dai, R., Liu, Y., Zhou, Y., Xiong, X., Zhou, W., Li, W., Zhou, W., & Chen, M. (2020). Potential of circulating pro-angiogenic microRNA expressions as biomarkers for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risks in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(1), e23013. <https://doi.org/10.1002/jcla.23013>
- [26] Vasu, S., Kumano, K., Darden, C. M., Rahman, I., Lawrence, M. C., & Naziruddin, B. (2019). MicroRNA Signatures as Future Biomarkers for Diagnosis of Diabetes States. *Cells*, 8(12), 1533. <https://doi.org/10.3390/cells8121533>
- [27] Mirra, P., Nigro, C., Prevezano, I., Leone, A., Raciti, G. A., Formisano, P., Beguinot, F., & Miele, C. (2018). The Destiny of Glucose from a MicroRNA Perspective. *Frontiers in endocrinology*, 9, 46. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00046>
- [28] Wang, X., Sundquist, J., Zöller, B., Memon, A. A., Palmér, K., Sundquist, K., & Bennet, L. (2014). Determination of 14 circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without diabetes mellitus type 2. *PLoS one*, 9(1), e86792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086792>
- [29] Zeinali, F., Aghaei Zarch, S. M., Jahan-Mihan, A., Kalantar, S. M., Vahidi Mehrjardi, M. Y., Fallahzadeh, H., Hosseinzadeh, M., Rahmani, M., & Mozaffari-Khosravi, H. (2021). Circulating microRNA-122, microRNA-126-3p and microRNA-146a are associated with inflammation in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A case control study. *PLoS one*, 16(6), e0251697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251697>

Структурно-функціональні зміни серця й електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією

М. О. Коновалова  *A,B,C,D,E, Н. С. Михайловська  A,B,C,E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – вивчити вплив супутньої анемії на особливості кардіального ремоделювання та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали та методи. Обстежили 89 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (34 чоловіки, 55 жінок, вік – 69 (61; 72) років. Пацієнтів поділили на 2 групи: основна (n = 44) – хворі на ІХС та супутню анемію, порівняння (n = 45) – хворі на ІХС без анемії. Оцінювали результати ехокардіоскопії та добового моніторування ЕКГ за Холтером.

Результати. Встановили, що кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний об'єми лівого шлуночка (ЛШ) вищі у хворих основної групи (на 24,7 % (U = 60,0; p < 0,05) і 25,9 % (U = 53,5; p < 0,05) відповідно); кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний індекси лівого шлуночка у хворих основної групи також перевищували відповідний показник групи порівняння (на 20,2 % (U = 99,5; p < 0,05) і 34,8 % (U = 98,5; p < 0,05) відповідно). Не виявили статистично значущу різницю за типами геометрії ЛШ, однак індекс маси міокарда ЛШ достовірно вищий на 12,0 % у хворих основної групи (U = 315,5; p < 0,05). Визначили: в усіх пацієнтів переважав 1 тип діастолічної дисфункції (ДД), але в основній групі спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих із 2 і 3 типом ДД. У хворих основної групи в активний період виявили зниження SDNNi на 31,85 % (U = 216; p < 0,05), VLF на 53,79 % (U = 176; p < 0,05); збільшення LF на 60,56 % (U = 53; p < 0,05) та SI в 2,14 раза (U = 43,5; p < 0,05). Анемія у хворих на ІХС підвищувала ризик виникнення вегетативного дисбалансу вдвічі (BP = 2,045; 95 % ДІ 1,084–3,861; p < 0,05), епізодів тахікардії в 1,5 раза (BP = 1,510; 95 % ДІ 1,047–2,178; p < 0,05) та ішемії міокарда в 2,2 раза (BP = 2,173; 95 % ДІ 1,047–4,512; p < 0,05).

Висновки. Супутня анемія у хворих на ІХС негативно впливає на структурно-геометричні властивості серця, пригнічує загальну варіабельність серцевого ритму, підвищує тонус симпатичної ланки ВНС у денний період і стрес-індекс, а також збільшує частоту та ризик виникнення вегетативного дисбалансу, епізодів тахікардії та ішемії міокарда.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, анемія, кардіальне ремоделювання, вегетативний дисбаланс, ішемія, тахікардія.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 509-515

*E-mail: mkonovalova94@gmail.com

Structural and functional changes of the heart and electrical disorders in patients with coronary artery disease with concomitant anemia

M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska

The aim of the study: to investigate the effect of concomitant anemia on the features of cardiac remodeling and electrical disorders in patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. In total, 89 patients with CAD, stable angina II–III FC were examined (men – 34, women – 55, age – 69 (61; 72) years). All patients were divided into 2 groups: the main group (n = 44) consisted of patients with CAD and anemia, the comparison group (n = 45) – patients with CAD without iron-deficiency anemia. The results of echocardiography and 24-hour ECG (Holter) monitoring were analyzed.

Results. Left ventricular (LV) end-diastolic and end-systolic volume were higher in the main group by 24.7 % (U = 60.0; P < 0.05) and 25.9 % (U = 53.5, P < 0.05), respectively; end-diastolic and end-systolic left ventricular index also were higher in the main group by 20.2 % (U = 99.5; P < 0.05) and 34.8 % (U = 98.5; P < 0.05), respectively. There was no statistically significant difference in the types of LV geometry; however, the left ventricular mass index was significantly higher by 12.0 % in patients of the main group (U = 315.5; P < 0.05). The patients of both groups mostly showed diastolic dysfunction type 1, however, in the main group, there was a tendency to increase the number of patients with diastolic dysfunction type 2 and type 3. In patients of the main group, in the active period, there was a decrease in SDNNi by 31.85 % (U = 216; P < 0.05), VLF by 53.79 % (U = 176; P < 0.05); increase in LF by 60.56 % (U = 53; P < 0.05) and SI by 2.14 times (U = 43.5; P < 0.05). The presence of anemia in patients with CAD caused a twofold increase in the risk of autonomic dysfunction (BP = 2.045; 95 % CI 1.084–3.861; P < 0.05), 1.5 times increase in tachycardia episodes (BP = 1.510; 95 % CI 1.047–2.178; P < 0.05) and 2.2 times increase in myocardial ischemia (BP = 2.173; 95 % CI 1.047–4.512; P < 0.05).

Conclusions. Concomitant anemia in patients with coronary artery disease adversely affects the structural and geometric properties of the heart, leads to an overall suppression of heart rate variability, increases the sympathetic tone of the autonomic nervous system in daytime period and the stress index, as well as raises the risk of autonomic dysfunction, tachycardia and myocardial ischemia.

Key words:

coronary artery disease, anemia, cardiac remodeling, autonomic dysfunction, ischemia, tachycardia.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 509-515

Внаслідок істотного збільшення в світовій популяції частки людей похилого віку не втрачає актуальності проблема коморбідної патології [1,2]. Збільшення поширеності коморбідних станів у хворих кардіологічного профілю

має важливе медико-соціальне значення, адже призводить до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смертності [1,3]. Серед захворювань серцево-судинної системи ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з головних

причин високої смертності та втрати працездатності в Україні та багатьох індустріально розвинених країнах світу, а отже є серйозною медико-економічною проблемою [4]. За даними ВООЗ, на анемію страждає майже 24,8 % населення планети [5]. Анемію діагностують у 20 % хворих на ІХС [6], у третини пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного ґенезу [7]; вона негативно впливає на клінічний прогноз пацієнтів, а також знижує їхні функціональні можливості та якість життя [8].

У відповідь на анемічну гіпоксію з боку серцево-судинної системи виникають компенсаторні зміни: тахікардія, збільшення серцевого викиду, розширення кровоносних судин [9]. У разі тривалого перебігу анемії в результаті перевантаження серця об'ємом відбувається ремоделювання міокарда з дилатацією та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), клапанною недостатністю, що призводить до апоптозу та некрозу клітин міокарда, прогресування фіброзу та ХСН [10]. Потребують уточнення особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС на тлі супутньої анемії.

Відомо, що на тлі розвитку анемічної гіпоксії відбувається суттєва активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС) з розвитком вегетативної дисфункції – порушенням її збалансованої активності [11–13]. Симпатичний відділ ВНС сприяє істотному посиленню процесів катаболізму, діяльності серцево-судинної системи, перерозподілу об'єму крові залежно від здатності органів протистояти гіпоксії [11,13]. Найінформативніший метод кількісного оцінювання вегетативної регуляції серцевого ритму – аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) [14]. Зазначимо, що показники ВСР є незалежними предикторами несприятливого прогнозу в загальній популяції, а зниження ВСР пов'язане з підвищеним ризиком смерті у хворих на серцево-судинну патологію, зокрема і на ІХС [15,16].

Дослідження вегетативного балансу в дорослій популяції з анемією показало підвищення частоти серцевих скорочень у спокої та зміни загальної варіабельності серцевого ритму [15]. Втім, нині опубліковано обмежену кількість даних щодо особливостей вегетативного стану серця, аритмічних та ішемічних порушень у хворих на ІХС, що перебігає на тлі супутньої анемії.

Мета роботи

Вивчити вплив супутньої анемії на особливості кардіального ремоделювання та електричні порушення у хворих на ІХС.

Матеріали і методи дослідження

У моноцентрове подвійне відкрите дослідження в паралельних групах залучили 89 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (34 чоловіки, 55 жінок, середній вік – 69 (61; 72) років). Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня № 4» ЗМР (м. Запоріжжя). В основну групу (n = 44) залучили хворих на ІХС із супутньою анемією (переважно залізодефіцитною), у групу порівняння (n = 45) – пацієнтів з ІХС без анемії.

Критерії залучення в дослідження: наявність інформованої згоди; вік понад 18 років; наявність анемії (Hb <130 г/л у чоловіків, <120 г/л у жінок, кількість еритроцитів – <4,0 × 10¹²/л у чоловіків, <3,7 × 10¹²/л у жінок); верифікована ІХС. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди, діагностовані в стаціонарі гострі кровотечі, гострий коронарний синдром, ХХН III–V ст., тяжка анемія, що потребує гемотрансфузії, гемолітичні анемії, гіпо-/апластичні анемії, злоякісні пухлини, у тому числі кровотворних органів, B12-фолієводефіцитна анемія.

ІХС верифікували відповідно до рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому 2019 р. та чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ № 2857 від 23.12.2021 року). Наявність та етіологію супутнього анемічного синдрому встановили шляхом визначення рівня гемоглобіну, підрахунку кількості еритроцитів, біохімічного й імуноферментного дослідження (згідно з рекомендаціями British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., наказів МОЗ України № 709 від 02.11.2015 року та № 647 від 30.07.2010 року за редакцією від 29.07.2016 року). Критерій залізодефіциту – рівень феритину сироватки крові <15 нг/мл.

Показники залізодефіцитного профілю пацієнтів основної групи наведено в таблиці 1.

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС, що передбачала призначення антитромбоцитарних препаратів, статинів, β-блокаторів, ІАПФ і нітратів тривалої дії за необхідності. Хворі на ІХС із супутньою анемією легкого ступеня тяжкості отримували заліза сульфату сухого 247,25 мг (Тардиферон, фармацевтична компанія Pierre Fabre Medicament Production), що еквівалентно 80 мг заліза (II), по 1 таблетці 1 раз на день. Хворі з супутньою анемією середнього ступеня тяжкості отримували внутрішньовенно крапельно 5 мл заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу (Суфер, ТОВ «Юрія-Фарм») з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень. Ефективність терапії оцінювали за приростом рівня гемоглобіну, який у разі позитивної відповіді становив +1 г/л/добу лікування. Тривалість лікування препаратами заліза визначали індивідуально, вона становила 3 місяці після нормалізації рівня гемоглобіну.

Для оцінювання особливостей кардіального ремоделювання використали ультразвуковий діагностичний сканер MyLab 50X (eSaote, Італія). Визначали розмір лівого передсердя в діастолу (ЛПД, см), правого передсердя в діастолу (ППД, см), розмір лівого шлуночка в систолу (КСР, см) і діастолу (КДР, см), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ, см) в діастолу, правого шлуночка в діастолу (ПШД, см). На основі цих даних розраховували кінцево-діастолічний (КДО ЛШ, мл) та кінцево-систолічний (КСО ЛШ, мл) об'єми, кінцево-діастолічний (КДІ ЛШ, мл/м²) і кінцево-систолічний (КСІ ЛШ, мл/м²) індекси ЛШ. Для виявлення гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та оцінювання його типу ремоделювання визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ, г), індекс маси міокарда (ІММ ЛШ, г/м²), відносну товщину стінок (ВТС) за

загальноприйнятими формулами. Гіпертрофію міокарда діагностували при значенні ІММ ЛШ понад 115 г/м² у чоловіків та 95 г/м² у жінок. Типи геометрії ЛШ визначали за класифікацією Ganaou. Для оцінювання систолічної функції ЛШ визначали фракцію викиду (ФВ, %) ЛШ за методом Simpson або методом L. Teicholz у разі супутньої фібриляції передсердь; діастолічну дисфункцію вивчали за допомогою аналізу показників трансмітрального кровотоку; індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мм) розраховували за формулою, що рекомендована Робочою групою з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2016 р.).

Для дослідження вегетативного стану серцево-судинної системи застосували прилад для холтерівського моніторингу ЕКГ Кардіосенс К (ХАІ-МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, в денний і нічний періоди. Користувалися часовими та спектральними показниками, що схвалені Робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму.

Критерій ішемії міокарда на ЕКГ – горизонтальне або косонисхідне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня, що супроводжується або не супроводжується ангінозним синдромом і/або його еквівалентами (задишкою, відчуттям серцебиття, іррадіацією болу в ліву лопатку, ліву руку тощо); це оцінювали за записами в щоденнику пацієнта. Визначали тривалість депресії сегмента ST (хв), глибину депресії сегмента ST (мкВ). Враховували наявність і вид порушень серцевого ритму протягом доби.

Під час роботи дотримувалися морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ІСН/ГСР, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакету програм Statistica 13.0 (Stat Soft Inc, США № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо розподілу кількісних показників перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілкі. Оскільки усі параметри не відповідали нормальному розподілу, то кількісні ознаки наведені як медіана та міжквартильний інтервал (Me; Q25–Q75), якісні – у відсотках. Для оцінювання різниці показників використовували U-критерій Манна–Вітні (для кількісних показників) та критерій χ^2 Пірсона (для якісних ознак). Для оцінювання впливу анемічного синдрому на особливості кардіального ремоделювання та вегетативного балансу визначали відносний ризик з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Клінічна характеристика хворих, залучених у дослідження, наведена в таблиці 2. Групи обстежених зіставні за віком, статтю пацієнтів, тривалістю ІХС і супутньою патологією. Рівень гемоглобіну на 38,7 % нижче, кількість еритроцитів на 39,0 % менше у хворих основної групи ($p < 0,05$). Анемію легкого ступеня тяжкості діагностували в 15 (34,1 %), середнього ступеня – у 29 (65,9 %) хворих основної групи.

Таблиця 1. Залізодефіцитний профіль у хворих на ІХС із супутньою анемією

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Рівень сироваткового заліза, мкмоль/л	3,4 (1,4; 9,8)
Рівень феритину сироватки, нг/мл	5,18 (3,01; 7,92)
Загальна залізов'язувальна здатність сироватки, мкмоль/л	86,3 (85,3; 89,2)

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності анемії

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Вік, роки	65,0 (59,0; 76,0)	69,0 (62,0; 72,0)
Чоловіки, n/%	14/31,8	20/44,4
Жінки, n/%	30/68,2	25/55,6
Тривалість ІХС, роки	5,0 (5,0; 15,0)	5,0 (5,0; 10,0)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	4/9	5/11
Гіпертонічна хвороба, n/%	37/84	42/93
Цукровий діабет 2 типу, n/%	4/9	8/17,7
Фібриляція передсердь, n/%	4/9	7/15,5
Рівень Hb, г/л	91,0 (82,0; 110,0)*	148,5 (138,5; 156,0)
Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	2,62 (2,42; 3,26)*	4,30 (4,10; 4,60)

*: вірогідність різниці показників у групах хворих на ІХС із супутньою анемією та без неї ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Показники кардіального ремоделювання у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Ао, см	2,86 (2,51; 3,23)	2,79 (2,52; 3,10)
ЛПД, см	3,86 (3,58; 4,25)	3,76 (3,56; 4,23)
КДР ЛШ, см	5,11 (4,62; 5,37)	5,0 (4,72; 5,49)
КДО ЛШ, мл	151,8 (131,9; 181,5)*	121,75 (112,0; 133,5)
КДІ, мл/м ²	77,3 (53,4; 92,8)*	64,35 (52,20; 72,1)
КСР ЛШ, см	3,22 (2,94; 3,67)	3,32 (2,95; 3,82)
КСО ЛШ, мл	62,7 (43,8; 81,0)*	49,8 (42,1; 62,2)
КСІ, мл/м ²	33,3 (26,3; 40,1)*	24,7 (21,4; 31,6)
ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мм	0,18 (0,13; 0,23)	0,19 (0,14; 0,21)
ТМШПд, см	1,12 (1,08; 1,16)	1,12 (1,03; 1,18)
ТЗСЛШд, см	1,10 (1,05; 1,14)	1,07 (1,03; 1,15)
ВТС ЛШ, у. о.	0,44 (0,39; 0,49)	0,44 (0,40; 0,47)
ММ ЛШ, г	242,0 (187,0; 320,0)	243,0 (209,0; 286,0)
ІММ ЛШ, г/м ²	153,5 (133,0; 171,0)*	137,0 (125,0; 157,0)
ФВ %, за Сімпсоном	54 (49,0; 61,0)	55,0 (51,0; 60,0)
СТЛА, мм рт. ст.	18,0 (14,0; 21,0)	18,0 (17,0; 21,0)
ПШд, см	3,14 (2,87; 3,31)	3,18 (2,78; 3,53)
ППд, см	3,76 (3,33; 4,27)	3,79 (3,46; 4,08)

*: вірогідність різниці показників у групах хворих на ІХС із супутньою анемією та без неї ($p < 0,05$).

Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому наведені у таблиці 3.

За лінійними розмірами порожнин серця групи вірогідно не відрізнялися, проте встановлено, що показники кінцевого діастолічного та систолічного об'єму лівого шлуночка були вищими у хворих основної групи (на 24,7 % ($U = 60,0$; $p < 0,05$) і 25,9 % ($U = 53,5$; $p < 0,05$) відповідно). КДІ ЛШ у хворих основної групи на 20,2 % більший за відповідний показник групи порівняння ($U = 99,5$; $p < 0,05$), а КСІ ЛШ – на 34,8 % ($U = 98,5$; $p < 0,05$).

Під час аналізу систолічної функції лівого шлуночка (рис. 1) встановили: серед пацієнтів обох груп переважають хворі зі збереженою фракцією викиду лівого

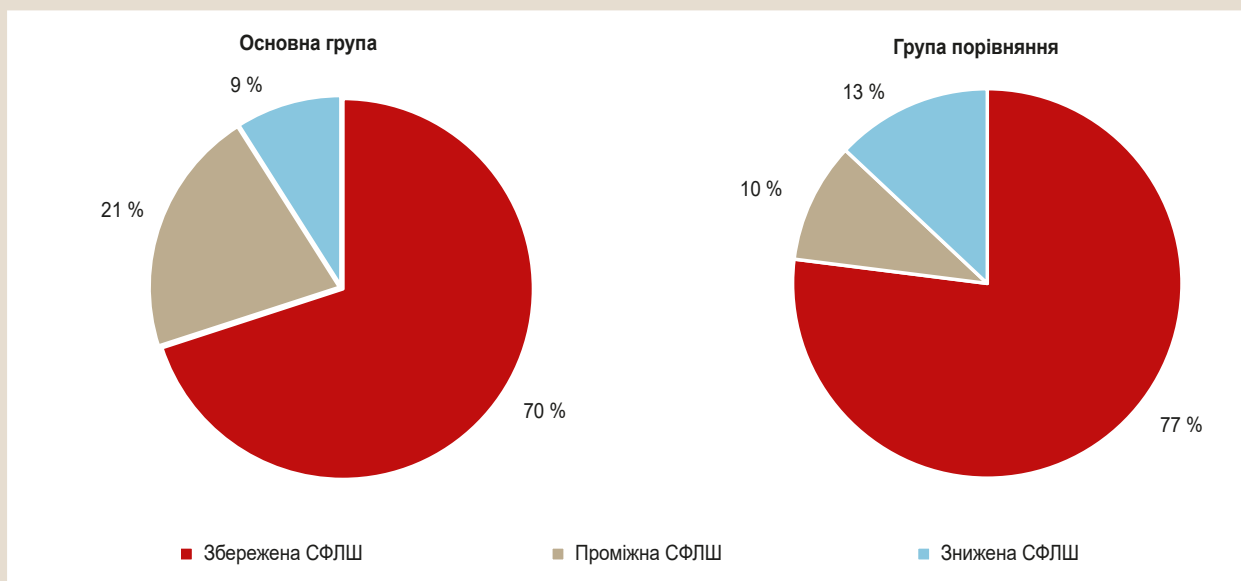


Рис. 1. Оцінювання систолічної функції лівого шлуночка в обстежених.

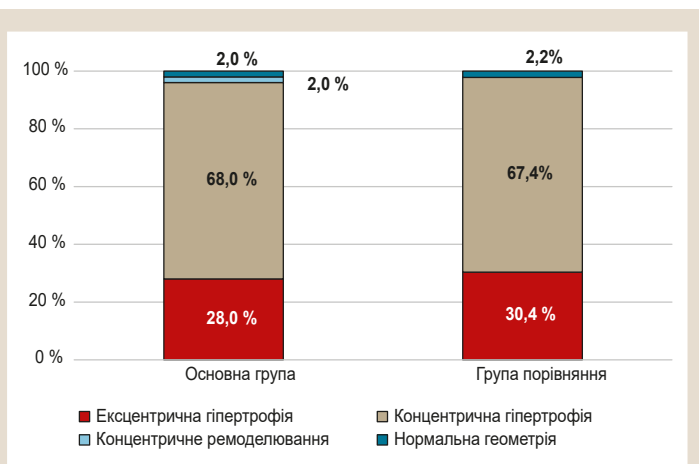


Рис. 2. Типи геометрії лівого шлуночка у хворих на ІХС залежно від наявності анемічного синдрому.

шлуночка (ФВ ЛШ): 31 (70,7 %) особа в основній групі та 35 (77,0 %) у групі порівняння. Кількість пацієнтів з проміжною ФВ ЛШ дещо більша в основній групі: 9 (20,5 %) випадків проти 4 (10,0 %) у групі порівняння, але ця різниця не досягла рівня статистичної значущості ($\chi^2 = 2,386$; $p > 0,05$). Знижена ФВ ЛШ зафіксована у 4 (9 %) пацієнтів основної групи та 6 (13 %) групи порівняння.

Поділ типів геометричної моделі лівого шлуночка у хворих на ІХС залежно від наявності анемічного синдрому наведено на рис. 2.

Визначили, що у хворих обох груп переважала концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (68,0 % в основній групі та 67,4 % у групі порівняння). Найбільш несприятливий тип ремоделювання – ексцентричну гіпертрофію – виявили у 28,0 % пацієнтів основної групи та 30,4 % групи порівняння. В основній групі зафіксували випадки нормальної геометрії ЛШ та його

концентричного ремоделювання (по 2 %). У хворих групи порівняння випадків концентричного ремоделювання не було, а нормальну геометрію лівого шлуночка визначили в 2,2 % пацієнтів. Отже, не встановили статистично значущу різницю за типами геометрії лівого шлуночка, порівнюючи хворих на ІХС із супутньою анемією та пацієнтів без анемії. Однак ІММ ЛШ достовірно вищий на 12 % у хворих основної групи ($U = 315,5$; $p < 0,05$).

Діастолічну дисфункцію діагностували у 61 % хворих основної групи та 60 % групи порівняння. В обох групах переважав 1 тип діастолічної дисфункції – аномалія релаксації (92,6 % в основній групі та 96,0 % у групі порівняння), але в основній групі виявили тенденцію до збільшення кількості хворих із 2 і 3 типом діастолічної дисфункції.

Результати добового моніторування ЕКГ за Холтером наведено в таблиці 4.

За середньою частотою серцевих скорочень (ЧСС) у денний і нічний періоди, максимальною, мінімальною ЧСС і циркадним індексом групи достовірно не відрізнялися. У хворих основної групи вірогідно частіше фіксували наявність тахікардії (31 (70,4 %) випадок проти 21 (46,7 %) ($\chi^2 = 5,183$; $p < 0,05$)), але різниця за кількістю епізодів тахікардії за добу та їхню тривалість статистично не значущі ($U = 145$, $U = 129$; $p > 0,05$ відповідно). Супутня анемія підвищувала ризик виникнення епізодів тахікардії в 1,5 раза ($BP = 1,510$; 95 % ДІ 1,047–2,178; $p < 0,05$). Не виявили статистично значущих відмінностей за частотою виникнення та типами екстрасистолії.

У пацієнтів основної групи достовірно частіше реєстрували епізоди ішемії міокарда (17 (38,6 %) осіб проти 8 (17,7 %) ($\chi^2 = 4,792$; $p < 0,05$)) з тенденцією до більшої тривалості депресії сегмента ST у хворих на ІХС із супутньою анемією ($U = 23,5$; $p \approx 0,07$). Проте за середньою та максимальною глибиною депресії сегмента ST групи вірогідно не відрізнялися. Наявність супутньої анемії підвищувала ризик виникнення епізодів ішемії міокарда в 2,2 раза ($BP = 2,173$; 95 % ДІ 1,047–4,512; $p < 0,05$) (табл. 5).

Особливості часових та спектральних показників BCP наведено в таблиці 6.

Під час аналізу часових параметрів BCP встановили: у хворих основної групи в активний період відбувається зниження показників, що характеризують сумарну варіабельність серцевого ритму – SDNNi (на 31,85 % порівняно з хворими групи порівняння ($U = 216$; $p < 0,05$)) та триангулярного індексу HRVT (на 22,9 % ($U = 250$; $p < 0,05$); у пасивний період SDNNi знижено на 19,6 % порівняно з хворими групи порівняння ($U = 248$; $p < 0,05$).

Аналіз спектральних показників BCP показав: у хворих основної групи в активний період відбувається збільшення LF, що характеризує симпатичний тонус, на 60,56 % ($U = 53$; $p < 0,05$), а також виявлено тенденцію до зниження HF, що характеризує парасимпатичний тонус, зниження VLF, який демонструє активність гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму, що діють повільно, на 53,79 % ($U = 176$; $p < 0,05$), збільшення стрес-індексу SI в 2,14 раза ($U = 43,5$; $p < 0,05$). Це свідчить про істотне переваження регуляторних систем і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними; аналогічна тенденція до зміни цих показників зафіксована в пасивний період.

Супутня анемія вдвічі ($BP = 2,045$; 95 % ДІ 1,084–3,861) підвищувала ризик виникнення вегетативного дисбалансу шляхом збільшення співвідношення LF/HF, що частіше реєстрували у хворих основної групи ($\chi^2 = 5,374$; $p < 0,05$).

Обговорення

За даними наукової літератури, наявність анемії у хворих на ІХС призводить до ремоделювання міокарда з дилатацією та гіпертрофією лівого шлуночка, клапанною недостатністю [10]. У низці досліджень показано: наявність залізодефіциту супроводжується порушенням глобальної систолічної функції лівого шлуночка та зниженням скоротливого резерву міокарда [17–19]. Кілька експериментів на тваринах показали, що системний залізодефіцит навіть без анемії асоціюється зі структурними змінами в серці, які включають дилатацію лівого шлуночка з гіпертрофією міокарда, застійні явища в легенях і фіброз серця [17,20,21]. Крім того, експериментальні моделі з ізольованим залізодефіцитом показали кардіомегалію та порушення скоротувальної функції міокарда [17,22].

У нашому дослідженні встановили, що хворі на ІХС із супутньою анемією мають вищі показники кінцевого діастолічного та систолічного об'ємів лівого шлуночка, кінцевого діастолічного та систолічного індексів лівого шлуночка, індексу маси міокарда лівого шлуночка. Ці результати не суперечать відомостям фахової літератури. Проте ми не встановили статистично значущу різницю за частотою виявлення систолічної дисфункції лівого шлуночка та типами геометрії лівого шлуночка у хворих на ІХС із супутньою анемією порівняно з пацієнтами без анемії. Подібні результати можуть бути спричинені коморбідним фоном пацієнтів (гіпертонічна хвороба, постійна форма фібриляції передсердь).

Проаналізувавши показники трансмітрального кровотоку, визначили тенденцію до погіршення діастолічної функції у хворих із супутньою анемією, що збігається з

Таблиця 4. Показники добового монітування ЕКГ у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Середня ЧСС за весь період, уд./хв	69,0 (65,0; 83,0)	67,0 (62,0; 70,0)
Середня ЧСС вдень, уд./хв	72,0 (66,0; 87,0)	73,0 (67,0; 79,0)
Середня ЧСС вночі, уд./хв	62,0 (57,0; 71,0)	62,0 (57,0; 65,0)
Циркадний індекс	1,17 (1,08; 1,22)	1,17 (1,14; 1,21)
Мінімальна ЧСС за весь період, уд./хв	51,0 (48,0; 55,0)	48,0 (46,0; 54,0)
Максимальна ЧСС за весь період, уд./хв	114,0 (102,0; 138,0)	111,0 (105,0; 125,0)
Кількість епізодів тахікардії, еп./добу	58,5 (19,5; 130,0)	36,0 (9,0; 76,0)
Тривалість тахікардії, хв	35,34 (16,17; 294,34)	27,00 (6,83; 125,17)
ШЕ, еп./добу	10,0 (6,0; 71,0)	8,5 (2,0; 30,0)
НШЕ, еп./добу	98,0 (57,0; 281,0)	69,0 (29,0; 275,0)

Таблиця 5. Аналіз ішемічних порушень у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Тривалість депресії ST, хв/добу	10,0 (5,0; 15,5)	5,56 (2,50; 6,50)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ	130,8 (120,9; 200,5)	128,0 (111,0; 205,0)
Епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST, хв	8,25 (3,75; 18,50)	6,0 (2,5; 15,5)
Максимальна депресія ST, мкВ	157,5 (132,0; 189,0)	122,0 (115,0; 184,0)

Таблиця 6. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Активний період		
mRR, мс	851,0 (753,0; 930,0)	768,0 (741,0; 892,0)
SDNN-індекс, мс	35,3 (25,1; 44,0) *	51,8 (32,1; 68,0)
rMSSD, мс	19,0 (15,0; 23,0)	25,5 (13,0; 34,0)
rMSSD, %	1,5 (0,4; 3,6)	3,9 (0,3; 11,2)
HRVT	18,1 (14,2; 23,2)*	23,5 (16,6; 34,7)
HF, мс ²	91,0 (52,5; 192,0)	202,5 (76,0; 424,0)
LF, мс ²	333,0 (211,0; 436,0)*	207,4 (120,0; 265,0)
LF/HF	2,20 (1,25; 2,5)	2,4 (1,5; 3,3)
VLF, мс ²	497,0 (305,0; 782,5)*	803,0 (376,0; 1305,0)
IC, у. о.	8,5 (5,6; 10,3)	6,0 (1,4; 10,2)
SI, у. о.	62,0 (38,0; 81,0)*	29,5 (18,0; 62,0)
Пасивний період		
mRR, мс	990,5 (847,0; 1054,0)	917,5 (870,0; 949,0)
SDNN-індекс, мс	41,8 (26,4; 62,5)*	52,0 (35,6; 76,9)
rMSSD, мс	22,0 (13,0; 34,0)	33,5 (19,0; 57,0)
rMSSD, %	2,45 (0,40; 11,55)	9,65 (1,2; 21,8)
HRVT	15,6 (10,1; 19,95)	17,15 (13,3; 25,8)
HF, мс ²	123,5 (60,0; 450,0)	261,0 (124,0; 468,0)
LF, мс ²	379,0 (182,0; 650,0)	425,0 (240,0; 721,0)
LF/HF	1,9 (1,2; 3,5)	1,8 (0,8; 2,8)
VLF, мс ²	879,0 (309,0; 1513,5)	860,0 (551,5; 1464,0)
IC, у. о.	5,3 (3,3; 9,6)	6,3 (1,3; 10,9)
SI, у. о.	106,0 (43,0; 112,0)	41,0 (23,0; 94,0)

*: вірогідність різниці показників у групах хворих на ІХС із супутньою анемією та без неї ($p < 0,05$).

даними фахових джерел. Так, у дослідженні Jacob A. Burns et al. показано, що анемія пов'язана з показниками діастолічної дисфункції, включаючи співвідношення E/A ($p < 0,05$) та E/e' ($p < 0,05$) [23].

Виявили, що у хворих на ІХС із супутньою анемією відбувається достовірне зниження сумарної варіабельності серцевого ритму в активний і пасивний періоди

внаслідок зменшення показників SDNNi та HRVT. Подібні результати отримали в дослідженні за участю дорослих осіб із дефіцитом заліза: рівні SDDN, SDANN, кількість інтервалів R-R >50 мс (SNN50) і pNN50 нижчі порівняно з показниками контрольної групи [24].

Аналіз спектральних показників VCP показав, що у хворих на ІХС із супутньою анемією збільшується LF і знижується VLF. Наші результати підтверджено даними інших фахівців. Так, у дослідженні Shinya Yamada et al. виявили: в пацієнтів із більшою шириною розподілу еритроцитів (RDW) фіксують нижчі значення потужності спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності VLF, нахилу турбулентності TS порівняно з хворими із нормальною та низькою RDW [15].

За даними A. N. Jibhate et al., у 78 % пацієнтів із залізодефіцитною анемією виявили вегетативну дисфункцію [25]. У нашій роботі вегетативну дисфункцію вірогідно частіше реєстрували у хворих на ІХС із супутньою анемією ($\chi^2 = 5,374$; $p < 0,05$). Наявність анемії вдвічі підвищувала ризик виникнення вегетативного дисбалансу шляхом збільшення співвідношення LF/HF, епізодів тахікардії в 1,5 та ішемії міокарда у 2,2 раза; це свідчить про негативний вплив цієї коморбідної патології на перебіг ІХС.

Висновки

1. Інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС зростає за наявності супутньої анемії, що підтверджується збільшенням об'ємних показників ЛШ (КСО ЛШ, КСІ ЛШ, КДО ЛШ, КСІ ЛШ) та ІММ ЛШ при переважанні 1 типу діастолічної дисфункції серця – порушення релаксації.

2. Супутній анемічний синдром у хворих на ІХС супроводжується зменшенням загальної варіабельності серцевого ритму (SDNNi та HRVT), підвищенням тону симпатичної ланки (LF) в денний період, збільшенням стрес-індексу (SI). Це свідчить про напруження регуляторних систем і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

3. Наявність анемії у хворих на ІХС збільшує частоту та ризик виникнення вегетативного дисбалансу вдвічі (BP = 2,045; 95 % ДІ 1,084–3,861), епізодів тахікардії в 1,5 раза (BP = 1,510; 95 % ДІ 1,047–2,178; $p < 0,05$) та ішемії міокарда в 2,2 раза (BP = 2,173; 95 % ДІ 1,047–4,512; $p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні віддаленого прогнозу у хворих на ІХС із супутньою анемією та визначенні чинників, що асоціюються з несприятливим перебігом коморбідної патології.

Фінансування

Робота виконана в межах НДР Запорізького державного медичного університету: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами», № держреєстрації 0118U007138.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 22.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 28.07.2022

Відомості про авторів:

Коновалова М. О., PhD аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-3387-5802](https://orcid.org/0000-0002-3387-5802)

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-6781-9406](https://orcid.org/0000-0001-6781-9406)

Information about authors:

Konovalova M. O., MD, PhD student of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Мороз Г. З., Гідзінська І. М., Ласиця Т. С. Комплексна оцінка коморбідності в клінічній практиці: методичні підходи та практичне використання. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021. № 2. С. 32-38. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(16\).2021.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(16).2021.04)
- [2] Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data / D. T. Zemedikun et al. *Mayo Clinic proceedings*. 2018. Vol. 93. Issue. 7. P. 857-866. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.012>
- [3] Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands / C. Kendir, M. van den Akker, R. Vos, J. Metsemakers. *European Journal of General Practice*. 2018. Vol. 24. Issue. 1. P. 45-50. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1398318>
- [4] Хиць А. Р. Ішемічна хвороба серця: діагностика та лікування. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://www.umj.com.ua/article/163681/ishemichna-hvoroba-sertsya-diagnostika-ta-likuvannya>
- [5] WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization, 2020. 62 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>
- [6] Серік С. А., Ткаченко О. В. Тяжка форма анемії в пацієнтки з ішемічною хворобою серця: клінічний випадок. *Раціональна фармакотерапія*. 2020. № 3-4. С. 8-12.
- [7] Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г. *Синдром кардіоренальної анемії*. Монографія. Харків: ФОП Мезіна В. В., 2018. 128 с.
- [8] Коваль О. А. Діагностика та корекція залізодефіцитних станів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. *Здоров'я України*. 2020. № 4. С. 44-45.
- [9] Родіонова І. О., Губська О. Ю. *Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці лікаря-інтерна*. Київ: НМУ імені О. О. Богомольця, 2019. 65 с.
- [10] Іванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. М., Іванова Є. І. Анемії в ракурсі проблеми хронічної серцевої недостатності: патогенез і лабораторна діагностика. *Acta medica Leopoliensia*. 2018. Т. 24, № 2. С. 69-76. <https://doi.org/10.25040/aml2018.02.069>
- [11] Богданова Н. О., Погорела Н. Х., Лук'янець О. О. Роль гіпоксії у розвитку деяких патологічних станів та злоякісних пухлин. *Фізіологічний журнал*. 2021. Т. 67, № 2. С. 53-66.
- [12] Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоетину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіалізації / Н. М. Степанова та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 3. С. 346-354. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169112>
- [13] Cardiac Autonomic Function with Iron Deficiency Anemia / S. A. Hamed, A. F. Elhadad, R. F. Abdel-aal, E. A. Hamed. *Journal of Neurology and Experimental Neuroscience*. 2020. Vol. 6. Issue 2. P. 51-57. <https://doi.org/10.17756/jnen.2020-075>
- [14] Лісун, Ю. Б., Углев, Є. І. Варіабельність серцевого ритму, використання та методи аналізу. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2020. № 4. P. 83-89. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693)
- [15] The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure / S. Yamada et al. *Journal of Arrhythmia*. 2020. Vol. 36. Issue 6. P. 1076-1082. <https://doi.org/10.1002/joa3.12442>

- [16] Сиволап В. Д., Земляний Я. В., Назаренко О. В. Електрична активність міокарда за даними добового моніторингу ЕКГ у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду та безсимптомною діастолічною дисфункцією. *Запорозький медичинський журнал*. 2016. № 1. С. 4-7. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64160>
- [17] Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology / R. Alnuwaysir et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 125. <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>
- [18] Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial / J. Núñez et al. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9. Issue 4. P. e014254. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>
- [19] Sutil-Vega M., Rizzo M., Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*. 2019. Vol. 36. Issue 3. P. 585-594. <https://doi.org/10.1111/echo.14271>
- [20] A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling / A. J. Schwartz, K. Converso-Baran, D. E. Michele, Y. M. Shah. *The Journal of biological chemistry*. 2019. Vol. 294. Issue 41. P. 14991-15002. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009578>
- [21] Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model / E. Rineau et al. *International journal of cardiology*. 2018. Vol. 266. P. 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.021>
- [22] Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure / S. Haddad et al. *European heart journal*. 2017. Vol. 38. Issue 5. P. 362-372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw333>
- [23] Lack of Association Between Anemia and Intrinsic Left Ventricular Diastolic Function or Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J. A. Burns et al. *The American journal of cardiology*. 2018. Vol. 122. Issue 8. P. 1359-1365. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.045>
- [24] Lopresti A. L. Association between Micronutrients and Heart Rate Variability: A Review of Human Studies. *Advances in Nutrition*. 2020. Vol. 11. Issue 3. P. 559-575. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz136>
- [25] Jibhkate A., Lath R. Assessing severity of involvement of autonomic functions in iron-deficiency anemia patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2019. Vol. 9. Issue 5. P. 429-433. <https://doi.org/10.5455/njppp.2019.9.0307912032019>
- patogenezi i laboratorna diagnostyka [Anemia from the perspective of the problem of chronic heart failure: pathogenesis and laboratory diagnosis]. *Acta medica Leopoliensis*, (2), 69-76. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.25040/aml2018.02.069>
- [11] Bogdanova N. O., Pogorela N. H., Lukanetz E. A. (2021). Rol hipoksii u rozvytku deyakykh patolohichnykh staniv ta zloiakysnykh pukhlyh [The role of hypoxia in the development of some pathological conditions and malignant tumors]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 67(2), 53-66. [in Ukrainian].
- [12] Stepanova, N. M., Kolesnyk, M. O., & Novakivskiy, V. V. (2019). Dozozaleznyy vplyv tryvaloho aktyvatora retseptoriv erytropoetynu na vehetatyvnu rehulatsiiu sertsvoi diialnosti ta kardiovaskularni podii u khvorykh, yakii likuiutsia metodom hemodiafiltratsii [Dose-dependent effect of long-term erythropoietin receptor activator on autonomic regulation of cardiac activity and cardiovascular events in patients treated with hemodiafiltration]. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 346-354. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169112>
- [13] Hamed, S. A., Elhadad, A. F., Abdel-aal, R. F., & Hamed, E. A. (2020). Cardiac Autonomic Function with Iron Deficiency Anemia. *Journal of Neurology and Experimental Neuroscience*, 6(2), 51-57. <https://doi.org/10.17756/jnen.2020-075>
- [14] Lisun, Yu. B., & Uhlev, Ye. I. (2020). Variabelnist sertsveoho rytmu, vykorystannia ta metody analizu [Heart rate variability, applying and methods of analysis]. *Pain, anaesthesia & intensive care*, (4), 83-89. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693)
- [15] Yamada, S., Yoshihisa, A., Kaneshiro, T., Amami, K., Hijoka, N., Oikawa, M., & Takeishi, Y. (2020). The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure. *Journal of arrhythmia*, 36(6), 1076-1082. <https://doi.org/10.1002/joa3.12442>
- [16] Syvolap, V. D., Zemlianyi, Ya. V., & Nazarenko, O. V. (2016). Elektrychna aktyvnist miokarda za danymi dobovoho monitoruvannia EKH u khvorykh na sertsvevu nedostatnist zi zberezenoiu fraktsiiu vykydu ta bezsymptomnoiu diastolichnoiu dysfunksiiu [Myocardial electrical activity according to daily ECG monitoring in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 4-7. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64160>
- [17] Alnuwaysir, R., Hoes, M. F., van Veldhuisen, D. J., van der Meer, P., & Beverborg, N. G. (2021). Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *Journal of clinical medicine*, 11(1), 125. <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>
- [18] Núñez, J., Miñana, G., Cardells, I., Palau, P., Llàcer, P., Fàcia, L., Almenar, L., López-Lereu, M. P., Monmeneu, J. V., Amiguet, M., González, J., Serrano, A., Montagud, V., López-Vilella, R., Valero, E., García-Blas, S., Bodí, V., de la Espriella-Juan, R., Lupón, J., Navarro, J., ... Myocardial-IRON Investigators. (2020). Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014254. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>
- [19] Sutil-Vega, M., Rizzo, M., & Martínez-Rubio, A. (2019). Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*, 36(3), 585-594. <https://doi.org/10.1111/echo.14271>
- [20] Schwartz, A. J., Converso-Baran, K., Michele, D. E., & Shah, Y. M. (2019). A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling. *The Journal of biological chemistry*, 294(41), 14991-15002. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009578>
- [21] Rineau, E., Gaillard, T., Gueguen, N., Procaccio, V., Henrion, D., Prunier, F., & Lasocki, S. (2018). Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *International journal of cardiology*, 266, 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.021>
- [22] Haddad, S., Wang, Y., Galy, B., Korf-Klingebiel, M., Hirsch, V., Baru, A. M., Rostami, F., Rebol, M. R., Heineke, J., Flögel, U., Groos, S., Renner, A., Toischer, K., Zimmermann, F., Engell, S., Jordan, J., Bauersachs, J., Hentze, M. W., Wollert, K. C., & Kempf, T. (2017). Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *European heart journal*, 38(5), 362-372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw333>
- [23] Burns, J. A., Sanchez, C., Beussink, L., Daruwalla, V., Freed, B. H., Selvaraj, S., & Shah, S. J. (2018). Lack of Association Between Anemia and Intrinsic Left Ventricular Diastolic Function or Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The American journal of cardiology*, 122(8), 1359-1365. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.045>
- [24] Lopresti, A. L. (2020). Association between Micronutrients and Heart Rate Variability: A Review of Human Studies. *Advances in nutrition*, 11(3), 559-575. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz136>
- [25] Jibhkate, A., & Lath, R. (2019). Assessing severity of involvement of autonomic functions in iron-deficiency anemia patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 9(5), 429-433. <https://doi.org/10.5455/njppp.2019.9.0307912032019>

References

- [1] Moroz, H. Z., Hlidyńska, I. M. & Lasytsia, T. S. (2021). Kompleksna otsinka komorbidnosti v klinichnii praktysii: metodychni pidkhody ta praktychnye vykorystannia [Comprehensive assessment of comorbidity in clinical practice: methodical approaches and practical use]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*, (2), 32-38. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(16\).2021.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(16).2021.04)
- [2] Zemedikun, D. T., Gray, L. J., Khunti, K., Davies, M. J., & Dhalwani, N. N. (2018). Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data. *Mayo Clinic proceedings*, 93(7), 857-866. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.012>
- [3] Kendir, C., van den Akker, M., Vos, R., & Metsemakers, J. (2018). Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *The European journal of general practice*, 24(1), 45-50. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1398318>
- [4] Khyts, A. R. (2019). Ishemichna khvoroba sertsia: diahnozyka ta likuvannia [Ischemic heart disease: diagnosis and treatment]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. [in Ukrainian]. <https://www.umj.com.ua/article/163681/ishemichna-hvoroba-sertsya-diahnostyka-ta-likuvannia>
- [5] World Health Organization. (2020). *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>
- [6] Serik, S. A., & Tkachenko, O. V. (2020). Tiazhka forma anemii v patsientykh z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia: klinichnyi vyypadok [A severe form of anemia in a patient with coronary heart disease: a clinical case]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (3-4), 8-12. [in Ukrainian].
- [7] Kravchun, P. H., & Ryndina, N. H. (2018). *Syndrom kardiorenalnoi anemii* [Cardiorenal anemia syndrome]. Kharkiv: FOP Mezina V.V. [in Ukrainian].
- [8] Koval, O. A. (2020). Diahnozyka ta korektsiia zalozodefytynykh staniv u patsientykh iz sertsvevo-sudynnykh zakhvoruvanniamy [Diagnosis and correction of iron deficiency conditions in patients with cardiovascular diseases]. *Zdorovia Ukrainy*, (4), 44-45. [in Ukrainian].
- [9] Rodionova, I. O., & Hubska, O. Yu. (2019). *Zahalni ta okremi pytannia anemichnoho syndromu v klinichnii praktysii likaria-interna* [General and specific issues of anemic syndrome in the clinical practice of an intern doctor]. Kyiv, NMu imeni O.O. Bohomoletsia. [in Ukrainian].
- [10] Ivanov, V. P., Kolesnyk, M. O., Kolesnyk, O. M., & Ivanova, Ye. I. (2018). Anemii v rakursi problemy khronichnoi sertsvevoi nedostatnosti:

Порівняльна характеристика різних методик радіочастотних катетерних абляцій при тріпотінні передсердь

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

Ключові слова:

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

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 516-520

*E-mail:

yakushevandriy@gmail.com

Катетерні абляції виходять на перші позиції в лікуванні передсердних макро-реентрі аритмій. Основні керовані параметри при абляціях – енергія, тривалість експозиції та використання охолодження кінчика катетера. У разі застосування традиційних методик абляції є високий ризик нанесення недостатнього ураження тканини через нестабільність електрода. В зв'язку з проблемою стабільності запропонували нову методику – скорочення часу аплікації шляхом збільшення енергії.

Мета роботи – порівняти результати радіочастотної катетерної абляції (РЧА) за допомогою 8 мм електрода без охолодження з 4 мм електродом з охолодженням і 4 мм електродом зі збільшеною радіочастотною енергією.

Матеріали та методи. Робота ґрунтується на ретроспективному аналізі результатів катетерних абляцій пацієнтів із тріпотінням передсердь. Хворих поділили на 3 групи залежно від параметрів використаної радіочастотної енергії та типу абляційного електрода.

Результати. У групі зі збільшеною енергією зареєстрували найменший час від початку РЧА до досягнення критеріїв успішності процедури та найменші показники променевого навантаження. Результати, що отримали, статистично значущі щодо показників двох груп пацієнтів, у яких використовували традиційні методики. Така різниця пов'язана зі скороченням тривалості власне аплікації внаслідок використання високої енергії, а також спричинена необхідністю нанесення меншої кількості аплікацій, що зумовлена меншою імовірністю зміщення електрода з цільової зони.

Висновки. Використання протоколу з високою енергією дає змогу швидше досягти критеріїв успішності абляції каво-трикуспідального істмусу порівняно з традиційними методиками (на 30 % і 22 % відповідно) при меншому променевому навантаженні (на 27 % і 24 % відповідно). Застосування протоколу високої енергії не призводить до збільшення частоти ускладнень, його можна вважати безпечним для клінічного застосування.

Key words:

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

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 516-520

Comparative characteristics of different methods of radiofrequency catheter ablation in atrial flutter

A. V. Yakushev, O. Z. Paratsii

Catheter ablation occupies the first place in the treatment of atrial macro reentry arrhythmias. The main controllable parameters in ablations are energy, duration of exposure and use of catheter tip cooling. With traditional ablation techniques, there is a high risk of insufficient tissue damage due to electrode instability. Regarding the issue of stability, a new technique was proposed – reducing the application time with increasing the energy.

The aim of this work was to compare the results of radiofrequency catheter ablation (RFA) using an 8 mm uncooled electrode to a 4 mm cooled electrode and a 4 mm cooled electrode with increased energy.

Materials and methods. The work is based on a retrospective analysis of the results of catheter ablations in patients with atrial flutter. Patients were divided into 3 groups depending on the parameters of the used radio frequency energy and the type of ablation electrode.

Results. It was found that in the group with increased energy, there were the shortest time from the start of RFA to the achievement of success criteria and the lowest radiation exposure. The obtained differences were statistically significant in comparison with two groups of patients who underwent traditional methods. Such differences were associated both with a reduction in the time of the application itself due to the use of high energy as well as the need to apply a smaller number of applications owing to a lower probability of the electrode displacement from the target area.

Conclusions. The use of a high-energy protocol allows to success criteria for cavo-tricuspid isthmus ablation more quickly compared to traditional techniques (by 30 % and 22 %, respectively) with less radiation exposure (by 27 % and 24 %, respectively). The use of the high-energy protocol does not lead to an increase in the frequency of complications and can be considered safe for clinical use.

Тріпотіння передсердь (ТП) та фібриляція передсердь (ФП) становлять найбільшу частку в структурі серцевих тахіаритмій [1,2]. Захворюваність на ці аритмії зростає з віком [10]. Хоча безпосередньо ці аритмії вважають сприятливими, наявність ТП або ФП пов'язана з істотним зростанням ризиків інвалідизації та смертності, передусім опосередковано через інсульти [1,3].

Консервативне лікування ТП малоефективне, ба більше, в деяких пацієнтів приймання антиаритмічних засобів у зв'язку з ФП призводить до виникнення ТП de novo. Враховуючи високу імовірність успіху та низький рівень ускладнень, першою лінією лікування в цих клінічних випадках є хірургічне лікування – здійснення катетерної радіочастотної абляції (РЧА) [2,4]. Цільовою

зоною катетерної абляції при ТП є перехід між тристулковим клапаном і нижньою порожнистою веною (каво-трикуспідальний істмус – КТІ) [5]. Саме в цій зоні можна безпечно й ефективно розірвати патологічне коло реентрі навколо тристулкового клапана, що є причиною ТП [3,6]. Для профілактики виникнення наступного пароксизму ТП має бути створена лінія блока на всю товщину міокарда КТІ, наявність якої перевіряють стимуляційними маневрами під час електрофізіологічного дослідження [9]. Новостворена лінія має бути компетентною на всій довжині, а блок проведення має бути стійким (зберігатися щонайменше протягом 30 хв контрольного часу від останньої аплікації) [7].

Для здійснення РЧА використовують різні електроди, різні варіанти налаштування потужності радіочастотного генератора, а також застосовують різні системи охолодження. Найпоширеніші методики – РЧА за допомогою 8 мм абляційного електрода без охолодження та за допомогою 4 мм електрода з охолодженням [7]. Використання варіантів методик із потужністю генератора до 60 Вт дає змогу досягти успіху, але потребує тривалого стабільного перебування в одній точці, що інколи є доволі складним завданням. Тому здійснюють постійний пошук швидших методів абляції, що скорочує тривалість процедури, а пацієнти їх легше переносять.

Деякі автори запропонували й показали безпечність зменшення тривалості радіочастотних аплікацій шляхом збільшення радіочастотної енергії [8]. Стратегія збільшення енергії показала свою перспективність, але нині достеменно не відомі оптимальні параметри, до яких можна збільшувати енергію та скорочувати тривалість аплікації, не визначено співвідношення ефективності та ризику розвитку імовірних ускладнень. Тому ми запропонували протокол збільшення радіочастотної енергії до 70 Вт із тривалістю аплікації 8 с.

Мета роботи

Порівняти результати радіочастотної катетерної абляції за допомогою 8 мм електрода без охолодження з 4 мм електродом з охолодженням і 4 мм електродом зі збільшеною радіочастотною енергією.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 77 пацієнтів (51 чоловік, 26 жінок) із типовим ТП, яким здійснили катетерну РЧА КТІ у 2019–2021 рр. у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України. Здійснили також ретроспективний аналіз результатів лікування в період 2010–2021 рр.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження – вік від 18 до 65 років, наявність тріпотіння передсердь, що потребувало здійснення РЧА. Критерії виключення – молодший або старший вік, наявність інших захворювань серця (інфекційного чи деструктивного походження, виражена структурна патологія клапанного апарату та клінічні прояви ішемічної хвороби серця), спростування діагнозу тріпотіння передсердь за результатами електрофізіологічного обстеження. Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Публікація матеріалів погоджена комісією з біоетики

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

РЧА КТІ здійснили за традиційною методикою на стаціонарному ангиографі Infinix CC (Toshiba, Японія), за допомогою електрофізіологічного обладнання LabSystem Pro (Bard Electrophysiology, США) та системи охолодження CoolPoint (St. Jude Medical, США).

Залежно від потужності радіочастотної енергії, часу її нанесення, темпу охолодження та характеристик абляційного електрода пацієнтів поділили на 3 групи. У I групу залучили 30 пацієнтів (21 чоловік віком 54 ± 4 роки, 9 жінок віком 52 ± 3 роки), яким РЧА КТІ здійснили за допомогою 8 мм керованого абляційного електрода без охолодження з використанням потужності 60 Вт, тривалість аплікації – 30 с. У II групу – 27 хворих (19 чоловіків віком 55 ± 3 роки, 8 жінок віком 50 ± 8 років), яким РЧА КТІ виконали за допомогою керованого 4 мм абляційного електрода з охолодженням, потужність – 35 Вт, тривалість аплікації – 30 с, темп охолодження – 17 мл/хв. У III групу залучили 20 пацієнтів (11 чоловіків віком 52 ± 7 років, 9 жінок віком 53 ± 6 років), яким РЧА КТІ здійснили 4 мм абляційним електродом з охолодженням, потужність – 70 Вт, тривалість аплікації – 8 с, темп охолодження – 20 мл/хв. Критерієм успішності абляції вважали двоспрямований блок проведення електричного збудження по КТІ, що зберігався протягом 30 хв від останньої аплікації (контрольний час). Якщо проведення по КТІ відновлювалось, наносили додаткові РЧ аплікації, перезапущали контрольний час.

Для оптимізації математичного опрацювання результатів сформували базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистично результати опрацювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 13.0 (Trial version). Відповідність розподілу даних до закону нормального розподілу перевіряли, використовуючи Shapiro–Wilk test. Категоріальні змінні наведені як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали, застосовуючи критерій χ^2 Пірсона (Pearson's Chi-squared test). Статистично значущою вважали різницю на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$).

Результати

Усі пацієнти, залучені в дослідження ($n = 77$) госпіталізовані з приводу нападів серцебиття. Вихідний стан пацієнтів на час госпіталізації характеризувався помірним зниженням скоротливої здатності міокарда. Середня фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) до РЧА становила $45,3 \pm 11,2$ % (референтні значення у здорових осіб – ≥ 55 % [11]): у I групі ($n = 30$) – $45,2 \pm 11,7$ %; у II ($n = 27$) – $45,8 \pm 11,7$ %; у III ($n = 20$) – $44,7 \pm 11,2$ %. Статистично значущих розбіжностей у групах хворих не було: між I та II – $p = 0,4411$, між I та III – $p = 0,4541$, між II та III – $p = 0,4019$ за t-критерієм Стьюдента. Визначили також помірне збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП) порівняно референтними значеннями (2,7–3,8 см для жінок; 3,0–4,0 см для чоловіків [11]). Це могло свідчити про дилатацію порожнини внаслідок персистенції ТП і могло бути наслідком переважання ЛП. Середній розмір ЛП до РЧА становив $5,1 \pm 0,9$ см: у I

групи – $5,1 \pm 0,8$ см, у II – $5,3 \pm 0,9$ см, у III групі – $5,0 \pm 0,9$ см. Статистично значущі розбіжності не виявили: між I та II групою – $p = 0,2487$, між I та III – $p = 0,3702$, між II та III – $p = 0,1832$ за t-критерієм Стьюдента.

Під час госпіталізації, за даними поверхневої ЕКГ, у 40 із 77 пацієнтів (51,9 %) зафіксували синусовий ритм, у 33 (48,1 %) осіб – ТП. Групи спостереження не мали статистично значущих розбіжностей за видом ритму серця (критерій Пірсона – $\chi^2 = 0,5163$).

Кардинальні відмінності між групами пацієнтів визначались обраною тактикою виконання РЧА. У I групі РЧА КТІ здійснили електродом без охолодження з використанням потужності 60 Вт і тривалістю аплікації 30 с; у II групі застосували потужність 35 Вт і тривалість 30 с із темпом охолодження 17 мл/хв; у III групі потужність становила 70 Вт, тривалість аплікації – 8 с, темп охолодження – 20 мл/хв. Усім пацієнтам ($n = 77$) аплікацію виконали в зоні КТІ.

У I групі спостереження при вихідному ТП ($n = 12$) відновлення синусового ритму відбувалось у середньому після $7,3 \pm 0,8$ аплікації РЧА, що потребувало $3,6 \pm 0,4$ хвилини. Середній час від припинення пароксизму ТП на аплікації до настання електрофізіологічних критеріїв двоспрямованого блока по КТІ становив додатково $2,2 \pm 0,8$ хв, середня кількість аплікацій – $4,3 \pm 1,2$. У пацієнтів, яким РЧА здійснили на синусовому ритмі ($n = 18$), час від початку аплікації до настання двоспрямованого блока по КТІ становив $4,3 \pm 0,5$ хв при $8,6 \pm 1,0$ аплікації. Загалом у I групі ($n = 30$) середній час, необхідний для настання двостороннього блока, становив $4,9 \pm 1,0$ хвилини, необхідні $9,8 \pm 1,9$ аплікації.

У II групі спостереження в усіх пацієнтів із ТП ($n = 14$), що персистує, було відновлено синусовий ритм шляхом нанесення $7,8 \pm 0,9$ радіочастотних аплікацій в ділянці КТІ, що тривало $3,9 \pm 0,4$ хв. Відновлення синусового ритму в пацієнтів ($n = 13$) цієї групи відбувалось після ще $4,1 \pm 0,5$ аплікації, на це витрачали ще $2,1 \pm 0,4$ хвилини. У разі ТП формування двоспрямованого блока потребувало $11,2 \pm 0,8$ аплікації та $6,0 \pm 0,4$ хвилини. При вихідному синусовому ритмі формування двоспрямованого блока потребувало $7,3 \pm 0,9$ аплікації та $3,6 \pm 0,4$ хвилини. Загалом у II групі ($n = 27$) середній час, необхідний для настання двостороннього блока, становив $4,9 \pm 1,2$ хвилини, необхідні $9,7 \pm 2,5$ аплікації.

У III групі при вихідному ТП ($n = 11$) відновлення синусового ритму спостерігали після $8,1 \pm 1,2$ аплікації, що тривали $1,0 \pm 0,3$ хв. Після відновлення синусового ритму в усіх випадках було необхідно наносити аплікації до настання блока проведення по КТІ. Середній час від відновлення ритму до блока становив $0,3 \pm 0,1$ хв, середня кількість аплікацій – $2,8 \pm 0,8$. Загалом встановлення двоспрямованого блока при вихідному ТП досягали після $10,9 \pm 1,1$ аплікації, що потребувало $1,4 \pm 0,2$ хв. У пацієнтів, які мали синусовий ритм на час виконання РЧА ($n = 9$), двоспрямований блок КТІ досягнуто в середньому через $0,7 \pm 0,1$ хв, середня кількість аплікацій – $5,4 \pm 0,9$. Синусовий ритм групи III ($n = 20$) вдалося відновити за допомогою РЧА в усіх пацієнтів. У III групі відновлення ритму досягнуто в середньому через $1,1 \pm 0,4$ хв, середня кількість аплікацій – $8,5 \pm 3,1$.

Під час контрольного обстеження через 1 рік після РЧА всі пацієнти ($n = 77$) визначали істотне поліпшення

самопочуття порівняно з вихідним станом. У жодного пацієнта протягом року не зареєстрували рецидиви ТП. За час спостереження у 31 (40,3 %) пацієнта виникали ФП у пароксизмальній формі: в I групі – 13 (43,3 %) випадків, у II – 10 (37,0 %), у III – 8 (40,0 %). Ці результати збігаються із даними інших авторів, які повідомляли про можливість виникнення ФП у 30–50 % пацієнтів із ТП протягом 3 років спостереження після РЧА [12]. Під час об'єктивного обстеження в 34 (44,2 %) хворих зафіксували синусовий ритм: у I групі – 16 осіб, у II – 11, у III – 7 випадків. Із них 27 хворим виконали електричну кардіоверсію, відновлено синусовий ритм.

Під час контрольного обстеження через 1 рік після РЧА за даними ехокардіографії встановили: в усіх пацієнтів не лише зупинили прогресування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, але й відбувалось відновлення скоротливої здатності міокарда. ФВ ЛШ збільшилася з $45,3 \pm 11,2$ % (до РЧА) до $53,8 \pm 12,2$ % через 1 рік після процедури: у I групі ($n = 30$) – до $53,4 \pm 12,5$ %, у II ($n = 27$) – до $53,8 \pm 12,1$ %, у III групі ($n = 20$) – $54,3 \pm 11,4$ %. Порівнюючи з вихідним станом, у всіх групах визначили статистично значущу різницю за t-критерієм Стьюдента: для I групи – $p = 0,024$, II – $p = 0,031$, III – $p = 0,023$. У групах (як і перед РЧА) через 1 рік після втручання статистично значущі відмінності не встановили: між I та II – $p = 0,4627$, між I та III – $p = 0,4219$, між II та III – $p = 0,4562$ за t-критерієм Стьюдента. Через 1 рік після РЧА середній розмір ЛП становив $4,7 \pm 0,8$ см: у I групі – $4,7 \pm 0,7$ см; у II – $4,8 \pm 0,8$ см; у III – $4,5 \pm 0,7$ см. Статистично значущих розбіжностей між групами також не було: між I та II – $p = 0,3502$, між I та III – $p = 0,2268$, між II та III – $p = 0,1550$ за t-критерієм Стьюдента. Зіставивши результати обстеження через 1 рік із вихідними показниками, не виявили жодного випадку збільшення розмірів передсердь. Встановили тенденцію до зменшення розмірів ЛП, хоча статистично значущих відмінностей за t-критерієм Стьюдента не було: I група – $p = 0,059$; II – $p = 0,051$; III – $p = 0,057$.

Обговорення

У всіх пацієнтів групи спостереження ($n = 77$) вдалося досягти критеріїв успішності РЧА. Узагальнивши результати, встановили: всередині кожної з груп спостереження менша кількість необхідних абляцій і менший час, витрачений на абляцію до настання блока КТІ, були в разі вихідного синусового ритму порівняно з вихідним ТП. Ці відмінності за t-критерієм Стьюдента статистично значущі ($p < 0,0001$) в усіх випадках. Імовірно, це зумовлено кращою можливістю диференціації передсердних енограм у разі вихідного синусового ритму щодо групи пацієнтів із пароксизмом ТП.

Порівнявши інтраопераційні характеристики груп спостереження, визначили: у III групі зафіксовано найменший час від початку РЧА до досягнення критеріїв успішності процедури. Ці дані статистично значущі за t-критерієм Стьюдента щодо I ($p = 0,0001$), і II ($p = 0,0001$) групи. Така різниця пов'язана зі скороченням тривалості аплікації внаслідок використання високої енергії, а також зумовлена тим, що необхідно було нанести меншу кількість аплікацій завдяки меншій імовірності зміщення електрода з цільової зони.

Використання протоколу зі збільшеною енергією дало змогу статистично швидше досягти критерії успіху процедури. Скорочення часу до досягнення критеріїв успіху РЧА показано в інших дослідженнях [8], хоча для РЧА використовували меншу енергію (50 Вт протягом 8–10 с). Методика, що запропонували, дає змогу додатково скоротити тривалість аплікації, а отже зменшити ризик дислокації електрода, не призводить до збільшення кількості ускладнень.

В іншому дослідженні [13] автори використовували енергію 50 Вт, тривалість аплікації – до 25 с. На нашу думку, один із важливих факторів, що впливає на нанесення адекватного ураження, – тривалість стабільної позиції електрода під час аплікації. Тривалість, яку застосували автори (25 с), подібна до такої при традиційних методиках, пов'язана зі збільшеним ризиком дислокації електрода, що почасти компенсується збільшеною енергією.

Показники променевого навантаження, а саме добуток доза-площа (DAP, Dose-Area Product) становив у I групі (n = 30) $7,8 \pm 1,7$ Gy.cm², у II (n = 27) – $7,5 \pm 1,5$ Gy.cm², у III (n = 20) – $5,7 \pm 1,0$ Gy.cm². У середньому у групах спостереження (n = 77) DAP дорівнював $7,1 \pm 1,7$ Gy.cm². Статистично значущі розбіжності за t-критерієм Стюдента між I та II групою не зареєстрували (p = 0,2985), а порівняно з III групою різниця вірогідна: між I та III – p = 0,0008, між II та III – p = 0,0004. Середня тривалість рентгену у групах спостереження становила $11,3 \pm 2,5$ хв: у I групі – $12,3 \pm 2,8$ хв, у II – $11,2 \pm 2,2$ хв, у III – $6,8 \pm 1,8$ хв. Статистично значущі відмінності між I та II групою не визначили (p = 0,301), але між I та III – p = 0,0041, між II та III – p = 0,0408 за t-критерієм Стюдента. Середня загальна тривалість процедури (від першої пункції стегнової вени до видалення останнього інтродюсера з вени) у групах спостереження становила $50,1 \pm 15,0$ хв: у I групі – 56 ± 17 хв, у II – 51 ± 12 хв, у III – 40 ± 10 хв. За t-критерієм Стюдента III група статистично значущо відрізнялася від I (p = 0,0028) та II (p = 0,074), а між I та II групою різниця не вірогідна (p = 0,1681).

Під час лікування зафіксували 5 випадків виникнення ускладнень, а саме гематоми в місці пункції стегнової вени (у II групі – 2 випадки, у III – 3), що не потребували хірургічного лікування.

Отже, застосуванням різних методик у всіх пацієнтів досягли позбавлення від ТП і блокади КТІ, що може свідчити про однакову хірургічну ефективність цих методик.

Рецидиви проведення протягом контрольного часу в I та II групах виникали в більш ранній період у проксимальній частині КТІ. Це, на нашу думку, спричинено больовими відчуттями та неможливістю дотримуватися адекватного контакту з ендокардом протягом тривалого (30 с) часу аплікації. В III групі рецидиви виникали пізніше у середній третині КТІ; це могло свідчити про відновлення епікардіального компоненту проведення в зоні найтовщого міокарда КТІ.

У всіх групах не встановили клінічно значущі (тяжкі) ускладнення. Виявлені гематоми в місцях пункції, на нашу думку, не залежать від методики проведення РЧА та пов'язані з прийманням антикоагулянтної терапії. В I групі загальна тривалість процедури найбільша (56 ± 17 хв) при найбільшому променевому наванта-

женні ($7,8 \pm 1,7$ Gy.cm²); у II групі результат середній (51 ± 12 хв) при помірному променевому навантаженні ($7,5 \pm 1,5$ Gy.cm²); у III групі визначили найменшу тривалість процедури (40 ± 10 хв) та найменше променеве навантаження ($5,7 \pm 1,0$ Gy.cm²).

Під час обстеження у віддаленому періоді зареєстрували певне збільшення ФВ ЛШ. На нашу думку, воно спричинене покращенням внутрішньосерцевої гемодинаміки внаслідок відновлення синусового ритму. Виявлення ФП de novo очікуване, збігається з даними інших дослідників.

Висновки

1. Використання протоколу з високою енергією дає змогу досягти критерії успішності абляції КТІ швидше порівняно з традиційними методиками (на 30 % і 22 % відповідно) при меншому променевому навантаженні (на 27 % і 24 % відповідно).

2. Застосування протоколу високої енергії не призводить до збільшення частоти ускладнень, його можна вважати безпечним для клінічного застосування.

Перспективи подальших досліджень передбачають набір більшої кількості пацієнтів із тріпотінням передсердь, у яких будуть використані абляції високих енергій; буде здійснене зіставлення отриманих даних із результатами застосування традиційних методик катетерних абляцій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 08.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.08.2022

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, SI "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

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

Список літератури

- [1] Incidence and Mortality Trends of Atrial Fibrillation/Atrial Flutter in the United States 1990 to 2017 / A. J. DeLago et al. *The American journal of cardiology*. 2021. Vol. 148. P. 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.014>
- [2] Kacprzyk M., Kuniewicz M., Lelakowski J. Trzepotanie przedsionków w praktyce kardiologa [Atrial flutter in cardiology practice]. *Polski merkuriusz lekarski*. 2020. Vol. 48. Issue 285. P. 204-208.
- [3] Heart failure and atrial flutter: a systematic review of current knowledge and practices / M. J. Diamant et al. *ESC heart failure*. 2021. Vol. 8. Issue 6. P. 4484-4496. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13526>

- [4] Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014 / G. Steinbeck et al. *European heart journal*. 2018. Vol. 39. Issue 45. P. 4020-4029. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy452>
- [5] Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Post-cavotricuspid Isthmus Ablation in Typical Atrial Flutter Without History of Atrial Fibrillation / J. H. Li et al. *Frontiers in physiology*. 2021. Vol. 12. P. 763478. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.763478>
- [6] Feasibility of using patient-specific models and the «minimum cut» algorithm to predict optimal ablation targets for left atrial flutter / S. Zahid et al. *Heart rhythm*. 2016. Vol. 13. Issue 8. P. 1687-1698. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.04.009>
- [7] Cosio F. G. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2017. Vol. 6. Issue 2. P. 55-62. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.5.2>
- [8] High-power short-duration radiofrequency ablation of typical atrial flutter / M. Golian et al. *Heart rhythm O2*. 2020. Vol. 1. Issue 5. P. 317-323. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.09.002>
- [9] 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation / H. Calkins et al. *Heart rhythm*. 2017. Vol. 14. Issue 10. P. e275-e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
- [10] Clinical outcomes of solitary atrial flutter patients using anticoagulation therapy: a national cohort study / Y. L. Chen et al. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*. 2019. Vol. 21. Issue 2. P. 313-321. <https://doi.org/10.1093/europace/euy181>
- [11] Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang et al. *European journal of echocardiography*. 2006. Vol. 7. Issue 2. P. 79-108. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014>
- [12] Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence / K. Ellis et al. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007. Vol. 18. Issue 8. P. 799-802. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00885.x>
- [13] The use of a high-power (50 W), ablation index-guided protocol for ablation of the cavotricuspid isthmus / V. Tscholl et al. *Journal of arrhythmia*. 2020. Vol. 36. Issue 6. P. 1045-1050. <https://doi.org/10.1002/joa3.12443>
- 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm*, 14(10), e275-e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
- [10] Chen, Y. L., Lin, Y. S., Wang, H. T., Liu, W. H., Chen, H. C., & Chen, M. C. (2019). Clinical outcomes of solitary atrial flutter patients using anticoagulation therapy: a national cohort study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*, 21(2), 313-321. <https://doi.org/10.1093/europace/euy181>
- [11] Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J., Solomon, S., Spencer, K. T., St John Sutton, M., Stewart, W., American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, Task Force on Chamber Quantification, American College of Cardiology Echocardiography Committee, American Heart Association, & European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology (2006). Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography*, 7(2), 79-108. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014>
- [12] Ellis, K., Wazni, O., Marrouche, N., Martin, D., Gillinov, M., McCarthy, P., Saad, E. B., Bhargava, M., Schweikert, R., Saliba, W., Bash, D., Rosillo, A., Erciyes, D., Tchou, P., & Natale, A. (2007). Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 18(8), 799-802. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00885.x>
- [13] Tscholl, V., Kamieniarz, P., Nagel, P., Landmesser, U., Attanasio, P., & Huemer, M. (2020). The use of a high-power (50 W), ablation index-guided protocol for ablation of the cavotricuspid isthmus. *Journal of arrhythmia*, 36(6), 1045-1050. <https://doi.org/10.1002/joa3.12443>

References

- [1] DeLago, A. J., Essa, M., Ghajar, A., Hammond-Haley, M., Parvez, A., Nawaz, I., Shalhoub, J., Marshall, D. C., Nazarian, S., Calkins, H., Saliccioli, J. D., & Phillips, B. (2021). Incidence and Mortality Trends of Atrial Fibrillation/Atrial Flutter in the United States 1990 to 2017. *The American journal of cardiology*, 148, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.014>
- [2] Kacprzyk, M., Kuniewicz, M., & Lelakowski, J. (2020). Trzepotanie przedsionków w praktyce kardiologa [Atrial flutter in cardiology practice]. *Polski merkuriusz lekarski*, 48(285), 204-208.
- [3] Diamant, M. J., Andrade, J. G., Virani, S. A., Jhund, P. S., Petrie, M. C., & Hawkins, N. M. (2021). Heart failure and atrial flutter: a systematic review of current knowledge and practices. *ESC heart failure*, 8(6), 4484-4496. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13526>
- [4] Steinbeck, G., Sinner, M. F., Lutz, M., Müller-Nurasyid, M., Kääh, S., & Reinecke, H. (2018). Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *European heart journal*, 39(45), 4020-4029. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy452>
- [5] Li, J. H., Xie, H. Y., Chen, Y. Q., Cao, Z. J., Tang, Q. H., Guo, X. G., Sun, Q., & Ma, J. (2021). Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Post-cavotricuspid Isthmus Ablation in Typical Atrial Flutter Without History of Atrial Fibrillation. *Frontiers in physiology*, 12, 763478. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.763478>
- [6] Zahid, S., Whyte, K. N., Schwarz, E. L., Blake, R. C., 3rd, Boyle, P. M., Chrispin, J., Prakosa, A., Ipek, E. G., Pashakhanloo, F., Halperin, H. R., Calkins, H., Berger, R. D., Nazarian, S., & Trayanova, N. A. (2016). Feasibility of using patient-specific models and the "minimum cut" algorithm to predict optimal ablation targets for left atrial flutter. *Heart rhythm*, 13(8), 1687-1698. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.04.009>
- [7] Cosio, F. G. (2017). Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 6(2), 55-62. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.5.2>
- [8] Golian, M., Ramirez, F. D., Alqarawi, W., Hansom, S. P., Nery, P. B., Redpath, C. J., Nair, G. M., Shaw, G. C., Davis, D. R., Birnie, D. H., & Sadek, M. M. (2020). High-power short-duration radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Heart rhythm O2*, 1(5), 317-323. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.09.002>
- [9] Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y. H., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P. S., Chen, S. A., Chung, M. K., Nielsen, J. C., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d'Avila, A., de Groot, N., Di Biase, L., ... Yamane, T. (2017).

Integral neuroimaging criteria for predicting the outcome of the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage on the background of conservative therapy

O. A. Kozolkin^{ID}A,F, A. A. Kuznietsov^{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

The aim of the study was to develop criteria for predicting the outcome of the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) on the background of conservative therapy, taking into consideration the lesion localization in conjunction with neuroimaging parameters of the quantitative severity assessment of the damage to cerebral structures.

Materials and methods. Prospective cohort examination of 314 patients in acute period of SSICH on the ground of conservative treatment. Clinical and neurological examination consisted of using the Full Outline of Unresponsiveness coma scale and NIHSS, neuroimaging with the help of computed tomography with detection of SSICH localization, volume of intracranial hemorrhage, secondary intraventricular hemorrhage and midline shift. Disease acute period outcome was evaluated on the 21st day by the Rankin scale.

Results. It was detected that integrated neuroimaging SSICH's type considering its localization and quantitative severity estimation of cerebral structure injury was closely associated with the disease acute period outcome on the ground of conservative therapy (χ^2 Pearson = 308.6, $P < 0.0001$). Thus, mortality rate was the highest in patients with posteromedial type of thalamic hemorrhage (50.0 %), global type of thalamic hemorrhage (91.7 %) and massive type of striatocapsular hemorrhage (89.8 %). Unfavorable functional outcome as the modified Rankin scale score 4–5 on 21st disease day predominated among patients with posterolateral types of thalamic hemorrhage (76.5 %) and striatocapsular hemorrhage (64.3 %). Whereas the frequency of favorable outcome was the highest among patients with anterior/dorsal type of thalamic hemorrhage (100.0 %), posteromedial (88.0 %), middle (95.0 %), lateral types of striatocapsular hemorrhage (61.9 %) and lobar (74.5 %) hemorrhage.

Conclusions. Posteromedial type of thalamic hemorrhage, global type of thalamic hemorrhage and massive type of striatocapsular hemorrhage are the predictors of lethal outcome of the acute period of SSICH on the background of conservative therapy. Criteria for unfavorable short-term functional outcome are posterolateral types of thalamic and striatocapsular hemorrhage, while anterior/dorsal type of thalamic hemorrhage, posteromedial/middle type of striatocapsular hemorrhage and lobar hemorrhage are associated with favorable outcome of the acute period of the disease.

Key words:

cerebral hemorrhage, neuroimaging, prognosis.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (5), 521-528

*E-mail:

titus3.05@gmail.com

Інтегральні нейровізуалізаційні критерії прогнозування наслідку гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі консервативної терапії

O. A. Козьолкін, А. А. Кузнєцов

Мета роботи – розробити критерії прогнозування наслідку гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК) на тлі консервативної терапії, що враховують локалізацію осередку ураження разом із нейровізуалізаційними параметрами кількісного оцінювання тяжкості ушкодження церебральних структур.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне дослідження 314 пацієнтів у гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Клініко-неврологічне обстеження передбачало оцінювання за шкалою коми Full Outline of Unresponsiveness і шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США; нейровізуалізаційне дослідження здійснили методом комп'ютерної томографії головного мозку з визначенням локалізації осередку ураження, об'єму внутрішньомозкового крововиливу, об'єму вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу та латеральної дислокації серединних структур мозку. Наслідок гострого періоду захворювання оцінювали на 21 добу за модифікованою шкалою Ренкіна.

Результати. Встановили, що інтегральний нейровізуалізаційний тип ССВМК, який враховує його локалізацію та параметри кількісного оцінювання тяжкості ушкодження церебральних структур, тісно асоційований із наслідком гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії (χ^2 Пірсона = 308,6, $p < 0,0001$). Так, рівень летальності найвищий у групах пацієнтів із задньомедіальним (50,0 %), глобальним типами таламічного крововиливу (91,7 %) та масивним типом стріатокапсулярного крововиливу (89,8 %). Неприятливий функціональний наслідок, а саме значення 4–5 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання, домінував у групах пацієнтів із задньолатеральними типами таламічного (76,5 %) та стріатокапсулярного крововиливу (64,3%), тоді питома вага сприятливого функціонального наслідку найбільша в пацієнтів із переднім/заднім типом таламічного крововиливу (100,0 %), задньомедіальним (88,0 %), середнім (95,0 %), латеральним типами стріатокапсулярного крововиливу (61,9 %) та лобарним крововиливом (74,5 %).

Висновки. Предикторами летального наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії є задньомедіальний, глобальний типи таламічного крововиливу і масивний тип стріатокапсулярного крововиливу. Критерії несприятливого короткострокового функціонального прогнозу – задньолатеральні типи таламічного та стріатокапсулярного крововиливу, а передній/задній тип таламічного крововиливу, задньомедіальний/середній тип стріатокапсулярного крововиливу та лобарний крововилив асоційовані зі сприятливим функціональним наслідком гострого періоду захворювання.

Ключові слова:

мозковий крововилив, нейровізуалізація, прогноз.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 521-528

Cerebral hemorrhagic stroke, namely, its most common form – spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) is the most severe type of acute cerebrovascular disorders from the point of view of the medical and social aspects [1–3]. The modern paradigm of the specialized medical care provision to this group of patients primarily involves the use of a personalized approach to the determination of the optimal treatment tactics. The most important basis for making appropriate decisions is to undertake an immediate verification of a short-term prognosis on the background of the conservative therapy [4–6].

Routine clinical practice allows carrying out a verification of short-term period prognosis in this group of patients primarily on the basis of neuroimaging data [7,8]. Quantitative parameters are used to assess the severity of damage to cerebral structures (intracerebral hemorrhage volume, midline shift severity, secondary intraventricular hemorrhage volume) [9–11]. The information on the localization of a lesion is also taken into consideration [12–15]. At the same time, the localization of SSICH and quantitative neuroimaging indicators are closely associated with each other, which determines the feasibility of their assessment along with the definition of integrated neuroimaging patterns. The validity of a comprehensive assessment of these data was shown in our previous study, which identified the appropriate assessment gradations of the cerebral damage severity in patients with SSICH based on clustering of observations with exclusively quantitative neuroimaging criteria. The informative value of these criteria as for the determination of the acute period outcome of the disease was also proven [16].

Therefore, the consideration of the lesion localization in addition to the indicators of quantitative assessment of damage to cerebral structures in patients with SSICH may improve the accuracy of neuroimaging verification of short-term prognosis on the background of conservative therapy.

Aim

The aim of the study was to develop criteria for predicting the outcome of the acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage on the background of conservative therapy, taking into consideration the lesion localization in conjunction with neuroimaging parameters of the quantitative severity assessment of the damage to cerebral structures.

Materials and methods

In order to achieve this goal, a prospective, cohort study involving 314 patients (178 men and 136 women, mean age – 65.2 ± 0.6 years) with the first case of hypertensive SSICH was conducted at the Department of Acute Disorders of Brain Circulation of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Hospital No. 6” of the Zaporizhzhia City Council. The diagnosis was verified on the basis of a comprehensive clinical and neuroimaging examination within 24 hours of the disease onset. The required informed consent to participate in the study was signed by each patient.

The level of neurological deficit was determined at the time of hospitalization and in the dynamics of the acute period of the disease, using the Full Outline of Unrespon-

siveness (FOUR) Coma score and the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). According to the computed tomography brain examination, which was conducted using a scanner Siemens Somatom Spirit (Germany) or Toshiba Astelion (Japan), we detected the localization, linear size of intracerebral hemorrhage, midline shift severity (by the average displacement of the pellucid septum and the pineal gland), the presence of a blood breakthrough into the brain ventricular system. The intracerebral hemorrhage volume (ICHV) was calculated using the ellipsoid formula. The secondary intraventricular hemorrhage volume (IVHV) was determined by the exponential formula, based on the value of the total score on the Intraventricular Hemorrhage (IVH) scale [11]. The sum of ICHV and IVHV were calculated as the intracranial hemorrhage total volume (ICHTV). Depending on the location, thalamic, striatocapsular and lobar hemorrhages were determined.

The types of thalamic and striatocapsular hemorrhages were identified according to the relevant classifications of Chin-Sang Chun et al. (1996, 2000). Thus, thalamic haematomas were classified into four regional types and one global type. The regional types were anterior, dorsal, posterolateral and posteromedial. The anterior type was defined as a haematoma mainly located in the anterior thalamic region supplied by the polar or tuberothalamic artery. The dorsal type was defined as a haematoma located in the dorsal aspect of the thalamus with the main haematoma best seen at a higher level of the computed tomography scans than other types. The posterolateral type was defined as a haematoma located in the territory of the thalamogeniculate arteries. The posteromedial type was defined as a haematoma located in the medial thalamic region supplied by the thalamic-subthalamic paramedian arteries. The global type was defined as a large whole-thalamus haematoma and its bleeding focus was difficult to assess in the brain images [16].

Striatocapsular hemorrhages were divided into five types (four regional and one massive) according to the major vascular territories:

1. the posteromedial type in the anterior choroidal artery territory;
2. the middle type in the medial lenticulostriate artery territory;
3. the posterolateral type in the posteromedial branches of the lateral lenticulostriate artery territory;
4. the lateral type in the subinsular region supplied by the most lateral branches of the lateral lenticulostriate artery;
5. the entire striatocapsular area haematomas were defined as the massive type [17].

All patients were consulted by a neurosurgeon. Conservative therapy was recommended as an optimal treatment tactic, which was carried out according to the Unified Protocol for the provision of medical care to patients with cerebral hemorrhagic stroke, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 275 dated 17.04.2014 [18].

The study did not include patients who corresponded to the following criteria: acute disorders of brain circulation in the anamnesis; intracerebral hemorrhage due to cerebral infarction, brain tumor, receiving anticoagulants; the presence of a confirmed aneurysm or arteriovenous malformation of cerebral vessels; somatic pathology in the stage of decompensation; malignant neoplasms;

Table 1. Comparative analysis of clinical and neuroimaging indicators in patients with thalamic, striatocapsular and lobar hemorrhage

Parameters, units	Localization of SSICH			P
	Thalamic (n = 100)	Striatocapsular (n = 167)	Lobar (n = 47)	
FOUR score	14 (12; 16)	15 (11; 16)	16 (15; 16)	0.0023
NIHSS score	15 (11; 20)	16 (10; 24)	7 (5; 13)	<0.0001
ICHV, mL	8.9 (5.6; 13.1)	23.2 (9.2; 66.3)	10.7 (2.6; 34.5)	<0.0001
MS, mm	2.5 (0.0; 4.0)	2.5 (0.0; 8.0)	0.0 (0.0; 2.0)	<0.0001
IVHV, mL	11.0 (4.7; 30.0)	2.2 (0.0; 30.0)	0.0 (0.0; 0.0)	<0.0001
ICHTV, mL	9.8 (6.6; 14.1)	23.3 (9.2; 67.3)	10.7 (2.6; 35.0)	<0.0001

FOUR: Full Outline of UnResponsiveness Scale; **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Scale; **ICHV:** intracerebral hemorrhage volume; **MS:** midline shift; **IVHV:** intraventricular hemorrhage volume; **ICHTV:** intracranial hemorrhage total volume; **P:** statistical significance of intergroup differences according to the Kruskal–Wallis test.

Table 2. Comparative analysis of clinical and neuroimaging indicators in patients with different types of thalamic hemorrhage, Me (Q1; Q3)

Parameters, units	Type of thalamic hemorrhage				P
	Anterior/dorsal (n = 17)	Posterolateral (n = 51)	Posteromedial (n = 20)	Global (n = 12)	
FOUR score	16 (15; 16)	15 (14; 16)	12 (6; 15)	8 (4; 11)	<0.0001
NIHSS score	9 (7; 10)	15 (12; 18)	19 (12; 30)	30 (23; 30)	<0.0001
ICHV, mL	4.7 (3.4; 7.4)	10.4 (6.5; 12.3)	7.5 (4.5; 10.1)	36.1 (30.2; 58.5)	<0.0001
MS, mm	0.0 (0.0; 2.0)	2.5 (1.5; 3.5)	0.0 (0.0; 3.3)	7.5 (6.3; 9.1)	<0.0001
IVHV, mL	1.8 (0.0; 3.3)	11.0 (6.0; 16.4)	23.2 (9.0; 36.1)	54.6 (30.0; 54.6)	<0.0001
ICHTV, mL	4.8 (3.4; 8.4)	11.4 (7.5; 13.1)	8.3 (5.5; 11.1)	37.1 (31.2; 59.5)	<0.0001

FOUR: Full Outline of UnResponsiveness Scale; **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Scale; **ICHV:** intracerebral hemorrhage volume; **MS:** midline shift; **IVHV:** intraventricular hemorrhage volume; **ICHTV:** intracranial hemorrhage total volume; **P:** statistical significance of intergroup differences according to the Kruskal–Wallis test.

the presence of indications for surgical treatment prescribed by a neurosurgeon.

The following were considered as endpoints: lethal outcome within 21 days from the disease onset; unfavorable functional outcome of the acute period of SSICH in the form of 4–5 points value on the modified Rankin Scale (mRS) on the 21st day of the disease. The value of ≤ 3 points on the mRS was considered as a favorable functional outcome.

Statistical processing of the results was performed using Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, serial number JPZ804I382130ARCN10-J) and MedCalc (version 18.2.1). The form of descriptive statistics (median and interquartile range) and tools for studying null hypotheses on the absence of intergroup differences in quantitative indicators (the Mann–Whitney criterion – for two unrelated samples, the Kruskal–Wallis test – for three or more unrelated samples) were chosen based on the results of the studied indicators distribution (using the Shapiro–Wilk test). Pearson's chi-square test was used to assess the relationship between qualitative (discrete) indicators. We also used logistic regression analysis, calculated the odds ratio (OR), relative risk (RR), as well as indicators of sensitivity (Se) and specificity (Sp). The significance level $P < 0.05$ was considered critical for rejecting the null hypotheses.

Results

Depending on the localization of SSICH, patients were divided into 3 groups: the 1st group consisted of 100 (31.8 %) patients with thalamic hemorrhage, the 2nd group – 167 (53.2 %) patients with striatocapsular hemorrhage, the 3rd group included 47 (15.0 %) patients with lobar hemorrhage. The results of comparison between these groups as for clinical and neuroimaging indicators are shown in *Table 1*.

So, in the group of patients with thalamic hemorrhage, the median ICHV was the lowest, midline shift was detected in 70 (70.0 %) patients, blood breakthrough into

the ventricular system – in 84 (84.0 %) patients, which demonstrated the highest value of the median IVHV and the greatest severity of cerebral syndrome according to the FOUR score. In the group of patients with striatocapsular hemorrhage, the median ICHV was the highest, lateral displacement of the medial structures were detected in 111 (66.5 %) patients, the prevalence of blood breakthrough into the ventricular system was slightly lower (52.1 %). The value of the median ICHV was respectively lower and the cerebral syndrome was less pronounced. The median ICHV values in the group of patients with lobar hemorrhage were 2.2 times lower in comparison to patients with the hemorrhage located in the striatocapsular areas, and only 20.2 % higher than in the group of patients with thalamic hemorrhages, while midline shift and blood breakthrough into the ventricular system were detected in only 14 (29.3 %) and 11 (23.4 %) patients, respectively, which resulted in the lowest severity of cerebral syndrome and the lowest level of neurological deficit.

The structure of thalamic hemorrhages was presented as follows: anterior type – 2 (2.0 %) patients, posterior type – 15 (15.0 %) patients, posterolateral type – 51 (51.0 %) patients, posteromedial type – 20 (20.0 %) patients, global type – 12 (12.0 %) patients. On the basis of a comparative analysis of clinical and neuroimaging indicators, it was found that the group of patients with anterior/dorsal thalamic hemorrhage had the lowest levels of median ICHV and IVHV. Respectively, the severity of cerebral syndrome and neurological deficit were the lowest. The medians of ICHV, IVHV and NIHSS in the group of patients with posterolateral thalamic hemorrhage were 2.2, 6.1 and 1.7 times higher, respectively, in the group of patients with posteromedial thalamic hemorrhage – 1.6, 12.9 and 2.1 times higher, respectively, and in the group with the global type of thalamic hemorrhage – 7.7, 30.3 and 3.3 times, respectively, with a greater severity of cerebral syndrome. The FOUR score in groups of patients with posterolateral, posteromedial and global types of thalamic hemorrhage on comparison to

Table 3. Comparative analysis of clinical and neuroimaging parameters in patients with different types of striato-capsular hemorrhage

Parameters, units	Type of striatocapsular hemorrhage					P
	Posteromedial (n = 25)	Middle (n = 20)	Lateral (n = 21)	Posterolateral (n = 42)	Massive (n = 59)	
FOUR score	16 (16; 16)	16 (16; 16)	15 (14; 16)	16 (14; 16)	6 (5; 13)	<0.0001
NIHSS score	7 (6; 8)	10 (7; 13)	15 (13; 18)	16 (12; 18)	30 (21; 30)	<0.0001
ICHV, mL	1.5 (0.7; 3.4)	6.2 (4.1; 11.8)	20.1 (17.7; 29.6)	19.9 (12.6; 25.1)	80.3 (61.6; 121.1)	<0.0001
MS, mm	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.4)	1.5 (0.0; 3.5)	2.5 (0.0; 3.5)	10.0 (7.3; 13.5)	<0.0001
IVHV, mL	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.2)	8.2 (0.0; 16.4)	30.0 (16.4; 54.6)	<0.0001
ICHTV, mL	1.5 (0.7; 3.4)	6.2 (4.1; 11.8)	20.1 (18.5; 29.6)	20.4 (13.3; 26.1)	81.3 (62.1; 122.1)	<0.0001

FOUR: Full Outline of UnResponsiveness Scale; **NIHSS:** National Institute of Health Stroke Scale; **ICHV:** intracerebral hemorrhage volume; **MS:** midline shift; **IVHV:** intraventricular hemorrhage volume; **ICHTV:** intracranial hemorrhage total volume; **P:** statistical significance of intergroup differences according to the Kruskal–Wallis test.

Table 4. The structure of the options for the outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy in patients with different types of SSICH

Type of SSICH	Acute period outcome on the background of conservative therapy		
	FFO (n = 130)	uFFO (n = 92)	LO (n = 92)
Anterior/dorsal thalamic hemorrhage (n = 17)	17 P ₁ : 100.0 % P ₂ : 13.0 % P ₃ : 5.4 %	0 P ₁ : 0.0 % P ₂ : 0.0 % P ₃ : 0.0 %	0 P ₁ : 0.0 % P ₂ : 0.0 % P ₃ : 0.0 %
Posterolateral thalamic hemorrhage (n = 51)	7 P ₁ : 13.7 % P ₂ : 5.4 % P ₃ : 2.2 %	39 P ₁ : 76.5 % P ₂ : 42.4 % P ₃ : 12.4 %	5 P ₁ : 9.8 % P ₂ : 5.4 % P ₃ : 1.6 %
Posteromedial thalamic hemorrhage (n = 20)	6 P ₁ : 30.0 % P ₂ : 4.6 % P ₃ : 1.9 %	4 P ₁ : 20.0 % P ₂ : 4.3 % P ₃ : 1.3 %	10 P ₁ : 50.0 % P ₂ : 10.9 % P ₃ : 3.2 %
Global thalamic hemorrhage (n = 12)	0 P ₁ : 0.0 % P ₂ : 0.0 % P ₃ : 0.0 %	1 P ₁ : 8.3 % P ₂ : 1.1 % P ₃ : 0.3 %	11 P ₁ : 91.7 % P ₂ : 12.0 % P ₃ : 3.5 %
Posteromedial striatocapsular hemorrhage (n = 25)	22 P ₁ : 88.0 % P ₂ : 16.9 % P ₃ : 7.0 %	3 P ₁ : 12.0 % P ₂ : 3.3 % P ₃ : 1.0 %	0 P ₁ : 0.0 % P ₂ : 0.0 % P ₃ : 0.0 %
Middle striatocapsular hemorrhage (n = 20)	19 P ₁ : 95.0 % P ₂ : 14.6 % P ₃ : 6.1 %	1 P ₁ : 5.0 % P ₂ : 1.1 % P ₃ : 0.3 %	0 P ₁ : 0.0 % P ₂ : 0.0 % P ₃ : 0.0 %
Lateral striatocapsular hemorrhage (n = 21)	13 P ₁ : 61.9 % P ₂ : 10.0 % P ₃ : 4.1 %	6 P ₁ : 28.6 % P ₂ : 6.5 % P ₃ : 1.9 %	2 P ₁ : 9.5 % P ₂ : 2.2 % P ₃ : 0.6 %
Posterolateral striatocapsular hemorrhage (n = 42)	10 P ₁ : 23.8 % P ₂ : 7.7 % P ₃ : 3.2 %	27 P ₁ : 64.3 % P ₂ : 29.3 % P ₃ : 8.6 %	5 P ₁ : 11.9 % P ₂ : 5.4 % P ₃ : 1.6 %
Massive striatocapsular hemorrhage (n = 59)	1 P ₁ : 1.7 % P ₂ : 0.8 % P ₃ : 0.3 %	5 P ₁ : 8.5 % P ₂ : 5.4 % P ₃ : 1.6 %	53 P ₁ : 89.8 % P ₂ : 57.6 % P ₃ : 16.9 %
Lobar hemorrhage (n = 47)	35 P ₁ : 74.5 % P ₂ : 26.9 % P ₃ : 11.1 %	6 P ₁ : 12.8 % P ₂ : 6.5 % P ₃ : 1.9 %	6 P ₁ : 12.8 % P ₂ : 6.5 % P ₃ : 1.9 %

FFO: favorable functional outcome; **uFFO:** unfavorable functional outcome; **LO:** lethal outcome; **P₁:** the prevalence of this outcome in cohort of patients with specific type of SSICH; **P₂:** the prevalence of this type of SSICH in cohort of patients with specific outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy; **P₃:** the prevalence of these patients in general cohort.

patients with anterior/dorsal type of thalamic hemorrhage were 6.3 %, 25.0 % and 50.0 % lower, respectively (Table 2).

The structure of striatocapsular hemorrhages was presented as follows: posteromedial type – 25 (15.0 %) patients, middle type – 20 (12.0 %) patients, lateral type – 21 (12.6 %) patients, posterolateral type – 42 (25.1 %) patients, massive type – 59 (35.3 %) patients. Based on a compara-

tive analysis of clinical and neuroimaging indicators, it was determined that groups of patients with posteromedial and middle types of striatocapsular hemorrhage had the lowest ICHV (1.5 (0.7; 3.4) ml and 6.2 (4.1; 11, 8) ml, respectively), low prevalence of midline shift (20.0 % and 25.0 %, respectively) and no blood breakthrough into the ventricular system, which was registered in only 1 (5.0 %) patient with middle type of striatocapsular hemorrhage (Table 3).

Levels of neurological deficit in the groups of patients with posteromedial and middle types of striatocapsular hemorrhage were 7 (6; 8) and 10 (7; 13) NIHSS score, respectively, while in groups with lateral, posterolateral and massive types of striatocapsular hemorrhage values this indicator constituted 15 (13; 18), 16 (12; 18) and 30 (21; 30) points, which was due to the significantly larger volume of the lesion (20.1 (17.7 (29.6)) ml, 19.9 (12.6; 25.1) ml and 80.3 (61.6; 121.1) ml, respectively) and greater midline shift severity (1.5 (0.0; 3.5) mm, 2.5 (0.0; 3.5) mm and 10.0 (7.3; 13.5) mm, respectively). The blood breakthrough into the ventricular system was recorded in 27 (64.3 %) and 53 (89.8 %) patients with posterolateral and massive types of striatocapsular hemorrhage, respectively, and only 6 (28.6 %) patients with lateral type, so ICHV median was higher in the groups of patients with posterolateral and massive types of striatocapsular hemorrhage. In the studied cohort, lethal outcome was registered in 92 (29.3 %) cases, unfavorable functional outcome – in the same quantity of 92 (29.3 %) patients, favorable functional outcome occurred in 130 (41.4 %) patients. The structure of the options for the outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy in patients with different types of SSICH is shown in Table 4.

It was determined that the type of SSICH was associated with the outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy (Pearson’s chi-square = 308.6, P < 0.0001). Thus, in all patients with anterior/posterior type of thalamic hemorrhage, the acute period of the disease had a favorable functional outcome. Unfavorable functional outcome predominated in the group of patients with posterolateral type of thalamic hemorrhage (76.5 %), while favorable functional outcome was recorded in only 13.7 % of cases, lethal outcome – in 9.8 % of cases. Patients with posteromedial and global types of thalamic hemorrhage had a high proportion of unfavorable outcomes of the acute period of the disease on the background of conservative therapy, with lethal outcome in 50.0 % and 91.7 % of patients, respectively. We did not report any deaths in the groups of patients with posteromedial and middle types of striatocapsular hemorrhage, the share of favorable functional outcome was the highest (88.0 % and 95.0 %, respectively). Mortality rates in patients with lateral and posterolateral types

Table 5. Prognostic value of the type of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage as a predictor of unfavorable outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy (results of univariate logistic regression analysis and determination of relative risk)

Type of SSICH	Univariate logistic regression model		Relative risk	
	OR (95 % CI)	P	RR (95 % CI)	P
Anterior/dorsal thalamic hemorrhage	0.02 (0.00–0.30)	0.0050	0.05 (0.00–0.70)	0.0261
Posterolateral thalamic hemorrhage	5.52 (2.34–12.71)	0.0001	1.62 (1.39–1.90)	<0.0001
Posteromedial thalamic hemorrhage	1.70 (0.64–4.55)	0.2895	1.21 (0.89–1.64)	0.2165
Global thalamic hemorrhage	18.91 (1.11–322.38)	0.0422	1.76 (1.59–1.94)	<0.0001
Posteromedial striatocapsular hemorrhage	0.08 (0.02–0.28)	0.0001	0.19 (0.07–0.56)	0.0024
Middle striatocapsular hemorrhage	0.03 (0.00–0.24)	0.0009	0.08 (0.01–0.54)	0.0098
Lateral striatocapsular hemorrhage	0.41 (0.16–1.02)	0.0545	0.63 (0.36–1.10)	0.1066
Posterolateral striatocapsular hemorrhage	2.53 (1.19–5.34)	0.0153	1.36 (1.12–1.66)	0.0023
Massive striatocapsular hemorrhage	59.38 (8.10–435.28)	0.0001	1.99 (1.75–2.26)	<0.0001
Lobar hemorrhage	0.19 (0.09–0.38)	<0.0001	0.39 (0.24–0.65)	0.0003

OR: odds ratio; RR: relative risk; CI: confidence interval.

Table 6. Prognostic value of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage as a predictor of lethal outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy (results of univariate logistic regression analysis and determination of relative risk)

Type of SSICH	Univariate logistic regression model		Relative risk	
	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	P
Anterior/dorsal thalamic hemorrhage	0.06 (0.00–1.07)	0.0555	0.09 (0.01–1.38)	0.0841
Posterolateral thalamic hemorrhage	0.22 (0.08–0.57)	0.0019	0.30 (0.13–0.69)	0.0050
Posteromedial thalamic hemorrhage	2.58 (1.04–6.44)	0.0414	1.79 (1.11–2.88)	0.0161
Global thalamic hemorrhage	30.01 (3.81–236.17)	0.0012	3.42 (2.65–4.40)	<0.0001
Posteromedial striatocapsular hemorrhage	0.04 (0.00–0.70)	0.0269	0.06 (0.00–0.94)	0.0453
Middle striatocapsular hemorrhage	0.05 (0.00–0.89)	0.0414	0.08 (0.00–1.18)	0.0656
Lateral striatocapsular hemorrhage	0.24 (0.05–1.04)	0.0566	0.31 (0.08–1.17)	0.0843
Posterolateral striatocapsular hemorrhage	0.39 (0.11–0.76)	0.0116	0.37 (0.16–0.86)	0.0212
Massive striatocapsular hemorrhage	48.92 (19.68–121.60)	<0.0001	5.87 (4.35–7.94)	<0.0001
Lobar hemorrhage	0.31 (0.13–0.75)	0.0099	0.40 (0.18–0.85)	0.0181

OR: odds ratio; RR: relative risk; CI: confidence interval.

Table 7. Prognostic value of the SSICH type of as a predictor of unfavorable functional outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy (results of univariate logistic regression analysis and determination of relative risk)

Type of SSICH	Univariate logistic regression model		Relative risk	
	OR (95 % CI)	P	OR (95 % CI)	P
Anterior/dorsal thalamic hemorrhage	0.03 (0.00–0.59)	0.0201	0.06 (0.00–0.96)	0.0463
Posterolateral thalamic hemorrhage	12.93 (5.44–30.76)	<0.0001	2.82 (2.18–3.64)	<0.0001
Posteromedial thalamic hemorrhage	0.94 (0.26–3.43)	0.9246	0.96 (0.44–2.09)	0.9254
Global thalamic hemorrhage	4.28 (0.17–106.21)	0.3750	2.43 (2.07–2.84)	<0.0001
Posteromedial striatocapsular hemorrhage	0.17 (0.05–0.57)	0.0044	0.27 (0.09–0.78)	0.0154
Middle striatocapsular hemorrhage	0.06 (0.01–0.49)	0.0080	0.11 (0.02–0.75)	0.0246
Lateral striatocapsular hemorrhage	0.63 (0.23–1.72)	0.3649	0.75 (0.38–1.47)	0.3978
Posterolateral striatocapsular hemorrhage	4.98 (2.27–10.94)	0.0001	2.08 (1.57–2.74)	<0.0001
Massive striatocapsular hemorrhage	7.41 (0.85–64.56)	0.0696	2.07 (1.40–3.06)	0.0003
Lobar hemorrhage	0.19 (0.08–0.47)	0.0004	0.31 (0.14–0.66)	0.0022

OR: odds ratio; RR: relative risk; CI: confidence interval.

of striatocapsular hemorrhage were 9.5 % and 11.9 %, while the first subcohort had a relatively higher proportion of favorable functional outcome (61.9 % vs. 23.8 %) and the largest share of unfavorable functional outcome (64.3 % vs. 28.6 %) in the second subcohort. The mortality rate in the group of patients with massive type of striatocapsular hemorrhage was 89.8 %, and among the surviving patients the acute period of the disease had an unfavorable functional outcome in 83.3 % of cases. In the structure of variants of the acute period of the disease in patients with lobar hemorrhage, the prevalence of favorable functional outcome was the largest (74.5 %), while unfavorable variants occurred in 25.0 % (unfavorable functional outcome 12.5 %, lethal outcome – 12.5 %).

On the basis of a logistic regression analysis, types of thalamic (posterolateral, global) and striatocapsular hemorrhage (posterolateral, massive) were identified, which were predictors of unfavorable outcomes of the acute period and associated with increased risk of recurrence on the background of conservative therapy. The risk was increases by 1.6 ($P < 0.0001$), 1.8 ($P < 0.0001$), 1.4 ($P = 0.0023$) and 2.0 times ($P < 0.0001$), respectively (Table 5).

It was determined that the criteria for unfavorable vital prognosis on the background of conservative therapy were posteromedial type of thalamic hemorrhage (OR (95 % CI) = 2.58 (1.04–6.44), $P = 0.0414$; Se = 10.9 %, Sp = 95.5 %), global type of thalamic hemorrhage (OR

(95 % CI) = 30.01 (3.81–236.17), $P = 0.0012$; Se = 12.0 %, Sp = 99.6 %) and massive type of striatocapsular hemorrhage (OR (95 % CI) = 48.92 (19.68–121.60), $P < 0.0001$, Se = 57.6 %, Sp = 97.3 %). They were associated with a risk of death increased by 1.8 ($P = 0.0161$), 3.4 ($P < 0.0001$) and 5.9 times ($P < 0.0001$), respectively (Table 6).

It was proved that in patients with other types of thalamic hemorrhage (anterior/posterior, posterolateral), striatocapsular hemorrhage (posteromedial, middle, posterolateral), as well as with lobar hemorrhage, the vital prognosis on the background of conservative therapy was favorable. The prognosis was relatively favorable in patients with lateral type of striato-capsular hemorrhage and depended on the further course of the disease.

On the basis of a logistic regression analysis, the results of which are shown in Table 7, it was found that predictors of unfavorable functional outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy were posterolateral type of thalamic hemorrhage (OR (95 % CI) = 12.93 (5.44–30.76), $P < 0.0001$; Se = 42.4 %, Sp = 94.6 %) and posterolateral type of striatocapsular hemorrhage (OR (95 % CI) = 4.98 (2.27–10.94), $P = 0.0001$; Se = 29.4 %, Sp = 92.5 %). The above-mentioned types of SSICH were associated with an increased risk of the endpoint by 2.8 ($P < 0.0001$) and 2.1 times ($P < 0.0001$), respectively. The criteria of favorable functional outcome were anterior/dorsal type of thalamic hemorrhage (OR (95 % CI) = 0.03 (0.00–0.59), $P = 0.0201$), posteromedial type of striatocapsular hemorrhage (OR (95 % CI) = 0.17 (0.05–0.57), $P = 0.0044$), middle type of striatocapsular hemorrhage (OR (95 % CI) = 0.06 (0.01–0.49), $P = 0.0080$), as well as lobar hemorrhage (OR (95 % CI) = 0.19 (0.08–0.47), $P = 0.0004$).

Discussion

As a result, we studied in detail the structure of options of the acute period outcome after hemorrhagic hemispheric stroke on the background of conservative therapy in patients with different integrated neuroimaging types, taking into consideration the localization of SSICH and the parameters for quantifying the severity of cerebral damage. It was determined that posteromedial type of thalamic hemorrhage, global type of thalamic hemorrhage and massive type of striatocapsular hemorrhage were associated with the increased risk of lethal outcome of the acute period of SSICH on the background of conservative therapy. The presence of global type of thalamic hemorrhage and massive type of striatocapsular hemorrhage in the spectrum of predictors of lethal outcome, confirmed the leading role of lesion volume in thanatogenesis, because the largest volume of SSICH (regardless of location) in integration with perifocal edema initiated the dislocation of caudal directions with the further development of the temporal-tentorial wedge and/or wedge in the cervical-dural funnel. Under these circumstances, the development of secondary (dislocation) hemorrhages in the brain stem was quite common. The above data are consistent with the results of our previous studies [11,19], as well as with the works of other researchers [20,21], demonstrating the diagnostic informative value of such quantitative neuroimaging indicators as intracerebral hemorrhage and lateral displacement of midbrain in the verification of short-term vital signs.

Patients with global thalamic hemorrhage demonstrated that an additional factor in thanatogenesis was the blood breakthrough into the ventricular system with the development of massive secondary intraventricular hemorrhage and the resulting cerebrospinal fluid disorders (including internal occlusive hydrocephalus), which is also consistent with our previous studies [11,19] and the works of other researchers who showed that the volume of secondary intraventricular hemorrhage was an independent predictor of unfavorable outcomes in patients with SSICH [9,10]. Thus, despite the lower volume of intracerebral hemorrhage in comparison with the subcohort of patients with massive type of striatocapsular hemorrhage (36.1 (30.2; 58.5) ml vs. 80.3 (61.6; 121.1) ml), the level of mortality in the group of patients with global thalamic hemorrhage was also quite high (91.7 % vs. 89.8 %) due to a significantly higher volume of secondary intraventricular hemorrhage (54.6 (30.0; 54.6) ml vs. 30.0 (16.4; 54.6) ml).

Based on the study of the acute period of the disease structure on the background of conservative therapy depending on the type of thalamic hemorrhage, it was found that patients with posterior medial type had the highest mortality (50.0 % vs. 9.8 % and 0.0 % in groups with posterolateral and anterior/dorsal types), because the specified contingent of patients (taking into account anatomical features) had the largest volume of secondary intraventricular hemorrhage (23.2 (9.0; 36.1) ml vs. 11.0 (6.0; 16.4) ml and 1.8 (0.0; 3.3) ml, respectively). Thus, the informative value of thalamic localization of SSICH as one of the criteria for unfavorable vital prognosis should be assessed differently based on the type of thalamic hemorrhage.

In accordance with the logistic regression analysis, posterolateral type of thalamic hemorrhage and posterolateral type of striatocapsular hemorrhage were associated with unfavorable functional outcome of the acute period of the disease. Both of these types of SSICH were characterized by lesions of posterior limb of internal capsule which caused the severe motor deficit in combination with severe disorders of sensitivity (including proprioception) explaining the negative impact on functional recovery after stroke, while the short-term functional prognosis on the background of conservative therapy in patients with anterior/dorsal type of thalamic hemorrhage, posteromedial/middle type of striatocapsular hemorrhage, lobar hemorrhage was favorable. The results are consistent with the data of C. Delcourt et al. (2017), according to which thalamic localization of intracerebral hemorrhage was a predictor of lethal outcome of the acute period of the disease, lesion of posterior limb of internal capsule was associated with unfavorable functional outcome, while lobar hemorrhage was a criterion for favorable functional prognosis [15]. However, the above-mentioned study did not apply a differentiated definition of the thalamic hemorrhage type, that, in our opinion, may reduce the accuracy of verification of a short-term prognosis in this group of patients.

However, the results of logistic regression analysis showed that the neuroimaging verification of short-term prognosis in patients with lateral striatocapsular hemorrhage was the most difficult. The vital prognosis in this group of patients could be considered relatively favorable while the functional prognosis was ambivalent and required

the comparison of the neurological deficit level, as well as further dynamic monitoring of both – quantitative neuroimaging parameters (volume of intracerebral hemorrhage, shift of the median brain structures) and clinical and neurological parameters.

Thus, the study proved the relation between the integrated neuroimaging type SSICH, which takes into account not only the location but also the parameters of quantitative assessment of the severity of damage to cerebral structures, and the outcome of the acute period of the disease, demonstrating high prognostic value for neuroimaging type, and proved the viability of the determination of the short-term prognosis on the background of conservative therapy as a part of the basis for choosing the optimal treatment tactics in this group of patients.

Conclusions

1. Integral neuroimaging type of SSICH, which takes into account its location and parameters of quantitative assessment of the severity of damage to cerebral structures, is closely associated with the outcome of the acute period of the disease on the background of conservative therapy (Pearson's chi-square = 308.6, $P < 0.0001$) and is an informative criterion for the verification of the short-term prognosis in this group of patients. Posteromedial type of thalamic hemorrhage (OR (95 % CI) = 2.58 (1.04–6.44), $P = 0.0414$), global type of thalamic hemorrhage (95 % CI) = 30.01 (3.81–236.17), $P = 0.0012$) and massive type of striatocapsular hemorrhage (OR (95 % CI) = 48.92 (19.68–121.60), $P < 0.0001$) are highly specific predictors of lethal outcome of the acute period of SSICH.

2. Highly specific criteria of unfavorable short-term functional prognosis in patients with SSICH on the background of conservative therapy are posterolateral types of thalamic hemorrhage (OR (95 % CI) = 12.93 (5.44–30.76), $P < 0.0001$) and striatocapsular hemorrhage (CI) = 4.98 (2.27–10.94), $P = 0.0001$), while anterior/dorsal type of thalamic hemorrhage, posteromedial/middle type of striatocapsular hemorrhage and lobar hemorrhage are associated with the favorable functional outcome of the acute period of the disease.

The prospect of further research is to develop a differentiated approach to determination of the optimal treatment tactics in patients with SSICH, based on the results of integrated neuroimaging verification of a short-term prognosis on the background of conservative therapy.

Funding

The study is funded as a part of scientific research work at Zaporizhzhia State Medical University "Improving diagnosis and treatment of cerebral circulation disorders at different stages of the disease", state registration No. 0118U007145.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.06.2022
Після доопрацювання / Revised: 26.07.2022
Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Information about authors:

Kozolkin O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9878-5798](https://orcid.org/0000-0001-9878-5798)

Kuznietsov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6118-9682](https://orcid.org/0000-0002-6118-9682)

Відомості про авторів:

Козьолкін О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.



Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Morotti, A., & Goldstein, J. N. (2016). Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emergency medicine clinics of North America*, 34(4), 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.010>
- [2] Schrag, M., & Kirshner, H. (2020). Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(15), 1819-1831. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.066>
- [3] Dastur, C. K., & Yu, W. (2017). Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and vascular neurology*, 2(1), 21-29. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000047>
- [4] Hostettler, I. C., Seiffge, D. J., & Werring, D. J. (2019). Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(7), 679-694. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1623671>
- [5] Veltkamp, R., & Purrucker, J. (2017). Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Current neurology and neuroscience reports*, 17(10), 80. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0783-5>
- [6] Weimar, C., & Kleine-Borgmann, J. (2017). Epidemiology, Prognosis and Prevention of Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Current pharmaceutical design*, 23(15), 2193-2196. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161027152234>
- [7] Thabet, A. M., Kottapally, M., & Hemphill, J. C., 3rd (2017). Management of intracerebral hemorrhage. *Handbook of clinical neurology*, 140, 177-194. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63600-3.00011-8>
- [8] Williamson, C., Morgan, L., & Klein, J. P. (2017). Imaging in Neurocritical Care Practice. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 38(6), 840-852. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608770>
- [9] You, S., Zheng, D., Delcourt, C., Sato, S., Cao, Y., Zhang, S., Yang, J., Wang, X., Lindley, R. I., Robinson, T., Anderson, C. S., & Chalmers, J. (2019). Determinants of Early Versus Delayed Neurological Deterioration in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 50(6), 1409-1414. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024403>
- [10] Specogna, A. V., Turin, T. C., Patten, S. B., & Hill, M. D. (2014). Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 9(5), e96743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096743>
- [11] Kuznietsov, A. A. (2018). Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Zaporozhye Medical Journal*, 20(4), 543-547. <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/137097>
- [12] Neiswander, B. L., Hu, K., Tan, Z., Zakrzewski, J., Kheirkhah, P., Kumar, P., Shah, M., Cotanche, D., Shah, K., Esfahani, D. R., & Mehta, A. I. (2018). Location of Thalamic Hemorrhage Impacts Prognosis. *World neurosurgery*, 116, e525-e533. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.026>
- [13] Ruiz-Sandoval, J. L., Chiquete, E., Parra-Romero, G., Carrillo-Loza, K., Parada-Garza, J. D., Pérez-Gómez, H. R., Ochoa-Plascencia, M. R., & Aguirre-Portillo, L. (2019). Hypertensive thalamic hemorrhage: analysis of short-term outcome. *The International journal of neuroscience*, 129(2), 189-194. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1518905>
- [14] Sreekrishnan, A., Dearborn, J. L., Greer, D. M., Shi, F. D., Hwang, D. Y., Leasure, A. C., Zhou, S. E., Gilmore, E. J., Matouk, C. C., Petersen, N. H., Sansing, L. H., & Sheth, K. N. (2016). Intracerebral Hemorrhage Location and Functional Outcomes of Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neurocritical care*, 25(3), 384-391. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0276-4>
- [15] Delcourt, C., Sato, S., Zhang, S., Sandset, E. C., Zheng, D., Chen, X., Hackett, M. L., Arima, H., Hata, J., Heeley, E., Al-Shahi Salman, R., Robinson, T., Davies, L., Lavados, P. M., Lindley, R. I., Stapf, C., Chalmers, J., Anderson, C. S., & INTERACT2 Investigators (2017). Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. *Neurology*, 88(15), 1408-1414. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003771>

- [16] Chung, C. S., Caplan, L. R., Han, W., Pessin, M. S., Lee, K. H., & Kim, J. M. (1996). Thalamic haemorrhage. *Brain*, 119(Pt 6), 1873-1886. <https://doi.org/10.1093/brain/119.6.1873>
- [17] Chung, C. S., Caplan, L. R., Yamamoto, Y., Chang, H. M., Lee, S. J., Song, H. J., Lee, H. S., Shin, H. K., & Yoo, K. M. (2000). Striatocapsular haemorrhage. *Brain*, 123(Pt 9), 1850-1862. <https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1850>
- [18] Ministry of Health of Ukraine. (2014, April 17). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hemorahichnomu insulti [On Approval and Introduction of Medical and Technological Documents for Standardization of Care in Ischemic Stroke (No. 275)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0275282-14#Text>
- [19] Kozyolkin, O. A., & Kuznietsov A. A. (2020). Prohnostychnie znachennia intehralnoi otsinky tiazhkosti urazhennia tserebralnykh struktur u patsientiv u hostromu periodi spontannoho supratentorialnoho vnutrishnomozkovoho krovovylyvu [Prognostic value of integrated brain structures affection assessment in patients in acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (4), 95-106. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11760>
- [20] Panchal, H. N., Shah, M. S., & Shah, D. S. (2015). Intracerebral Hemorrhage Score and Volume as an Independent Predictor of Mortality in Primary Intracerebral Hemorrhage Patients. *The Indian journal of surgery*, 77(Suppl 2), 302-304. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0803-2>
- [21] Safatli, D. A., Günther, A., Schlattmann, P., Schwarz, F., Kalf, R., & Ewald, C. (2016). Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surgical neurology international*, 7(Suppl 18), S510-S517. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.187493>

Key astroglial markers in human liver cirrhosis of different degree: immunohistochemical study

T. V. Shulyatnikova *^{A,B,C,D}, V. O. Tumanskyi ^{A,E,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The aim of the study – determining the immunohistochemical levels of the GFAP, GS and AQP4 in different regions of the human brain in the conditions of liver cirrhosis of different degree.

Materials and methods. The study was performed on sectional material of 90 patients who suffered during lifetime from liver non-alcoholic cirrhosis of classes A (n = 30, group “A”), B (n = 30, group “B”) and C (n = 30, group “C”) according to Child–Pugh classification, including 59 (65.55 %) cases with clinical symptoms of I–IV grade hepatic encephalopathy. Cortex, white matter, hippocampus, thalamus, striopallidum, cerebellum, were examined using immunohistochemical method for evaluation of GFAP, GS and AQP4 levels.

Results. GFAP expression gradually decreased from classes A to C of cirrhosis. The most expressed GFAP decline was found in class C in the cortex and thalamus (6.74- and 6.23-fold decrease). Contrary to GFAP, GS expression gradually increased along with aggravation of cirrhosis. The most prominent augmentation of GS was related in the cortex and thalamus in “C” group, respectively 4.34- and 4.26-fold increase. AQP4 levels also showed growing mode correlated with cirrhosis aggravation. The highest increase was found in the cortex and thalamus in “C” group (4.25- and 4.34-fold increase, respectively). Starting from class B, altered GFAP, GS, and AQP4 levels showed region-dependent relationships. GS and AQP4 were positively correlated in all 6 studied regions, while the inverse relationships were found between GFAP vs. GS and GFAP vs. AQP4 proteins.

Conclusions. As early as in class A of cirrhosis, dynamic molecular alterations are occurred in the brain astrocytes, indicating the progressive development of astroglial remodeling with a violation of its cytoskeleton and redistribution of molecular domains within cells. This phenomenon is region- and time-specific; its signs get stronger with time from class to class, becoming most pronounced in class C. Among studied brain regions, cortex and thalamus are characterized by the most pronounced protein changes. Starting from class B, the remarkable relationship is seen between molecular changes of both direct and inverse type. Simultaneously emerging links might indicate synergistic involvement of these molecules in astroglial remodeling in chronic hepatic encephalopathy. Alterations in the mentioned astroglial molecular complex can serve both as a diagnostic marker of reactive astrogliosis during liver cirrhosis and represent a target for novel therapeutic approaches regarding encephalopathy in cirrhotic patients.

Key words:

liver cirrhosis, astroglia, reactivity, GFAP, GS, AQP4, hepatic encephalopathy, immunohistochemistry.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (5), 529-537

*E-mail:
shulyatnikova.tv@gmail.com

Ключові маркери астроглії при цирозі печінки різних ступенів тяжкості у людини: імуногістохімічне дослідження

Т. В. Шулятнікова, В. О. Туманський

Мета роботи – визначення імуногістохімічних рівнів GFAP, GS та AQP4 у різних ділянках головного мозку людини за умов цирозу печінки різних ступенів тяжкості.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на секційному матеріалі 90 пацієнтів, які протягом життя хворіли на неалкогольний цироз печінки класів А (n = 30, група «А»), В (n = 30, група «В») та С (n = 30, група «С») за класифікацією Чайлд–П'ю, у тому числі 59 (65,55 %) випадків із клінічною симптоматикою печінкової енцефалопатії I–IV ступенів. За допомогою імуногістохімічного методу досліджували кору, білу речовину, гіпокамп, таламус, стріо-палідум і мозочок для оцінювання рівнів GFAP, GS та AQP4.

Результати. Експресія GFAP поступово знижувалася, починаючи з цирозу класу А, набула найменших значень у корі та таламусі хворих класу С (зменшення у 6,74 і 6,23 раза). На відміну від GFAP, експресія GS поступово зростала разом з обтяженням цирозу. Найвиразніше підвищення GS виявили в корі, таламусі в групі «С» (у 4,34 і 4,26 раза відповідно). Рівні AQP4, що зростали, також корелювали з підвищенням класу цирозу. Найбільший приріст виявили в корі, таламусі в групі «С» (підвищення в 4,25 і 4,34 раза). Починаючи з класу В, у змінах експресії GFAP, GS і AQP4 встановили регіон-залежні кореляційні зв'язки. GS і AQP4 позитивно корелюють між собою в усіх 6 регіонах, що дослідили, а між білками GFAP/GS, GFAP/AQP4 виявили зворотний зв'язок.

Висновки. Починаючи з цирозу класу А, в астроцитах головного мозку відбуваються динамічні молекулярні зміни, що свідчать про поступовий розвиток астрогліального ремоделювання з пошкодженням цитоскелета та перерозподілом молекулярних доменів у клітинах. Це явище має залежність від регіону мозку та періоду хвороби; його ознаки посилюються з кожним наступним класом цирозу, набуваючи найбільшої виразності в класі С. З-поміж відділів головного мозку, що вивчали, кора й таламус характеризуються найсуттєвішими змінами експресії білків. Починаючи з класу В, визначали очевидні кореляційні зв'язки між молекулярними змінами і прямого, і зворотного типу. Одночасне виникнення такої кореляції вказує на синергетичну участь цих молекул в астроцитарному ремоделюванні при хронічній печінковій енцефалопатії. Зміни цього астрогліального молекулярного комплексу можна використовувати як діагностичний маркер реактивного астрогліозу при цирозі печінки, а також вони можуть бути мішенню для нових терапевтичних підходів щодо енцефалопатії в таких пацієнтів.

Ключові слова:

цироз печінки, астрогліальна реактивність, GFAP, GS, AQP4, печінкова енцефалопатія, імуногістохімія.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 5(134).
С. 529-537

According to the WHO data, liver cirrhosis is among leading causes of non-infectious morbidity and one of the twenty most common causes of death worldwide (<http://www.who.int/>) [1]. Hepatic encephalopathy (HE) is a severe consequence of liver cirrhosis with incidence about 30–45 % [2], manifesting as a complex neuropsychiatric disorder and leading to lethal outcome in about 90 % of patients with acute-on-chronic liver failure [3]. The American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)/European Association for the Study of the Liver (EASL) practice guidelines for HE defines HE as “Brain dysfunction caused by liver failure and/or portal-systemic shunting, ...” [4].

HE is classified in type “A”, linked to acute liver failure; type “B” related to porto-systemic bypass; and type “C” reasoned primarily by liver cirrhosis [5]. Regarding the severity and according to the West–Haven criteria, HE is categorized as: (I) Grade 0 – “minimal” or latent HE (subclinical) when diagnostics of neuro-cognitive deficit is complicated without special psychometric tests; (II) Grade I – mild neuro-psychiatric abnormalities, “sleep-wake” cycle inversion; (III) Grade II – significant neurocognitive disorders in form of asterixis, seizures, hyperreflexia, time disorientation, prominent behavioural alterations, lethargy; (IV) Grade III – drowsiness, profound neurocognitive dysfunction, amnesia, disorientation in place and time, stuporous state with response to stimuli; (V) Grade IV – coma (precoma-1, precoma-2, coma-1, coma-2 – corresponded to the Glasgow Coma Scale) [5,6]. The first two grades (0 and I) refer to “covert” forms, while II–IV grades – to “overt” HE [6]. Along with ascites and varicose bleeding, overt HE reflects disease decompensation, hereby serves as a clinical marker of high risk for lethal outcome [5].

Current hypotheses of HE is linked to abnormal metabolism of ammonia, glutamine, amino acids (Tyrosine, Phenylalanine, Valine, Isoleucine, Leucine), action of inflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF α , manganese, neuroinflammation, all resulted in dysregulated neurotransmission, neurocognitive and functional disability of patients with HE [3,4,7]. In the brain hyperammonemic conditions, the most vulnerable appear astrocytes being the only source of glutamine synthetase to metabolize ammonia [8]. Hyperammonemia leads to glutamine accumulation in astrocytes, which induces development of cerebral edema-swelling ending with coma and lethal outcome in case of decompensated acute-on-chronic liver failure [9]. Recent studies evidenced a special role of astrocyte senescence in HE pathophysiology, which was suggested to be linked to abnormal growth factor signaling, altered glutamate metabolism and synaptic dysfunction [10,11]. It was proven experimentally and on human postmortem material, that in hyperammonemia, astrocytes gain specific reactive signs characterized by acquiring Alzheimer Type II phenotype with profound molecular and functional remodeling [12–14]. This state of astroglia in HE, C. Escartin et al. recommended to define as “diseased astrocytes” [15]. The central homeostatic neuroglia, losing its principal functions, initiate critical violations of fundamental physiological processes in the nervous tissue reflected in synaptic dysfunction, neurotransmitter imbalance, abnormal water homeostasis, disturbance of glymphatics and accumulation of toxic products, reduced microcirculation, blood-brain barrier (BBB) leakage, etc. [14,16].

Among central specific astrocytic molecules glial fibrillary acidic protein (GFAP) is one of the most critical. Known functions of the intermediate filament GFAP are focused mainly on regulation of cell volume, motility and structural stability [7]. It was evidenced in *in vitro* and *in vivo* studies that GFAP appeared regionally downregulated in HE, which was related to hyperammonemia-induced decline of ATP levels, oxidative/nitrosative stress, nitration of tyrosine residues, oxidation of RNA and astrocyte swelling [7]. Despite a long history of research on the revealing the precise role of GFAP in the mechanisms of edema development during HE, this issue is still uncovered. Blood-borne and liquor-borne ammonia crossing the BBB or brain-cerebrospinal barrier, once in the brain, is metabolized solely by glutamine synthetase (GS) into glutamine at the astrocytic perivascular end-feet [17]. Glutamine, a precursor of glutamate and gamma-aminobutyric acid, being released by astrocytes, then taken up by neurons, where it can be converted into the aforementioned neurotransmitters [18].

It was reported in earlier animal, *in vitro* and instrumental human studies that GS appeared to be upregulated in different brain regions in the conditions of acutely developed hyperammonemia [9,19], but not altered, downregulated or elevated in chronic forms of HE or liver disease without HE [7,9]. Given the mixed and conflicting earlier findings regarding the response of GS to acute/chronic hyperammonemia, this question still needs to be addressed. Aquaporin-4 (AQP4) is another critical protein of astrocytes, predominant water channel in the brain, which undergo alteration in response to hyperammonemia. Numerous studies have evidenced that this transmembrane protein enriched in astrocytic perivascular end-feet and responsible for the brain water homeostasis can be upregulated as well as reduced in acute and chronic liver diseases accompanied by hyperammonemia [7,20]. Despite the controversial findings, it was supposed that AQP4 alteration may play a principal role in cytotoxic and/or vasogenic edema formation occurring in HE brains. This statement needs further arguments to uncover the mechanisms that control edematous changes during liver cirrhosis in humans.

In sum, all above central proteins of the astrocytes are substantially altered and undergo changes of their regulation, expression and activity in HE. However, despite numerous studies with unambiguous results, the roles of each protein in compensated and decompensated HE is obscure, determining the relevance of the present research.

Aim

Immunohistochemical determination of the GFAP, GS and AQP4 levels in different regions of the human brain in the conditions of liver cirrhosis of different degree.

Materials and methods

The study was performed on sectional material of 90 patients who suffered during lifetime from liver non-alcoholic cirrhosis of classes A (30 cases, group “A”), B (30 cases, group “B”) and C (30 cases, group “C”) according to the Child–Pugh classification [21]. Etiologically, cirrhosis was classified as viral 64 (71.12 %), secondary biliary 13 (14.44 %), congestive 9 (10.00 %), drug-induced 2 (2.22 %), and cryptogenic

2 (2.22 %). Cases with concomitant diseases or conditions that could be accompanied by intoxication effect, such as renal diseases, cancer, necrotizing pathologies, severe inflammatory processes in the organism, etc., were excluded from the study cohorts, as well as the alcoholic, cancerous nature of liver failure and exogenic intoxications. Among the patients, 56 (62.22 %) were male aged 39–86 years and 34 (37.77 %) female aged 43–72 years. The mean age of all patients was 65 ± 3 years.

In groups "A" and "B", liver cirrhosis was diagnosed as an underlying or concomitant disease. Morphologically, class A cirrhosis was represented by inactive incomplete septal cirrhosis in 27 (90.00 %) cases and it was clinically accompanied by HE symptoms of Grade I in 8 (26.66 %) cases, which was documented in the medical history and case diaries. In group "B", cirrhosis was found in inactive in 20 (66.66 %) cases and in 10 (33.33 %) cases – in active forms; represented by macronodular 13 (43.33 %), micronodular 4 (13.33 %), mixed 8 (26.66 %), and incomplete septal 5 (16.68 %) variants. HE was characteristic of 21 (70.00 %) cases of class B cirrhosis being presented by Grade I or Grade II symptoms and figured either in case histories in a list of clinical symptoms and/or was reflected in the clinical diagnosis. Causes of death in groups "A" and "B" were complications of the main disease manifested by acute cardiovascular and/or respiratory failure.

In group "C", liver cirrhosis represented the main disease with the disease history of 11–35 years and lethal complications in form of varicose bleeding from the esophagus and the gastric cardia, acute cardiac failure, pneumonia, acute hepatorenal failure, HE and their combinations. Morphologically, class C was ranged: 23 (76.66 %) micronodular, 2 (6.68 %) macronodular and 5 (16.66 %) mixed variants. In 100 % of cases of class C, HE was indicated either in the clinical diagnosis or in the diaries of the case histories, being presented by HE symptoms of Grade II–III at a time of death in 23 (76.66 %), including Grade IV, hepatic coma, in 7 (23.33 %) cases, it was assessed on the Glasgow Coma Scale [22].

The control group was represented by 30 cases of death from acute cardiovascular failure with conditionally intact liver and the absence of any other intoxication factors; mean age 59.0 ± 2.5 years.

In each case, the clinical and laboratory data of the case histories were analyzed in detail. During the autopsy, sectional material of the organs was taken in the amount provided for making a pathoanatomical diagnosis. For histopathological analysis, brain and liver specimens were fixed in 10 % buffered formalin, subjected to a standard processing steps, embedded in paraffin blocks; histological examination was performed in sections stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical (IHC) study of astroglial reactivity was carried out using material from sensorimotor cortex, subcortical white matter, hippocampus, thalamus, striopallidum and cerebellum (molecular layer, granular layer and white matter) of the brain. IHC study was carried out according to the standard protocol provided by the antibody manufacturer using primary antibodies: mouse monoclonal anti-GFAP (clone ASTRO6), rabbit polyclonal anti-GS, rabbit polyclonal anti-AQP4 (all from Thermo Scientific, USA) and Ultra VisionQuanto Detection imaging system with diaminobenzidine (Thermo Scientific Inc., USA). In all

cases, IHC reactions were assessed in 5 standardized fields of view (SFV) in each listed brain region at a magnification of $\times 200$ with a microscope Scope. A1 "Carl Zeiss" (Germany), Jenoptik Progres Gryphax 60N-C1"1,0x426114 (Germany) camera and the program Videotest-Morphology 5.2.0.158 (VideoTest LLC). Expression of GFAP, GS and AQP4 was assessed as a percentage of the relative area (S rel, %) of immune-positive labeling to the total area of SFV.

Data were analyzed using the package of Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., license No. JPZ8041382130ARCN10-J). Compliance of quantitative indicators with the law of normal distribution was determined using the Kolmogorov–Smirnov test. The results were expressed as median (Me) with range (Q1; Q3) or as mean \pm SD. The Student's t-test or Mann–Whitney U-test were used for comparison between two groups and Kruskal–Wallis test for comparing more than two. Correlation analysis was calculated using Spearman Rank Order Correlation coefficient (r). The results were considered statistically significant at 95 % ($P < 0.05$).

Results

The IHC study of GFAP, GS and AQP4 expression revealed unequal levels among the control and cirrhotic groups as well as diverse distribution within different regions of the brain.

In the control group, GFAP cytoplasmic expression appeared to be the highest in the white matter and the lowest in the cortex region, 18.20 (17.11; 18.43) %; 4.52 (4.23; 5.57) %, respectively (Table 1). Morphologically, control astrocytes were characterized by region-dependent heterogeneity. Cortical immune-positive astroglia displayed typical morphology of protoplasmic, glia limitans, interlaminar and varicose projection astrocytes, while the white matter, hippocampal, thalamic, striopallidar and cerebellar regions shared diverse astroglial morphology with the prevalence of the fibrous phenotype. In all studied brain regions astroglia showed non-overlapping territorial domain pattern (Fig. 1).

In cirrhotic groups, GFAP expression gradually decreased (compared to the control, $P < 0.05$) with rising the class of cirrhosis. In all 3 groups, decreased expression was conditioned by shortening and thinning of GFAP+ processes, as well as by decrease in the number of GFAP+ astrocytes (Fig. 2). Thus, class A of cirrhosis was characterized by decline of GFAP in all studied brain regions with the most prominent in thalamus – 2.19-fold, less pronounced in the cortex and hippocampus – 1.75-fold and the least in the striopallidum – 1.44-fold reduce (Table 1). In class B, decrease of GFAP level worsened to 5.13-fold in the cortical region, 3.78-fold in the thalamus and the least pronounced drop in the cerebellum – 2.20-fold compared to the control (Table 1). The most expressed decline of GFAP levels was found in class C of cirrhotic patients. The cortical region showed the lowest scores of GFAP expression, which were equal to 6.74-fold decrease compared to the control (Fig. 2). The second most altered region was the thalamus, where reduction in the expression was equal to 6.23-fold. The least valuable decrease was related to the cerebellum – 3.10-fold (Table 1). In the cortex, hippocampus, striopallidum and cerebellum, alteration of GFAP expression differed significantly among groups

Table 1. Brain GFAP, GS and AQP4 levels in liver cirrhosis of classes A, B and C expressed in the percent of positive labels in standardized field of view of the microscope

Brain region	Class "A"	Class "B"	Class "C"	Control
GFAP				
Cortex	2.57 (2.23; 3.21)*†	0.88 (0.81; 1.52)*†	0.67 (0.23; 0.78)*†	4.52 (4.23; 5.57)
Subcortical white matter	11.26 (10.70; 12.23)*†	7.31 (5.41; 9.83)*#	5.25 (4.81; 5.76)*#	18.20 (17.11; 18.43)
Hippocampus	4.05 (3.95; 4.52)*†	2.95 (2.83; 3.50)*†	2.26 (1.90; 2.73)*†	7.10 (6.58; 7.89)
Thalamus	2.90 (2.57; 3.25)*†	1.68 (1.22; 1.95)*#	1.02 (0.95; 1.37)*#	6.36 (5.91; 6.79)
Striopallidum	4.30 (3.71; 4.52)*†	2.21 (1.72; 3.62)*†	1.34 (1.12; 1.67)*†	6.23 (5.70; 7.84)
Cerebellum	3.84 (3.10; 4.10)*†	2.54 (2.45; 2.93)*†	1.80 (1.63; 2.11)*†	5.59 (5.18; 5.83)
GS				
Cortex	10.14 (7.11; 11.21)*†	15.54 (14.71; 17.12)*#	18.66 (16.14; 19.03)*#	4.29 (2.26; 5.63)
Subcortical white matter	0.74 (0.65; 0.88)*†	1.32 (1.27; 1.45)*†	1.62 (1.52; 1.88)*†	0.53 (0.34; 0.60)
Hippocampus	3.52 (3.28; 5.43)*†	6.12 (5.58; 8.15)*#	7.88 (7.64; 8.45)*#	2.25 (0.53; 1.90)
Thalamus	4.22 (4.15; 5.11)*†	7.43 (6.25; 8.74)*#	9.18 (8.23; 10.40)*#	2.15 (1.73; 3.45)
Striopallidum	3.43 (2.72; 5.02)*§	3.84 (3.07; 5.11)*§	5.43 (5.27; 6.14)*†	1.84 (1.33; 2.12)
Cerebellum	5.32 (5.27; 6.72)*§	6.22 (5.47; 6.86)*§	7.28 (7.14; 8.67)*†	2.43 (0.63; 1.84)
AQP4				
Cortex	6.32 (5.48; 8.23)*†	11.46 (10.18; 12.23)*#	14.45 (11.85; 14.74)*#	3.40 (3.22; 4.25)
Subcortical white matter	2.23 (2.12; 2.75)*†	3.23 (2.89; 4.15)*†	4.40 (4.25; 7.61)*†	1.25 (0.75; 1.34)
Hippocampus	8.15 (6.25; 9.14)*†	10.25 (9.33; 11.44)*#	13.84 (11.25; 14.23)*#	4.26 (4.17; 5.25)
Thalamus	3.14 (2.39; 4.27)*†	5.34 (4.59; 5.65)*†	6.21 (5.73; 7.45)*†	1.43 (0.43; 1.68)
Striopallidum	5.12 (4.75; 5.22)*†	6.23 (5.75; 6.72)*†	7.25 (6.85; 8.17)*†	1.95 (1.65; 2.43)
Cerebellum	5.25 (4.25; 7.34)*†	8.27 (7.67; 8.34)*†	9.22 (8.93; 10.43)*†	3.16 (2.47; 3.75)

Data are presented as median (Me) with lower and upper quartiles (Q1; Q3); *, significant difference in the same brain region compared to the control ($P < 0.05$); †: significant difference in protein expression compared to two other classes of cirrhosis in the same brain region ($P < 0.05$); #: significant difference compared to "A" class of cirrhosis in the same brain region ($P < 0.05$); §: significant difference compared to "C" class of cirrhosis in the same brain region ($P < 0.05$).

depending on the gradual worsening of cirrhotic classes, $P < 0.05$. Herewith, GFAP scores in the white matter and thalamus showed no difference between classes B vs. C of cirrhosis, $P > 0.05$ (Table 1). Representative dynamics of the cortical GFAP alteration among classes of liver cirrhosis can be seen in Fig. 7.

GS expression in the control group was found to be the highest in the cortex and the lowest in the white matter, 4.29 (2.26; 5.63) %; 0.53 (0.34; 0.60) %, respectively (Table 1). In all studied brain regions, GS cytoplasmic labeling was mostly related to perivascular astroglial end-feet and less often – to parenchymal astrocytic processes and cell bodies (Fig. 3).

Contrary to GFAP alteration, GS expression in cirrhotic groups gradually increased (compared to the control, $P < 0.05$) along with aggravation of liver cirrhosis. Increased expression was caused by wide acquisition of immunolabeling by cytoplasm of cell bodies and astroglial parenchymal processes in all studied regions (Fig. 4). Class A of cirrhosis was characterized by elevation of GS in all studied regions with the highest values in the cortex – 2.36-fold and the least in the white matter – 1.39-fold rise (Table 1). In class B, GS elevation gained maximal values to 3.62-fold in cortical region, 3.45-fold in thalamus and the least increase in striopallidum – 2.08-fold compared to control (Table 1). The most prominent augmentation of brain GS expression was identified in class C of cirrhosis. Cortical (Fig. 4) and thalamic regions presented the highest indicators of GS compared to the control, 18.66 (16.14; 19.03) %, (4.34-fold increase); 9.18 (8.23; 10.40) %, (4.26-fold increase), respectively. The least elevation of GS scores was found in the striopallidum and cerebellum, 2.95-fold and 2.99-fold increase, respectively, compared to the control (Table 1). GS expression differed significantly in all pairs of subsequent cirrhotic classes only in the subcortical white matter,

$P < 0.05$. In the cortex, hippocampus and thalamus, GS expression differed significantly between A vs. B and A vs. C ($P < 0.05$), but not between B vs. C ($P > 0.05$) classes (Table 1). Wherein, in the striopallidum and cerebellum, GS expression differed significantly between A vs. C and B vs. C ($P < 0.05$), but not between A vs. B classes ($P > 0.05$) (Table 1). Representative dynamics of the cortical GS alteration among classes of liver cirrhosis can be seen in Fig. 8.

AQP4+ labeling in all studied brain regions of the control cases was related to the membranes of perivascular and parenchymal astrocytic processes of individual astrocytes (Fig. 5). AQP4 expression in this group appeared to be the highest in the hippocampus and the lowest in the white matter, 4.26 (4.17; 5.25) %; 1.25 (0.75; 1.34) %, respectively (Table 1).

As well as in GS trend, AQP4 expression in cirrhotic groups altered in growing mode and was correlated with liver cirrhosis aggravation. Increased AQP4 expression was associated with immunolabeling of cell body's plasmalemmas and increased numbers of positive cells in all studied regions, which caused moderate-to-weak homogenous staining of neuropil (Fig. 6). Group "A" demonstrated increase in AQP4 expression in all studied regions with the highest values in the striopallidum – 2.62-fold and the least in the cerebellum – 1.66-fold rise compared to the control (Table 1). In group "B", AQP4 elevation gained maximal indications of 3.73-fold increase in the thalamus, 3.37-fold in the cortex and the least increase in the hippocampus – 2.41-fold compared to the control (Table 1). The highest increase of brain AQP4 level was observed in the group "C". The cortical (Fig. 6) and thalamic regions showed the most prominent AQP4 elevation compared to the control, 14.45 (11.85; 14.74) %, (4.25-fold increase); 6.21 (5.73; 7.45) %, (4.34-fold increase), respectively. The least AQP4 elevation was related to the cerebellum:

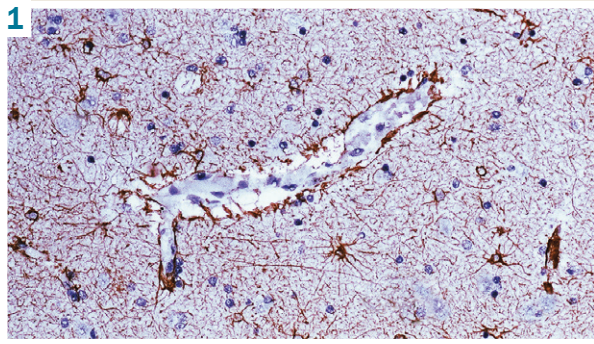


Fig. 1. GFAP cortical expression in a control case (anti-GFAP, clone ASTRO6, Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

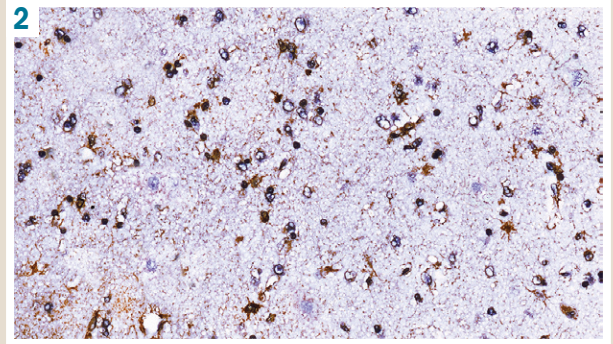


Fig. 2. GFAP cortical expression in a cirrhotic patient of class C died in hepatic coma (anti-GFAP, clone ASTRO6, Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

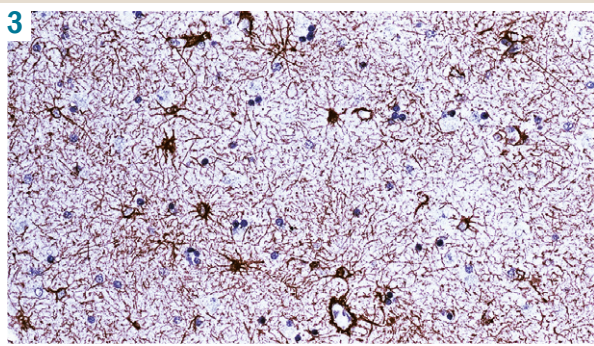


Fig. 3. GS cortical expression in a control case (anti-GS, Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

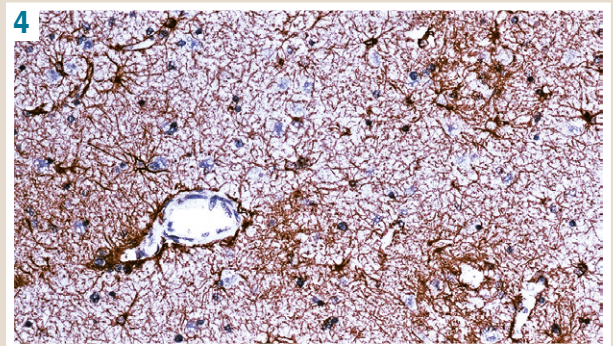


Fig. 4. GS cortical expression in a cirrhotic patient of class C died in hepatic coma (anti-GS, Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

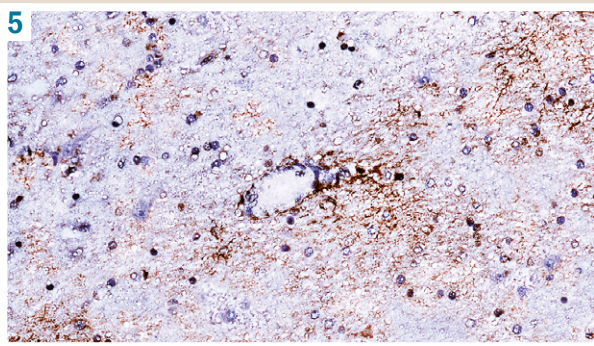


Fig. 5. AQP4 cortical expression in a control case (anti-AQP4, Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

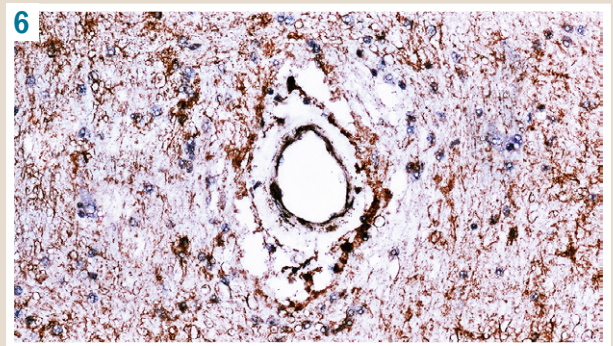


Fig. 6. AQP4 cortical expression in a cirrhotic patient of class C died in hepatic coma (anti-AQP4, Thermo Scientific, USA). $\times 200$.

2.92-fold increase compared to the control (*Table 1*). AQP4 expression differed significantly in all pairs of subsequent cirrhotic classes in the white matter, thalamus, striopallidum and cerebellum, $P < 0.05$. In the cortex and hippocampus, AQP4 levels differed significantly between "A" vs. "B" and "A" vs. "C" ($P < 0.05$), but not between "B" vs. "C" ($P > 0.05$) groups (*Table 1*). Representative dynamics of the cortical AQP4 alteration among classes of liver cirrhosis can be seen in *Fig. 9*.

Correlation analysis of GFAP, GS and AQP4 expression in three classes of liver cirrhosis revealed that in class B there was a direct medium correlation between GS and AQP4 expression ($r = 0.57$), an inverse medium correlation

between GS and GFAP ($r = -0.62$) and an inverse strong correlation between AQP4 and GFAP ($r = -0.72$) in the cortical region ($P < 0.05$). In the white matter, similar findings were detected: a direct medium correlation between GS and AQP4 expression ($r = 0.52$), an inverse medium correlation between GS and GFAP ($r = -0.53$) and an inverse medium correlation between AQP4 and GFAP ($r = -0.65$), $P < 0.05$. In the hippocampus: a direct weak correlation between GS and AQP4 expression ($r = 0.42$) and an inverse weak correlation between GS and GFAP ($r = -0.32$), $P < 0.05$. In the thalamus: a direct medium correlation between GS and AQP4 expression ($r = 0.51$), an inverse weak correlation between GS and GFAP ($r = -0.36$) and an inverse weak

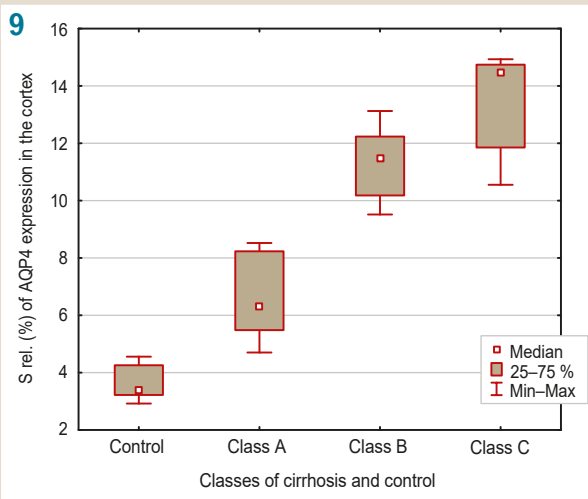
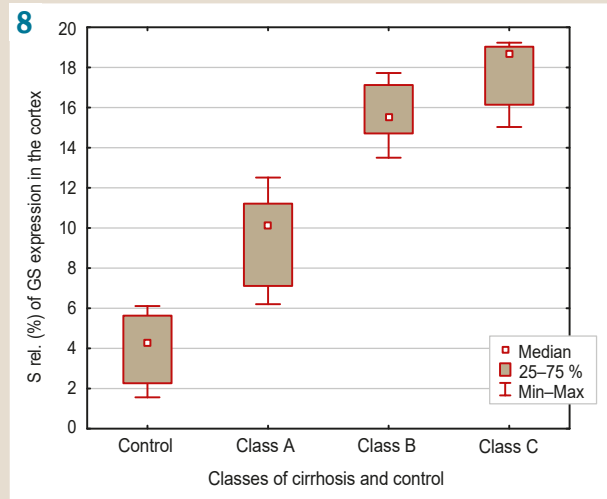
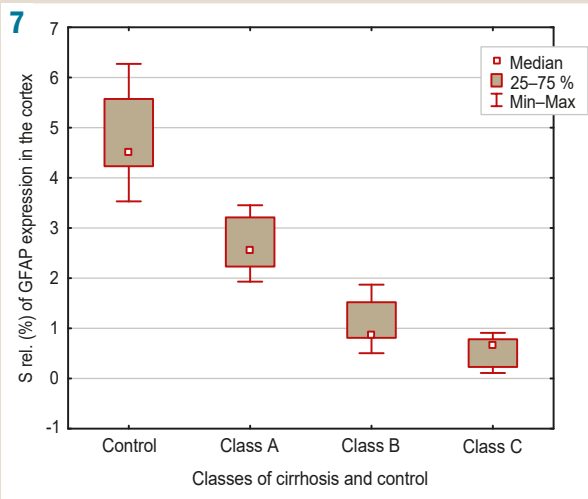


Fig. 7. GFAP expression in the cerebral cortex of patients with cirrhosis of A, B and C classes.

Fig. 8. GS expression in the cerebral cortex of patients with cirrhosis of A, B and C classes.

Fig. 9. AQP4 expression in the cerebral cortex of patients with cirrhosis of A, B and C classes.

correlation between AQP4 and GFAP ($r = -0.41$), $P < 0.05$. In the striopallidum: a direct weak correlation between GS and AQP4 expression ($r = 0.37$) and an inverse weak correlation between AQP4 and GFAP ($r = -0.48$), $P < 0.05$. In the cerebellum: a direct weak correlation between GS and AQP4 expression ($r = 0.41$) and an inverse weak correlation between AQP4 and GFAP ($r = -0.36$), $P < 0.05$ (Table 2).

In liver cirrhosis class C, a significant correlation was found in all studied brain regions. Thus, the cortex was characterized by a direct medium correlation between expressions of GS and AQP4 ($r = 0.64$), an inverse strong correlation between expressions of GS and GFAP ($r = -0.83$) and an inverse strong correlation between expressions of AQP4 and GFAP ($r = -0.73$), $P < 0.05$. In the white matter: a direct strong correlation between expressions of GS and AQP4 ($r = 0.77$), an inverse strong correlation between expressions of GS and GFAP ($r = -0.86$) and an inverse medium correlation between expressions of AQP4 and GFAP ($r = -0.63$), $P < 0.05$. In the hippocampus: a direct medium correlation between expressions of GS and AQP4 ($r = 0.64$), an inverse strong correlation between expressions of GS and GFAP ($r = -0.83$) and an inverse strong correlation between expressions of AQP4 and GFAP ($r = -0.73$), $P < 0.05$. In the thalamus: a direct medium correlation between

expressions of GS and AQP4 ($r = 0.67$), an inverse strong correlation between expressions of GS and GFAP ($r = -0.79$) and an inverse medium correlation between expressions of AQP4 and GFAP ($r = -0.61$), $P < 0.05$. In the striopallidum: a direct strong correlation between expressions of GS and AQP4 ($r = 0.71$), an inverse strong correlation between expressions of GS and GFAP ($r = -0.81$) and an inverse medium correlation between expressions of AQP4 and GFAP ($r = -0.65$), $P < 0.05$. In the cerebellum: a direct medium correlation between expressions of GS and AQP4 ($r = 0.61$), an inverse weak correlation between expressions of GS and GFAP ($r = -0.45$) and an inverse weak correlation between expressions of AQP4 and GFAP ($r = -0.48$), $P < 0.05$ (Table 2).

Discussion

The results of the present study revealed the dynamic molecular changes in the brain astrocytes in the conditions of liver cirrhosis of different degree. As early as in class A of liver cirrhosis, studied key astrocytic proteins were altered significantly in a region-dependent manner compared to the control values. GFAP expression appeared to be dramatically and dynamically reduced with aggravation of the cirrhosis degree. In class A, it showed profound decrease in the thalamic region, but in class

Table 2. Correlations between the brain expressions of GFAP, GS and AQP4 in liver cirrhosis of classes A, B, C and in the control group

Class "A"				Class "B"				Class "C"				Control			
Cortex															
	GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4
GFAP	1.00	-0.45	-0.32	GFAP	1.00	-0.62*	-0.72*	GFAP	1.00	-0.83*	-0.73*	GFAP	1.00	-0.25	-0.22
GS	-0.45	1.00	0.23	GS	-0.62*	1.00	0.57*	GS	-0.83*	1.00	0.64*	GS	-0.25	1.00	0.23
AQP4	-0.32	0.23	1.00	AQP4	-0.72*	0.57*	1.00	AQP4	-0.73*	0.64*	1.00	AQP4	-0.22	0.23	1.00
Subcortical white matter															
	GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4
GFAP	1.00	-0.23	-0.27	GFAP	1.00	-0.53*	-0.65*	GFAP	1.00	-0.86*	-0.63*	GFAP	1.00	-0.13	-0.17
GS	-0.23	1.00	0.35	GS	-0.53*	1.00	0.52*	GS	-0.86*	1.00	0.77*	GS	-0.13	1.00	0.25
AQP4	-0.27	0.35	1.00	AQP4	-0.65*	0.52*	1.00	AQP4	-0.63*	0.77*	1.00	AQP4	-0.17	0.25	1.00
Hippocampus															
	GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4
GFAP	1.00	-0.21	-0.28	GFAP	1.00	-0.32*	-0.29	GFAP	1.00	-0.83*	-0.73*	GFAP	1.00	-0.11	-0.18
GS	-0.21	1.00	0.31	GS	-0.32*	1.00	0.42*	GS	-0.83*	1.00	0.64*	GS	-0.11	1.00	0.21
AQP4	-0.28	0.31	1.00	AQP4	-0.29	0.42*	1.00	AQP4	-0.73*	0.64*	1.00	AQP4	-0.18	0.21	1.00
Thalamus															
	GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4
GFAP	1.00	-0.22	-0.27	GFAP	1.00	-0.36*	-0.41*	GFAP	1.00	-0.79*	-0.61*	GFAP	1.00	-0.18	-0.13
GS	-0.22	1.00	0.29	GS	-0.36*	1.00	0.51*	GS	-0.79*	1.00	0.67*	GS	-0.18	1.00	0.22
AQP4	-0.27	0.29	1.00	AQP4	-0.41*	0.51*	1.00	AQP4	-0.61*	0.67*	1.00	AQP4	-0.13	0.22	1.00
Striopallidum															
	GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4
GFAP	1.00	-0.25	-0.28	GFAP	1.00	-0.35	-0.48*	GFAP	1.00	-0.81*	-0.65*	GFAP	1.00	-0.11	-0.18
GS	-0.25	1.00	0.26	GS	-0.35	1.00	0.37*	GS	-0.81*	1.00	0.71*	GS	-0.11	1.00	0.24
AQP4	-0.28	0.26	1.00	AQP4	-0.48*	0.37*	1.00	AQP4	-0.65*	0.71*	1.00	AQP4	-0.18	0.24	1.00
Cerebellum															
	GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4		GFAP	GS	AQP4
GFAP	1.00	-0.22	-0.29	GFAP	1.00	-0.32	-0.36*	GFAP	1.00	-0.45*	-0.48*	GFAP	1.00	-0.12	-0.15
GS	-0.22	1.00	0.32	GS	-0.32	1.00	0.41*	GS	-0.45*	1.00	0.61*	GS	-0.12	1.00	0.31
AQP4	-0.29	0.32	1.00	AQP4	-0.36*	0.41*	1.00	AQP4	-0.48*	0.61*	1.00	AQP4	-0.15	0.31	1.00

Data are presented as Spearman's rank order correlation coefficient (r); *: significant correlation between protein expression within one brain region in each of the studied groups ($P < 0.05$).

B, it appeared the lowest in the cortex; in class C – displayed the maximal decline among classes with minimal values found in the cortical and thalamic regions. These results confirmed the findings of earlier animal and human studies describing GFAP loss in the condition of acute and chronic hyperammonemia in such regions as hippocampus, corpus callosum, cerebellum and cortex, which was associated with astrocyte swelling and increased water content in the brain [7,14]. Our results indicated that GFAP level began to fall significantly since the first clinical degree of the cirrhosis and this event involved all 6 studied regions, i. e. the cortex, subcortical white matter, hippocampus, thalamus, striopallidum and cerebellum. These observations expand the knowledge about the brain areas which show obvious reactive changes in astroglia during severe chronic liver disease and are considered to be the primary target for hyperammonemia influence.

Similar to GFAP, GS and AQP4 underwent significant alteration in all studied regions beginning from the class A of cirrhosis, although in an opposite mode. Thus, in the first degree of cirrhosis, GS protein level appeared to be the highest in the cortex, while class B and C were characterized by the maximal increase in the cortex and thalamus compared to the control values. These findings only partially match other observations indicating that chronic liver insufficiency can be accompanied by regional variation of GS activity and strong elevation of GS protein in astrocytic perivascular end-feet in the rat model of portacaval anastomosis [7]. However,

the intriguing thing is that most of studies using animal models of chronic liver disease and individual human postmortem studies of the brain cortex from cirrhotic patients consistently describe a substantial reduce in GS activity with no changes in GS protein expression found in selective brain areas including the cortex, hippocampus and cerebellum among other studied regions [7]. The results of our IHC assessment of GS contradict to previously stated mention and can claim that liver cirrhosis and suspected chronic hyperammonemia stimulate gradual increase in the production of GS protein to metabolize excessed brain ammonia. However, we can hypothesize that at some period of the disease, the activity of GS might start to fall appearing even less than normal levels, attributable to a tyrosine nitration of the enzyme [18]. Furthermore, the mismatch in the results could be explained by the presence of acute-on-chronic liver failure cases in B and C classes of cirrhosis with experience of grade III and IV of HE, which could induce protein alterations specific for acute hyperammonemia.

Thus, our previous study of acetaminophen-induced acute liver failure in rats have demonstrated pronounced region-specific increase in GS expression in 5 brain regions, namely the cortex, white matter, hippocampus, thalamus and caudate-putamen, which was remarked by higher protein expression in the cortex of non-survived rats. The latter result was suspected to be an evidence of the negative effect of increased brain GS on disease progression

and decompensation during acute liver failure [19]. There have been already made successful therapeutic attempts to pharmacologically inhibit GS and subsequently attenuate ammonia-induced astroglial cytoskeletal alterations and cell swelling, finished by temporal brain edema relief [18].

However, other studies provide evidence that deletion of GS in the whole mice brain or selectively in the cortex lead to enormous decline of the glutamine and increased ammonia level in the brain, followed by early death of newborns or progressive gliosis, impaired neurovascular coupling, decreased locomotion, spontaneous seizures, sudden death or survival for several months [23]. In patients with insufficient GS activity due to partial mutations in GS gene, it is observed neonatal epileptic encephalopathy, brain atrophy and early death. Similar to this, patients with mesial temporal lobe epilepsy were evidenced to be deficient in glial GS in the epileptogenic hippocampus [18]. Based on the literature data and own observations, we should consequently assume, that GS protein expression and its activity might play a crucial role in the edema formation and synaptic dysfunction in HE, being strongly dependent on the brain ammonia level and the duration of hyperammonemia.

AQP4 immunoreactivity in the brain of cirrhotic patients revealed the similar pattern as GS was increased as early as in the class A of cirrhosis being maximally elevated in the striopallidum and thalamus compared to the controls. In class B, the expression continued growth and appeared to be the most intensive in the thalamus, cortex and striopallidum, while in class C, the highest elevation was in the cortical and thalamic regions compared to the controls. Meanwhile, analyzing AQP4 level in groups B and C of cirrhosis, we can not exclude that the high indicators could be determined by cases of acute-on-chronic liver failure on the moment of patient's death, which might seriously affect the average expression level.

Despite common belief that chronic liver disease is not associated with cerebral edema and intracranial hypertension, studies have evidenced the presence of low-grade edema observed in cirrhotic patients with HE, as well as in 4-week bile duct ligation rats, denoted by increased water content in all brain regions. The latter was shown to be accompanied by increased expression of AQP4 in the cortex, hippocampus, striatum and cerebellum of the rat brain [7]. Our results indirectly confirmed the previous notion of the AQP4 role in edematous changes of the brain in liver cirrhosis, since changes in its immunoreactivity were closely correlated with those of two other astrocytic markers, namely GS and GFAP, which are critical regulators of water content and cellular volume of astrocytes.

Interestingly, the alteration of protein levels occurred heterogeneously in different brain regions, which may indicate a different degree of sensitivity and/or vulnerability of the brain regions or astroglial regional populations to the impact of a complex microenvironment that occurs in conditions of liver failure. Regarding GFAP, it was demonstrated that significantly declined level was observed consistently, from class to class, and different between classes in all studied regions, with the exception of the white matter and thalamus, where already in group B, its decreased levels did not differ from the minimal indicators of group C. GS expression reached the highest levels already in class B and did not differ from the maximal values of class C in

certain regions, including the cortex, hippocampus and thalamus; while the striopallidum and cerebellum were characterized by maximal increase in GS only in class C. AQP4 expression, as well as GS showed the highest levels already in class B in the cortex and hippocampus, while in other regions – consequent growth from class to class.

Correlations between levels of GFAP, GS, and AQP4 indicated that, starting only from class B and getting stronger in class C, protein alterations apparently became an obvious with region-dependent relationship. Thus, such interrelation was reflected in the positive correlation between GS and AQP4 expression in all 6 studied regions of the brain, indicating the simultaneity and unidirectionality of reactive changes in these astrocytic molecules, as well as strongly suggesting their important roles in HE pathophysiology and potentially similar effects on the disease progression. The inverse relationship was found in classes B and C between GFAP vs. GS and GFAP vs. AQP4 molecules. Cortical, hippocampal and thalamic expression of GFAP and GS were negatively correlated with each other in both classes B and C, while in the striopallidum and cerebellum, the analogous relationship was found only in class C, indicating its later establishment in these regions. The pair GFAP vs. AQP4 was also marked by the negative correlation which was observed in classes B and C in all studied regions, except the hippocampal region, where it appeared significant only in class C.

Based on the obtained data on the regional heterogeneity of the protein expression changes, we should conclude that among the studied brain areas, the most susceptible to the conditions of chronic severe hepatogenic intoxication were the cortex and thalamus. In these regions, astroglia exhibited the most pronounced reactive alterations in the expression of proteins involved in the fundamental physiological processes, in particular, regulation of cell volume, brain water content and the maintenance of neurotransmitter balance.

Conclusions

1. Astroglial expression of GFAP in liver cirrhosis is characterized by the dynamic decline from class A to class C in the cortex, white matter, hippocampus, thalamus, striopallidum and cerebellum with a maximum decrease in immunoreactivity in the cortex and thalamus (by 6.74- and 6.23-fold, respectively). A significant loss of GFAP expression indicates morpho-functional remodeling of astrocytes, indirectly associated with changes in their shape and volume.

2. Expression of AQP4 in astrocytes in liver cirrhosis is characterized by the gradual growth from class A to class C in all of the above brain areas with the maximum elevation in the cortex and thalamus (4.25 and 4.34 times, respectively). Pronounced increase in AQP4 reflects the hyperactivation of the regulatory mechanisms of astrocytic intra- and extracellular fluid content, including intensive function of the brain lymphatic system.

3. Astrocytic GS expression in liver cirrhosis elevates from class A to class C in all 6 studied brain regions with the maximum increase in the cortex and thalamus (by 4.34 and 4.26 times, respectively). The significant gain in GS, a key enzyme for ammonia metabolism in the CNS, indirectly

points to the brain hyperammonia and neurotransmitter imbalance. Territorial heterogeneity in GS alterations are conditioned by both regional predominance/absence of glutamate neurotransmission and the diverse sensitivity of local astroglial populations to hepatotoxic factors.

4. Regional changes in the expression of the studied molecules (GFAP in the cortex, hippocampus, striopallidum and cerebellum, AQP4 in the white matter, GS in the white matter, thalamus, striopallidum and cerebellum) differ significantly between all three classes of liver cirrhosis, which allows using the obtained data in retrospective pathoanatomical grading of cirrhosis and hepatic encephalopathy.

Prospects for further research. Further study on regional astroglial interaction with microglia is needed to improve our knowledge on the mechanisms of the brain cellular reactivity in human liver cirrhosis. Moreover, additional human and animal studies are essential to elucidate the relationships between liver failure of different degree, brain metabolism, edema formation and clinical manifestations of chronic HE for attempts to find future glia-directed therapies of this challenge.

Funding

This study was conducted in the framework of the scientific research work of Zaporizhzhia State Medical University "Morphogenesis of destructive-reparative processes of the brain in diseases of vascular and toxic-metabolic genesis", state registration No. 0118U004253.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.07.2022
Після доопрацювання / Revised: 09.08.2022
Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Information about authors:

Shulyatnikova T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0196-9935](https://orcid.org/0000-0002-0196-9935)

Tumanskyi V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Vice-Rector for Research, Zaporizhzhia State Medical University, Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8267-2350](https://orcid.org/0000-0001-8267-2350)

Відомості про авторів:

Шулятникова Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Туманський В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії і судової медицини, проректор з наукової роботи, Запорізький державний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.

References

- Cheemerla, S., & Balakrishnan, M. (2021). Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clinical liver disease*, 17(5), 365-370. <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
- Hirode, G., Vittinghoff, E., & Wong, R. J. (2019). Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample. *Digestive diseases and sciences*, 64(6), 1448-1457. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05576-9>
- Pérez-Monter, C., & Torre-Delgado, A. (2017). Astrocyte Pathophysiology in Liver Disease. In M. T. Gentile, & L. C. D'Amato (Eds.), Astro-

cyte – Physiology and Pathology. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72506>

- Amodio, P., & Montagnese, S. (2021). Lights and Shadows in Hepatic Encephalopathy Diagnosis. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 341. <https://doi.org/10.3390/jcm10020341>
- Shulyatnikova, T. V., & Shavrin, V. A. (2017). Modern view on hepatic encephalopathy: basic terms and concepts of pathogenesis. *Pathologia*, 14(3), 371-380. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118773>
- Weissenborn, K. (2019). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79(Suppl 1), 5-9. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
- Jaeger, V., DeMorrow, S., & McMillin, M. (2019). The Direct Contribution of Astrocytes and Microglia to the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Journal of clinical and translational hepatology*, 7(4), 352-361. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00025>
- Liotta, E. M., & Kimberly, W. T. (2020). Cerebral edema and liver disease: Classic perspectives and contemporary hypotheses on mechanism. *Neuroscience letters*, 721, 134818. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134818>
- Jayakumar, A. R., & Norenberg, M. D. (2018). Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 8(3), 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.007>
- Görg, B., Karababa, A., Schütz, E., Paluschinski, M., Schirmpf, A., Shafiqullina, A., Castoldi, M., Bidmon, H. J., & Häussinger, D. (2019). O-GlcNAcylation-dependent upregulation of HO1 triggers ammonia-induced oxidative stress and senescence in hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*, 71(5), 930-941. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.020>
- Häussinger, D., Dhiman, R. K., Felipo, V., Görg, B., Jalan, R., Kircheis, G., Merli, M., Montagnese, S., Romero-Gomez, M., Schnitzler, A., Taylor-Robinson, S. D., & Vilstrup, H. (2022). Hepatic encephalopathy. *Nature reviews. Disease primers*, 8(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00366-6>
- Agarwal, A. N., & Mais, D. D. (2019). Sensitivity and Specificity of Alzheimer Type II Astrocytes in Hepatic Encephalopathy. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 143(10), 1256-1258. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0455-OA>
- Häussinger, D., Butz, M., Schnitzler, A. & Görg, B. (2021). Pathomechanisms in hepatic encephalopathy. *Biological Chemistry*, 402(9), 1087-1102. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0168>
- Shulyatnikova, T. V., & Tumanskyi, V. O. (2021). Immunohistochemical analysis of the glial fibrillary acidic protein expression in the experimental acute hepatic encephalopathy. *Morphologia*, 15(4), 96-105.
- Escartin, C., Galea, E., Lakatos, A., O'Callaghan, J. P., Petzold, G. C., Serrano-Pozo, A., Steinhäuser, C., Volterra, A., Carmignoto, G., Agarwal, A., Allen, N. J., Araque, A., Barbeito, L., Barzilai, A., Bergles, D. E., Bonvento, G., Butt, A. M., Chen, W. T., Cohen-Salmon, M., Cunningham, C., ... Verkhratsky, A. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature neuroscience*, 24(3), 312-325. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4>
- Verkhratsky, A., Ho, M. S., Vardjan, N., Zorec, R., & Parpura, V. (2019). General Pathophysiology of Astroglia. *Advances in experimental medicine and biology*, 1175, 149-179. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9913-8_7
- Claeys, W., Van Hoecke, L., Lefere, S., Geerts, A., Verhelst, X., Van Vlierberghe, H., Degroote, H., Devisscher, L., Vandembroucke, R. E., & Van Steenkiste, C. (2021). The neuroglivascular unit in hepatic encephalopathy. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 3(5), 100352. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100352>
- Zhou, Y., Eid, T., Hassel, B., & Danbolt, N. C. (2020). Novel aspects of glutamine synthetase in ammonia homeostasis. *Neurochemistry international*, 140, 104809. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104809>
- Shulyatnikova T. V., & Tumanskyi, V. O. (2021). Glutamine synthetase expression in the brain during experimental acute liver failure (immunohistochemical study). *Journal of Education, Health and Sport*, 11(10), 342-356. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.033>
- Shulyatnikova, T. V., & Tumanskyi, V. O. (2022). Immunohistochemical study of the brain aquaporin-4 in the rat acute liver failure model. *Art of Medicine*, (1), 103-108. <https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.103>
- Wan, S. Z., Nie, Y., Zhang, Y., Liu, C., & Zhu, X. (2020). Assessing the Prognostic Performance of the Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease, and Albumin-Bilirubin Scores in Patients with Decompensated Cirrhosis: A Large Asian Cohort from Gastroenterology Department. *Disease markers*, 2020, 5193028. <https://doi.org/10.1155/2020/5193028>
- Mehta, R., GP trainee, Chinthapalli, K., & consultant neurologist (2019). Glasgow coma scale explained. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, 11296. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1296>
- Zhou, Y., Dhaher, R., Parent, M., Hu, Q. X., Hassel, B., Yee, S. P., Hyder, F., Gruenbaum, S. E., Eid, T., & Danbolt, N. C. (2019). Selective deletion of glutamine synthetase in the mouse cerebral cortex induces glial dysfunction and vascular impairment that precede epilepsy and neurodegeneration. *Neurochemistry international*, 123, 22-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.07.009>

Патогенетичне значення запалення й інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей з ожирінням

Ю. М. Степанов^{id A,E,F}, Н. Ю. Завгородня^{id *A,B,C,D,E}, О. М. Татарчук^{id B,C,D},
І. А. Кленіна^{id B,C}, І. С. Коненко^{id B,C}, О. П. Петішко^{id B,C}

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

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:

жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, запалення, ожиріння, діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 538-546

*E-mail:

nzavgorodni75@gmail.com

Гіпотеза первинності в причинно-наслідковому зв'язку інсулінорезистентності (IP) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) нині залишається дискусійною, тому актуальними є додаткові дослідження.

Мета роботи – дослідити відмінності цитокінового профілю та маркерів інсулінорезистентності в дітей із НАЖХП залежно від ступеня ушкодження печінки порівняно з дітьми з нормальною вагою та ожирінням без НАЖХП; вивчити їхній зв'язок з антропометричними й інструментальними параметрами.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 170 пацієнтів віком 6–17 років (середній вік – 12,15 ± 2,51 року). Стеатоз печінки виявляли шляхом транз'єнтної еластографії. За наявності стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та ожиріння пацієнтів поділили на 4 групи: 1 – 37 хворих на НАСГ; 2 – 53 дітей із простим стеатогепатозом; 3 – 65 пацієнтів з ожирінням без стеатозу; 4 (контрольна) – 15 осіб із нормальною масою тіла без стеатозу. Визначали антропометричні параметри, показники вуглеводного обміну, розраховували HOMA-IR, досліджували цитокіновий профіль.

Результати. Виявили підвищення сироваткового вмісту IL-6 і TNF α у дітей із НАЖХП порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), зниження IL-10 у дітей із НАЖХП ($p < 0,05$), а також зростання TNF α /IL-10 ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу. Визначили зростання HOMA-IR у дітей із НАЖХП порівняно з групою контролю та хворими на ожиріння без стеатозу ($p < 0,05$). Підтвердили позитивну асоціацію вмісту IL-6, TNF α , TNF α /IL-10, HOMA-IR із показниками, що характеризують ступінь розвитку та тип розподілу жирової тканини, ступенем стеатозу паренхіми печінки, показником CAP; негативну асоціацію вмісту IL-10 зі ступенем стеатозу печінки.

Висновки. У дітей із НАЖХП на тлі ожиріння виявили достовірне підвищення HOMA-IR, IL-6, TNF α , що корелює з надлишком і характером розподілу жирової тканини, ступенем жирової інфільтрації печінки та показником CAP. Це можна використовувати для ранньої діагностики НАЖХП у дітей. Вірогідне підвищення співвідношення TNF α /IL-10 у дітей із НАСГ дає підстави вважати цей показник можливим кандидатом для диференційної діагностики різних форм НАЖХП у педіатричній клінічній практиці.

Key words:

fatty liver, insulin resistance, inflammation, obesity, children.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 538-546

Pathogenetic role of inflammation and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease in obese children

Yu. M. Stepanov, N. Yu. Zavhorodnia, O. M. Tatarchuk, I. A. Klenina, I. S. Konenko, O. P. Petishko

The hypothesis of primacy between insulin resistance (IR) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) remains debatable, which requires additional research.

Aim. To examine the differences between cytokine profile and IR markers in children with NAFLD depending on liver damage degree compared to children with normal weight and obesity without NAFLD and to study their association with anthropometric and instrumental parameters.

Materials and methods. 170 patients aged 6–17 years (mean 12.15 ± 2.51 years) were included. Hepatic steatosis was determined by transient elastography. Patients were divided into 4 groups according to the presence of hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and obesity: group 1 – 37 obese patients with NASH; group 2 – 53 obese patients with simple steatosis; group 3 – 65 obese patients without NAFLD; group 4 (control) – 15 patients with normal weight without NAFLD. Anthropometric parameters, carbohydrate metabolism with the HOMA-IR calculation, and cytokine profile were examined.

Results. An increase in serum IL-6 and TNF α levels in NAFLD children compared to the control group ($P < 0.05$), a decrease in IL-10 level in NAFLD children ($P < 0.05$), and an increase in TNF α /IL-10 ratio ($P < 0.05$) in NASH children compared to obese children without steatosis were demonstrated. In NAFLD children, a progressive increase in HOMA-IR was found compared to the control group and obese children without steatosis ($P < 0.05$). The serum IL-6, TNF α levels, TNF α /IL-10 ratio, and HOMA-IR were positively correlated with obesity degree, adipose tissue distribution parameters, hepatic steatosis degree, CAP, while IL-10 level was negatively correlated with the hepatic steatosis degree.

Conclusions. In obese NAFLD children, a significant increase in HOMA-IR, IL-6, TNF α is correlated with excessive fat accumulation, adipose tissue distribution parameters, hepatic steatosis degree, and CAP that may be useful for early diagnosis of NAFLD in children. A significant increase in the TNF α /IL-10 ratio in NASH children allows to consider this indicator as a probable marker for diagnosis of different NAFLD forms in pediatric clinical practice.

Внаслідок стрімкого зростання поширеності в педіатричній і дорослій популяції в останні десятиліття неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) набула значення всесвітнього масштабу для системи охорони здоров'я. Глобальна епідемія НАЖХП відбувається паралельно зі зростанням поширеності інших дисметаболических захворювань, передусім ожиріння та діабету 2 типу, що спричинило впровадження в англійській фаховій літературі нового терміну *diabesity* (*diabetes + obesity*), що поєднує ці нозології [1]. Обсерваційні дослідження показали майже 2-разове зростання поширеності предіабету та діабету в дітей із гістологічно підтвердженою НАЖХП, що є незалежними предикторами розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [2]. У дітей із надмірною масою тіла й ожирінням поширеність гістологічно підтвердженої НАЖХП майже вчетверо перевищує показник дітей із нормальною масою тіла (38,0 % проти 9,6 %) [3].

Персистенція дитячого ожиріння пов'язана з розвитком НАЖХП і порушенням функції β -клітин підшлункової залози у ранньому дорослому віці [4]. НАЖХП також є одним із ключових предикторів, що зумовлюють розвиток фенотипу метаболічно нездорового ожиріння [5]. Отже, за сучасними уявленнями, НАЖХП, метаболічно нездоровий фенотип ожиріння та порушення толерантності до глюкози, формуючи так зване «замкнене коло», перебувають у складних зв'язках взаємного потенціювання, посередником і промотором яких вважають інсулінорезистентність (ІР) та системне запалення, індуковане накопиченням надмірної кількості жиру [6,7]. Втім, нині гіпотеза первинності в причинно-наслідковому зв'язку ІР і НАЖХП залишається дискусійною, а результати нечисленних досліджень, що здійснені з використанням менделівської рандомізації, є обмеженими та суперечливими [8–10]. Тому актуальними є додаткові дослідження у цьому напрямі.

Тяжкість uszkodження печінки при НАЖХП варіює від простого стеатозу до активного стеатогепатиту, що може швидко прогресувати, спричиняє незворотні зміни – фіброз і цироз печінки. Есенціальними факторами, що зумовлюють ступінь акумуляції ліпідів у печінці та швидкість прогресування структурних змін, вважають також рівень ІР та активність запалення [11,12]. Отже, в умовах малосимптомності перебігу НАЖХП, неспецифічності клінічних ознак, низької чутливості скринінгових тестів, інвазивності «золотого стандарту» діагностики, що створюють перешкоди на шляху ранньої діагностики захворювання, показники, які характеризують запалення та інсулінорезистентність, вважають перспективними і доцільними для дослідження прогностичними та діагностичними неінвазивними маркерами.

Мета роботи

Дослідити відмінності цитокинового профілю та маркерів інсулінорезистентності в дітей із НАЖХП залежно від ступеня uszkodження печінки порівняно з дітьми з нормальною вагою та ожирінням без НАЖХП; вивчити їхній зв'язок з антропометричними й інструментальними параметрами.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження «випадок – контроль» залучили 170 пацієнтів віком від 6 до 17 років, які перебували в

відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: 102 (60 %) хлопці, 68 (40 %) дівчат. Середній вік пацієнтів становив $12,15 \pm 2,51$ року. Ознаки стеатозу печінки за результатами транз'єнтної еластографії печінки (FibroScan®502 touch F60156, Echosens, Франція) мали 90 (53 %) пацієнтів: у 37 (41 %) – ознаки НАСГ, у 53 (59 %) – простого стеатозу. За наявності стеатозу (визначали за показником контрольованої атенуації ультразвуку (*controlled attenuation parameter* (CAP), *таблиця 1*), НАСГ (згідно зі стат'є-специфічними рівнями АЛТ) [13,14] й надмірної ваги чи ожиріння (залежно від індексу маси тіла) пацієнтів поділили на 4 групи: 1 – 37 (22 %) хворих на НАСГ; 2 – 53 (31 %) дитини зі стеатогепатозом; 3 – 65 (38 %) пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням без стеатозу печінки; 4 – 15 (9 %) осіб пацієнтів з нормальною вагою без стеатозу. Групи не мали значущих відмінностей залежно від віку.

Параметри жорсткості печінки (LSM) оцінювали так: показники еластометрії до 5,56 кПа відповідали стадії фіброзу F0; 5,6–7,0 кПа – стадії фіброзу F1; 7,1–8,6 кПа – стадії F2; понад 8,7 кПа – F3 за шкалою Metavir [17,18].

Критерій залучення в дослідження – наявність ожиріння. Критерії виключення – інфекційні чи інші запальні хвороби; клініко-анамнестичні, біохімічні та серологічні ознаки хронічного вірусного, аутоімунного та токсичного гепатитів, хвороби Вільсона.

Усім обстеженим здійснили антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). Стантрофіки оцінювали за рекомендаціями ВООЗ згідно з таблицями стандартних відхилень (*Z-score*) значень ІМТ відповідно до віку й статі [19]. Якщо ІМТ перевищував значення 2 стандартних відхилень, діагностували ожиріння. Вимірювали обвід талії (ОТ), стегна (ОС), зіставляли одержані значення з даними центильних таблиць. ОТ визначали, використовуючи сантиметрову стрічку, вимірювали обвід вище від верхньої бічної межі клубової кістки наприкінці нормального видуху. Абдомінальний (андроїдний) тип ожиріння діагностували, коли ОТ перевищувала 90 перцентиль для відповідного віку та статі [20]. Діагноз НАЖХП верифікували за рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) [14].

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ІФА) тест набором «DRG International Inc» (ФРН). Кількісно концентрацію ІЛ-6, ІЛ-10, TNF α у сироватці крові визначали шляхом ІФА, використовуючи тест-систему Вектор-Бест (рф). ІФА виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

ІР визначали за допомогою індексу HOMA-IR, який розраховували за формулою: $HOMA-IR = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$ [21]. Результати порівнювали з референтними значеннями [22].

Статистично результати досліджень опрацювали, використавши методи варіаційної статистики, що реалізовані стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний № AGAR909E415822FA). Для статистичного аналізу даних застосували описативну статистику; середні

Таблиця 1. Параметри САР для діагностики й визначення ступеня стеатозу [15,16]

Показник САР	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії
До 232 дБ/м	S ₀	менше ніж 10 %
233–255 дБ/м	S ₁	11–33 %
256–289 дБ/м	S ₂	34–66 %
Понад 290 дБ/м	S ₃	67–100 %

Таблиця 2. Характеристика фізичного розвитку дітей із груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
Маса тіла, кг	70,50 ± 2,03**	74,83 ± 2,42**	57,92 ± 1,81#	42,31 ± 2,91
Довжина тіла, см	160,80 ± 1,71**	160,72 ± 5,21**	155,01 ± 1,64	154,92 ± 4,23
ІМТ, кг/м ²	26,71 ± 0,50**	23,71 ± 0,34**	21,72 ± 0,07#	17,24 ± 0,37
Z-score ІМТ	2,12 ± 0,09**	1,85 ± 0,07#	1,83 ± 0,96#	0,61 ± 0,10
Обвід талії, см	89,61 ± 1,08**	91,12 ± 11,62**	80,91 ± 1,16#	64,52 ± 1,05
Обвід стегна, см	61,82 ± 1,15**	63,81 ± 11,34**	57,31 ± 1,37#	51,31 ± 1,99
ОТ/ОС	1,48 ± 0,02**	1,44 ± 0,17**	1,35 ± 1,07	1,22 ± 0,25
Перцентиль ОТ	95,61 ± 1,06**	92,03 ± 1,05**	71,22 ± 5,84#	57,95 ± 6,06

*: p < 0,05 – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою; #: p < 0,05 – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 4 групою.

Таблиця 3. Характеристика рівнів цитокінів в досліджуваних групах

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
IL-6, пг/мл	3,61 (0,11; 5,02)*	2,73 (0,35; 4,45)*	2,32 (0,67; 4,91)*	1,01 (0,20; 1,11)
IL-10, пг/мл	2,42 (0,61; 7,52)**	2,52 (0,73; 8,95)**	4,82 (1,88; 10,93)*	8,72 (5,45; 11,44)
TNFα, пг/мл	1,51 (0,22; 1,92)*	1,15 (0,25; 3,20)*	1,21 (0,32; 3,65)*	0,21 (0,12; 0,28)
TNF-α/IL-10	0,61 (0,33; 1,16)**	0,51 (0,19; 1,03)*	0,44 (0,09; 0,85)*	0,02 (0,01; 0,11)

*: p < 0,05 – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 4 групою; #: p < 0,05 – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою.

значення змінних порівнювали за допомогою параметричних методів (t-критерій Стюдента), якщо розподіл ознак відповідав нормальному закону. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна–Вітні). Відповідність розподілу нормальному закону перевіряли за допомогою методу Шапіро–Вілка. Середні значення наведено як M ± m або Me (LQ; UQ) залежно від характеру розподілу змінних. Різницю вважали достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) становив менше ніж 0,05. Для порівняння якісних ознак, що належать до номінальної або порядкової шкали, використовували критерій Фішера. Кореляційний аналіз в умовах нормального розподілу змінних і лінійного зв'язку між ними виконали з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона; якщо розподіл відрізнявся від нормального, а зв'язок між змінними нелінійний, розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Усі засоби для вимірювань, що використані під час роботи, перевірені за встановленим порядком.

Дослідження здійснили відповідно до вимог Гельсінської декларації, Конвенції про права дитини, правил належної клінічної практики та належної лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики. До початку дослідження батьки пацієнтів були поінформовані про методи й обсяг досліджень, надали письмову згоду на участь. Усі процедури затверджені локальним комітетом з біоетики.

Результати

Під час порівняльного аналізу антропометричних даних виявили, що діти з різними формами НАЖХП (1 і 2 групи) відрізнялися від дітей з ожирінням (3 група) вірогідно вищими середніми значеннями ІМТ (p < 0,05); середні значення обводу талії, співвідношення ОТ/ОС у цих групах також достовірно відрізнялися від інших груп. Це свідчило про здебільшого абдомінальний тип розподілу жирової тканини у пацієнтів із НАЖХП (табл. 2).

Діти з НАЖХП (1 та 2 групи) достовірно відрізнялись від 3 групи за середніми значеннями показника жорсткості паренхіми печінки (liver stiffness measurement, LSM) (p < 0,001) (рис. 1А), а також за показником САР (рис. 1В).

Поділ пацієнтів із НАЖХП за частотою виявлення різних ступенів фіброзу та стеатозу печінки наведено на рис. 2.

Хворі на НАСГ (1 група) відрізнялися вищою частотою виявлення фібротичних змін печінки різних ступенів (12,9 %) від дітей із простим стеатозом (6 %). Розбіжності за параметром САР спричинені переважанням найвищого ступеня стеатозу (S3) у 1 групі порівняно з другою.

У дітей з ожирінням (1–3 групи) виявили вірогідно вищі концентрації циркулюючих прозапальних цитокінів IL-6 і TNFα порівняно з групою контролю. Рівні цих показників у дітей із НАСГ максимальні, але не встановили вірогідну різницю за цими даними між групами дітей із НАСГ (1 група), простим стеатозом (2 група) та ожирінням (3 група) (табл. 3).

Медіани рівнів IL-6 і TNFα у хворих 1 групи перевищували показники контрольної групи в 3,6 раза (p < 0,05) та 7,5 раза (p < 0,05) відповідно, у пацієнтів 2 групи – в 2,7 раза (p < 0,05) та в 5,8 раза (p < 0,05) відповідно, у дітей 3 групи – в 2,3 раза (p < 0,05) та в 6,0 раза (p < 0,05) відповідно.

Медіани рівнів протизапального цитокіну IL-10 достовірно нижчі у хворих на ожиріння (1–3 групи) порівняно з контрольною групою. Ступінь зниження IL-10 максимальний у 1 групі, де медіана його рівня в 2,0 раза (p < 0,05) та 3,6 раза (p < 0,05) менша, ніж у хворих 3 і 4 групи відповідно.

Співвідношення TNFα/IL-10 також вірогідно вище у хворих 1–3 груп: у дітей 1 групи цей показник перевищував значення в контрольній групі в 29,0 раза (p < 0,05), у пацієнтів 2 групи – в 25,7 раза (p < 0,05), у хворих 3 групи – в 21,0 раза (p < 0,05). Крім того, рівень TNF-α/IL-10 у дітей 1 групи достовірно вищий, ніж у дітей 3 групи.

У дітей з ожирінням (1–3 групи) виявили статистично значущі відмінності середніх рівнів інсуліну й індексу НОМА-ІР порівняно з контрольною групою. Ба більше, діти 1 і 2 груп істотно відрізнялися за цими показниками від хворих на ожиріння без стеатозу (табл. 4).

У хворих 1 групи визначили збільшення медіани рівня інсуліну в 2,3 раза (p < 0,05), індексу НОМА-ІР в 2,6 раза (p < 0,05) щодо показників дітей із контрольної групи; в 1,5 раза (p < 0,05) та в 1,6 раза (p < 0,05) відповідно – щодо показників пацієнтів 3 групи. У дітей 2 групи медіана концентрації інсуліну збільшувалася в 1,3 раза (p < 0,05) та в 2,0 раза (p < 0,05) порівняно з показниками 3 і 4 групи відповідно. Індекс НОМА-ІР у 2 групі

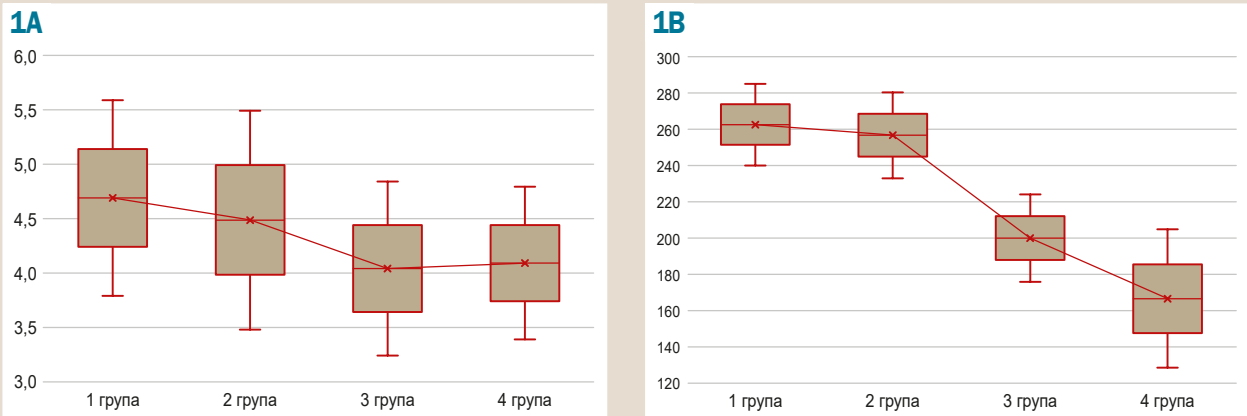


Рис. 1. Середні значення LSM (А) і CAP (В) печінки обстежених дітей за даними транз'єнтної еластографії.

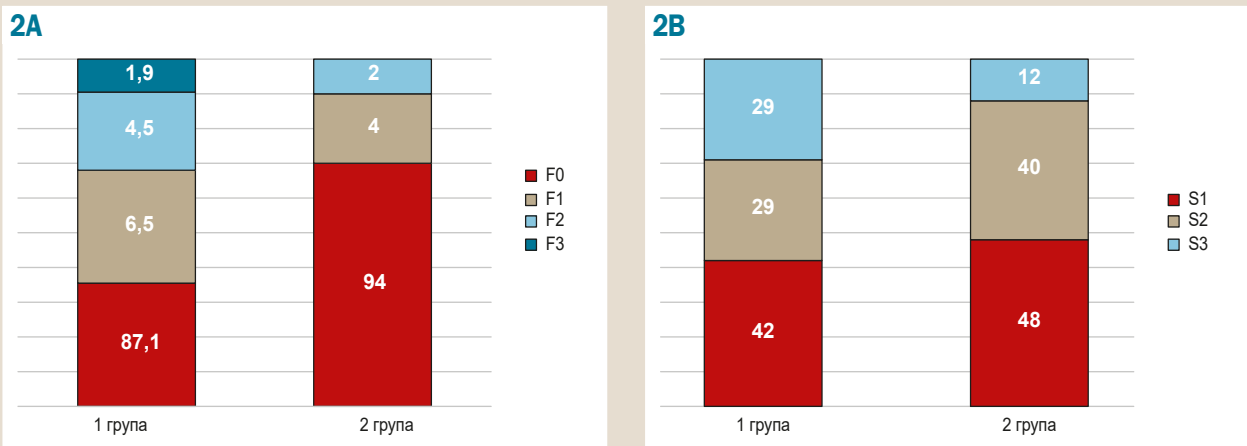


Рис. 2. Частота виявлення різних ступенів фіброзу (А) та стеатозу (В) в дітей із НАЖХП.

Таблиця 4. Характеристика показників вуглеводного обміну в обстежених

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 37)	2 група (n = 53)	3 група (n = 65)	4 група (n = 15)
Інсулін, мкОД/мл	27,91 (22,61; 36,41)**	24,81 (15,32; 35,33)**	19,01 (13,35; 28,82)*	12,32 (8,52; 14,85)
Глюкоза, ммоль/л	5,01 (4,72; 5,23)**	4,82 (4,52; 5,23)	4,62 (4,22; 5,24)	4,62 (4,33; 4,82)
НОМА-ІR	6,22 (5,23; 8,52)**	5,32 (3,05; 7,72)**	4,01 (2,72; 5,98)*	2,02 (1,62; 2,54)

*: $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 4 групою; #: $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Манна–Вітні порівняно з 3 групою.

підвищений в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в 2,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих із 3 і 4 груп відповідно.

Рівень IL-6 у дітей із НАЖХП мав прямий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з ІМТ ($r = 0,37$; $p < 0,05$); TNF α – з обводом талії ($r = 0,47$; $p = 0,01$); співвідношення TNF α /IL-10 – з ІМТ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), обводом талії ($r = 0,38$; $p = 0,03$) та обводом стегна ($r = 0,33$; $p = 0,03$). Рівень IL-10 мав негативну негативний кореляційний зв'язок зі ступенем стеатозу печінки ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

У дітей із НАЖХП показник НОМА-ІR характеризувався наявністю прямого позитивного кореляційного зв'язку середньої сили з антропометричними параметрами, що описують ступінь ожиріння та тип розподілу жирової тканини: з ІМТ ($r = 0,44$, $p = 0,01$) та обводом талії ($r = 0,33$, $p = 0,03$). Виявили кореляцію НОМА-ІR із сонографічними параметрами кількісного оцінювання стеатозу: CAP ($r = 0,36$, $p = 0,01$) і ступенем стеатозу печінки ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

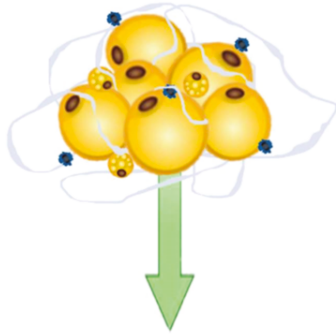
Обговорення

Хронічне низькорівневе запалення – характерна ознака дисметаболических захворювань, включаючи ожиріння та НАЖХП. Результати здійсненого дослідження показали, що в дітей із ожирінням ще до формування стеатозу печінки відбувається вірогідне підвищення рівнів циркулюючих прозапальних цитокінів IL-6 та TNF α , що супроводжується зниженням рівня протизапального IL-10. Ці дані підтверджують гіпотезу про формування так званого «метаболічно нездорового ожиріння», яке відбувається внаслідок вичерпання компенсаторних можливостей жирової тканини в умовах персистенції позитивного енергетичного балансу, що лежить в основі ожиріння, збільшення маси жирової тканини передусім внаслідок гіпертрофії адипоцитів і зміни спектра цитокінів, які продукуються, в бік прозапального патерну (рис. 3) [23].

Результати дослідження показали, що активність продукції IL-6 і TNF α суттєво зростає, а продукція IL-10

3

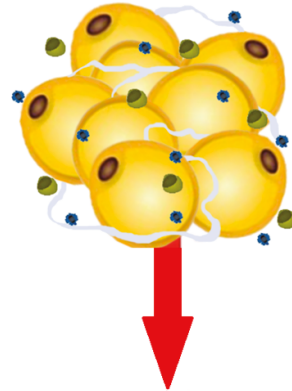
**Фізіологічна маса
жирової тканини**



Адипонектин, трансформуючий фактор росту β ,
інтерлейкін-10, інтерлейкін-4, інтерлейкін-13, оксид азоту

Протизапальний патерн

Ожиріння



Лептин, резистин,
фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6

Прозапальний патерн

Рис. 3. Метазапалення, асоційоване з ожирінням [23, модифікація].

4

Гіпертрофовані адипоцити

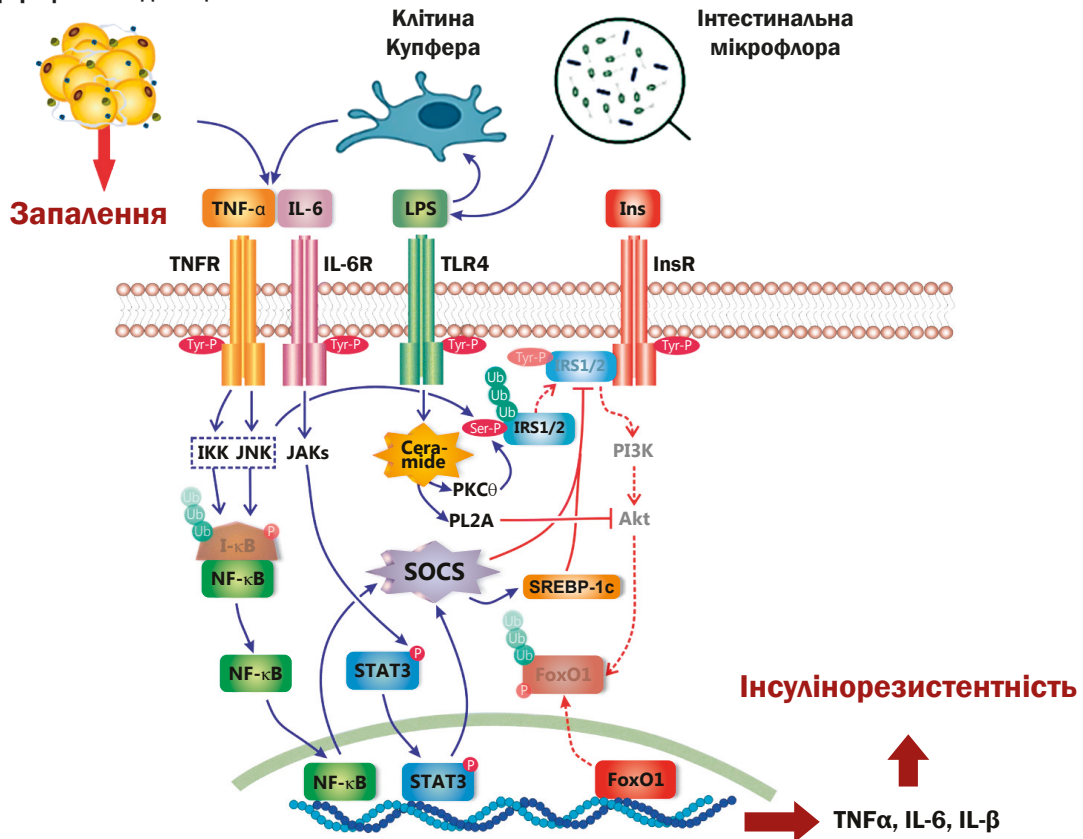


Рис. 4. Механізми розвитку печінкової інсулінорезистентності [35, модифікація].

TNF α : tumor necrosis factor α – фактор некрозу пухлини α ; **IL-6**: interleukine-6 – інтерлейкін-6; **TNFR**: tumor necrosis factor α receptor – рецептор фактора некрозу пухлини α ; **IL-6R**: interleukine-6 receptor – рецептор інтерлейкіну-6; **IRS1/2**: insulin receptor substrates 1/2 – субстрати інсулінового рецептора 1/2; **PI3K**: phosphoinositide 3-kinase – фосфоінositид-3-кіназа; **IKK**: inhibitor of κ B (I- κ B) kinase – інгібітор κ B-кінази; **JAK**: Janus activated kinase – Янус-активована кіназа; **STAT3**: signal transducer and activator of transcription 3 – трансдюсер сигналу та активатор транскрипції 3; **SOCS**: suppressor of cytokine signaling – супресор цитокінового сигналіну; **TLR4**: toll-like receptor 4 – тол-подібний рецептор-4; **PLA2**: phospholipase-A2 – фосфоліпаза A2; **FoxO1**: forkhead box protein O1 – фактор транскрипції сімейства FOX; **сині суцільні лінії**: шляхи активації; **червоні суцільні лінії**: гальмівні шляхи; **червоні пунктирні лінії**: шляхи інактивації.

прогресивно знижується в разі появи ектопічних осередків акумуляції жиру: середні рівні IL-6 і TNF α вищі в пацієнтів із НАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу; у хворих, які залучені в дослідження, виявили збільшення насамперед вісцерального компартменту жирової тканини, що спостерігали за достовірним збільшенням обводу талії та перцентилу обводу талії. Ці результати збігаються з висновками дослідження Doaa El Amrousy et al. [24], котрі також виявили вірогідне підвищення рівнів IL-6 і TNF α у хворих на НАЖХП. Підтримуємо думку Zofia Prokocowicz et al. [25], які вважають вимірювання обводу талії ефективним засобом діагностики НАЖХП, що досі не визнано та широко не впроваджено в рутинну загальну клінічну практику.

Продукція прозапальних цитокінів, за даними нашого дослідження, активізується зі підвищенням ступеня ожиріння: рівень IL-6 позитивно корелює з ІМТ, TNF α – з обводом талії. У пацієнтів із НАЖХП продукція прозапальних цитокінів прямо пропорційно, а протизапальних – обернено пропорційно залежить від ступенів жирової інфільтрації печінки та ушкодження гепатоцитів: рівні IL-6 і TNF α , співвідношення TNF α /IL-10 максимальні в пацієнтів із НАСГ, рівень IL-10 обернено пропорційно корелює зі ступенем стеатозу печінки. Наші результати не збігаються з даними Jun-Qi Shi et al. [26], які виявили підвищення рівнів IL-10 у пацієнтів із НАСГ, пояснивши це зростанням своєрідною «компенсацією» запалення; проте збігаються з відомостями інших дослідників, котрі на експериментальних тваринних моделях і в клінічних дослідженнях за участю дорослих підтвердили протективний вплив IL-10 на ймовірність прогресування НАЖХП [27–30].

Елевация прозапальних цитокінів, за результатами нашого дослідження, супроводжується вірогідним підвищенням середніх рівнів інсуліну натще та НОМА-IR у дітей з ожирінням без стеатозу та у хворих на НАЖХП щодо значень групи контролю. Ступінь зростання цих показників вірогідно вищий у дітей із НАЖХП (1–2 групи), найвищий – у пацієнтів із НАСГ. Ці дані збігаються з результатами інших досліджень, де показано істотне підвищення інсуліну натще й НОМА-IR у дітей із НАЖХП [31,32], а рівень інсуліну натще та НОМА-IR вважали предикторами ризику розвитку НАЖХП у дітей [25]. Отже, виявили двоспрямований зв'язок між НАЖХП та ІР, що підтримує концепцію «хибного кола» між ІР та запаленням [33].

Молекулярні механізми ІР остаточно не з'ясовані, нині є кілька потенційних концепцій, що пояснюють її розвиток [34]. ІР жирової тканини може бути і наслідком, і промотором розвитку печінкової ІР, що ініціює розвиток і прогресування НАЖХП. Прозапальні цитокіни, як-от TNF α та IL-6, що продукуються гіпертрофованими гепатоцитами або клітинами Купфера, а також ліпополісахариди інтестинального походження активують різні (в тому числі NF- κ B- і STAT3-асоційовані) сигнальні шляхи передавання сигналів. Це призводить до протеасомної деградації субстратів 1 та 2 рецепторів інсуліну (IRS1/2) та інгібування інсулінового сигналіну (рис. 4).

Отже, наші результати збігаються з даними американських дослідників [36] і підтримують концепцію опосередкованої запаленням інсулінорезистентності.

Зв'язок активності запалення з ІР показано в роботі Byung Han Park et al. [37], які довели: пацієнти з високими

показниками НОМА-IR мають вищий ступінь лобулярно-го запалення та фіброзу за результатами гістологічного дослідження печінки. В нашому дослідженні хворі на НАСГ (12,9 % із них мали фіброз печінки 1–3 ступенів за даними транзієнтної еластографії) також мали найвищий ступінь ІР.

Дослідження факторів, що впливають на рівень ІР, підтвердили: зростання НОМА-IR асоціюється зі збільшенням ступеня жирової інфільтрації печінки [38]. У нашій роботі в дітей із НАЖХП показник НОМА-IR позитивно корелював і зі ступенем ожиріння, зокрема абдомінального, й зі ступенем стеатозу печінки та показником САР, що кількісно характеризує ступінь жирової інфільтрації печінки.

Отже, надмірний розвиток жирової тканини в дітей з ожирінням без НАЖХП супроводжується формуванням прозапального патерну цитокінового профілю певною мірою «компенсованого» зростанням протизапального IL-10 в поєднанні з ознаками інсулінорезистентності. Поява ектопічних осередків жирової тканини (НАЖХП), прогресування ступеня стеатозу й ушкодження гепатоцитів призводить до зростання активності запалення та рівня інсулінорезистентності, сягаючи максимуму при НАСГ. Сироваткові рівні IL-6, TNF α , TNF α /IL-10, НОМА-IR мали позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем ожиріння, типом розподілу жирової тканини, а також зі ступенем жирової інфільтрації печінки, показником САР.

Розуміння ролі запалення й інсулінорезистентності в патогенезі НАЖХП відкриває перспективи щодо розроблення нових діагностичних маркерів та актуалізує наступні дослідження для визначення діагностичної цінності цих показників і можливості їхнього впровадження в клінічну практику.

Висновки

1. У дітей із простим стеатозом і НАСГ на тлі ожиріння виявили вірогідне підвищення НОМА-IR порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла й ожирінням без стеатозу, а достовірне підвищення співвідношення TNF α /IL-10 порівняно з хворими на ожиріння без стеатозу встановили тільки в дітей із НАСГ. Це дає змогу вважати названі маркери імовірними кандидатами для ранньої діагностики НАЖХП, а також для диференційної діагностики різних форм НАЖХП у педіатричній клінічній практиці.

2. Сироваткові рівні IL-6, TNF α , TNF α /IL-10, НОМА-IR у дітей із НАЖХП позитивно корелюють з надлишком і характером розподілу жирової тканини, а також зі ступенем жирової інфільтрації печінки, показником САР.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні діагностичної цінності НОМА-IR при НАЖХП, а також можливостей застосування комбінованих із НОМА-IR маркерів для підвищення діагностичної цінності при цій патології.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: «Вивчити провідні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів», № держреєстрації 0114U005583.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests.

Надійшла до редакції / Received: 13.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 16.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, заслужений лікар України. ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Завгородня Н. Ю., канд. мед. наук, зав. відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-5821-1351](https://orcid.org/0000-0001-5821-1351)

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-0672-972X](https://orcid.org/0000-0002-0672-972X)

Кленіна І. А., канд. біол. наук, зав. науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-5878-179X](https://orcid.org/0000-0002-5878-179X)

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

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

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

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

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine. Zavorodnia N. Yu., MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Department of Scientific Researches, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Klenina I. A., PhD, Head of the Research Department, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Konenko I. S., MD, PhD, Head of the Minimally Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics Department, SI "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

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

Список літератури

- [1] Wells J. The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. Issue 10. P. 1740-1750. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4944-8>
- [2] Prevalence of prediabetes and diabetes in children and adolescents with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili et al. *Journal of hepatology*. 2019. Vol. 71 Issue 4. P. 802-810. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.023>
- [3] Prevalence of fatty liver in children and adolescents / J. B. Schwimmer et al. *Pediatrics*. 2006. Vol. 118 Issue 4. P. 1388-1393. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1212>
- [4] Obesity and impairment of pancreatic β -cell function in early adulthood, independent of obesity age of onset: The Santiago Longitudinal Study / R. Burrows et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2021. Vol. 37. Issue 2. P. e3371. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3371>
- [5] Stefan N., Häring H. U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019. Vol. 7. Issue 4. P. 313-324. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2)
- [6] The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / D. M Tanase et al. *Journal of diabetes research*. 2020. Vol. 20. P. 3920196. <https://doi.org/10.1155/2020/3920196>
- [7] Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / S. Scapaticci et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 639548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639548>
- [8] Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver / P. Dongiovanni et al. *Journal of internal medicine*. 2018. Vol. 283. Issue 4. P. 356-370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>
- [9] Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping / Z. Liu et al. *Journal of hepatology*. 2020. Vol. 73. Issue 2. P. 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.006>
- [10] Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Estimated Insulin Resistance in Obese Youth: A Mendelian Randomization Analysis / A. Morandi et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 105. Issue 11. P. dgaa583. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa583>
- [11] Intrahepatic fat, irrespective of ethnicity, is associated with reduced endogenous insulin clearance and hepatic insulin resistance in obese youths: A cross-sectional and longitudinal study from the Yale Pediatric NAFLD cohort / D. Tricò et al. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020. Vol. 22. Issue 9. P. 1628-1638. <https://doi.org/10.1111/dom.14076>
- [12] The NLRP3 Inflammasome in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis / J. Knorr, A. Wree, F. Tacke, A. E. Feldstein. *Seminars in liver disease*. 2020. Vol. 40. Issue 3. P. 298-306. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708540>
- [13] NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) / M. B. Vos et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 2. P. 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- [14] Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012. Vol. 54. Issue 5. P. 700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>
- [15] Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / V. de Lédinghen et al. *Liver international*. 2012. Vol. 32. Issue 6. P. 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>
- [16] Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients / N. K. Desai et al. *The Journal of pediatrics*. 2016. Vol. 173. P. 160-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.021>
- [17] Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis / D. K. Li et al. *Liver international*. 2020. Vol. 40. Issue 11. P. 2602-2611. <https://doi.org/10.1111/liv.14658>
- [18] Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease / N. Alkhoury et al. *Liver international*. 2013. Vol. 33. Issue 1. P. 79-85. <https://doi.org/10.1111/liv.12024>
- [19] BMI-for-age (5-19 years) / World Health Organization. URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
- [20] Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents / J. R. Fernández, D. T. Redden, A. Pietrobelli, D. B. Allison. *The Journal of pediatrics*. 2004. Vol. 145. Issue 4. P. 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>
- [21] Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents / N. Gungor, R. Saad, J. Janosky, S. Arslanian. *The Journal of pediatrics*. 2004. Vol. 144. Issue 1. P. 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>
- [22] Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / B. Shashaj et al. *Acta diabetologica*. 2016. Vol. 53. Issue 2. P. 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>
- [23] Абатуров О. С., Нікуліна А. О. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви й генетичні асоціації. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15. № 4. С. 49-62. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476>
- [24] El Amrousy D., El-Affify D. Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2020. Vol. 135. P. 155215. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155215>

- [25] Prokopowicz Z., Malecka-Tendera E., Matusik P. Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2018. Vol. 2018. P. 9465784. <https://doi.org/10.1155/2018/9465784>
- [26] Relationship Between Immune Parameters and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children / J. Q. Shi et al. *Indian pediatrics*. 2017. Vol. 54. Issue 10. P. 825-829. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1143-x>
- [27] Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis / I. C. Bocsan et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. P. 4297206. <https://doi.org/10.1155/2017/4297206>
- [28] PGC1 α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response / X. Wan et al. *FASEB journal*. 2020. Vol. 34. Issue 8. P. 10751-10761. <https://doi.org/10.1096/fj.201902476R>
- [29] IL-10 Expression-Inducing Gut Bacteria Alleviate High-Fat Diet-Induced Obesity and Hyperlipidemia in Mice / H. I. Kim et al. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2020. Vol. 30. Issue 4. P. 599-603. <https://doi.org/10.4014/jmb.1912.12014>
- [30] Expression of NF- κ B, IL-6, and IL-10 genes, body composition, and hepatic fibrosis in obese patients with NAFLD-Combined effects of oleoylethanolamide supplementation and calorie restriction: A triple-blind randomized controlled clinical trial / H. Tutunchi et al. *Journal of cellular physiology*. 2021. Vol. 236. Issue 1. P. 417-426. <https://doi.org/10.1002/jcp.29870>
- [31] Zhao K., Ju H., Wang H. Metabolic characteristics of obese children with fatty liver: A STROBE-compliant article. *Medicine*. 2019. Vol. 98. Issue 16. P. e14939. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014939>
- [32] Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease / N. Wasilewska et al. *Lipids in health and disease*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 216. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0855-9>
- [33] A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease / Z. Chen et al. *Lipids in health and disease*. 2017. Vol. 16. Issue 1. P. 203. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0572-9>
- [34] Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yariyebeygi, F. R. Farrokhi, A. E. Butler, A. Sahebkar. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234. Issue 6. P. 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [35] Bessone F., Razzori M. V., Roma M. G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2019. Vol. 76. Issue 1. P. 99-128. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>
- [36] Associations of Insulin Resistance and Glycemia With Liver Enzymes in Hispanic/Latino Youths: Results From the Hispanic Communities Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth) / C. M. Parrinello et al. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019. Vol. 53. Issue 2. P. e46-e53. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000946P>
- [37] Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis / B. H. Park et al. *Yonsei medical journal*. 2017. Vol. 58. Issue 4. P. 756-762. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.4.756>
- [38] Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? / J. F. Fu et al. *World journal of gastroenterology*. 2011. Vol. 17. Issue 6. P. 735-742. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i6.735>
- [7] Scapaticci, S., D'Adamo, E., Mohn, A., Chiarelli, F., & Giannini, C. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 12, 639548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639548>
- [8] Dongiovanni, P., Stender, S., Pietrelli, A., Mancina, R. M., Cespiati, A., Petta, S., Pelusi, S., Pingitore, P., Badiali, S., Maggioni, M., Mannisto, V., Grimaudo, S., Pipitone, R. M., Pihlajamaki, J., Craxi, A., Taube, M., Carlsson, L., Fargion, S., Romeo, S., Kozlitzina, J., ... Valenti, L. (2018). Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *Journal of internal medicine*, 283(4), 356-370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>
- [9] Liu, Z., Zhang, Y., Graham, S., Wang, X., Cai, D., Huang, M., Pique-Rege, R., Dong, X. C., Chen, Y. E., Willer, C., & Liu, W. (2020). Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping. *Journal of hepatology*, 73(2), 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.006>
- [10] Morandi, A., Di Sessa, A., Zusi, C., Umamo, G. R., El Mazloum, D., Fornari, E., Miraglia Del Giudice, E., Targher, G., & Maffei, C. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Estimated Insulin Resistance in Obese Youth: A Mendelian Randomization Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(11), dgaa583. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa583>
- [11] Tricò, D., Galderisi, A., Mari, A., Polidori, D., Galuppo, B., Pierpont, B., Samuels, S., Santoro, N., & Caprio, S. (2020). Intrahepatic fat, irrespective of ethnicity, is associated with reduced endogenous insulin clearance and hepatic insulin resistance in obese youths: A cross-sectional and longitudinal study from the Yale Pediatric NAFLD cohort. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22(9), 1628-1638. <https://doi.org/10.1111/dom.14076>
- [12] Knorr, J., Wree, A., Tacke, F., & Feldstein, A. E. (2020). The NLRP3 Inflammasome in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Seminars in liver disease*, 40(3), 298-306. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708540>
- [13] Vos, M. B., Abrams, S. H., Barlow, S. E., Caprio, S., Daniels, S. R., Kohli, R., Mouzaki, M., Sathya, P., Schwimmer, J. B., Sundaram, S. S., & Xanthakos, S. A. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(2), 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- [14] Vajro, P., Lenta, S., Socha, P., Dhawan, A., McKiernan, P., Baumann, U., Durmaz, O., Lacaille, F., McLin, V., & Nobili, V. (2012). Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54(5), 700-713. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>
- [15] De Lédinghen, V., Vergniol, J., Foucher, J., Merrouche, W., & le Bail, B. (2012). Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver international*, 32(6), 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>
- [16] Desai, N. K., Harney, S., Raza, R., Al-Ibraheemi, A., Shillingford, N., Mitchell, P. D., & Jonas, M. M. (2016). Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *The Journal of pediatrics*, 173, 160-164.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.021>
- [17] Li, D. K., Khan, M. R., Wang, Z., Chongsrisawat, V., Swangsak, P., Teufel-Schäfer, U., Engelmann, G., Goldschmidt, I., Baumann, U., Tokuhara, D., Cho, Y., Rowland, M., Mjelle, A. B., Ramm, G. A., Lewindon, P. J., Witters, P., Cassiman, D., Ciuca, I. M., Prokop, L. D., Haffar, S., ... Bazerbachi, F. (2020). Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis. *Liver international*, 40(11), 2602-2611. <https://doi.org/10.1111/liv.14658>
- [18] Alkhouri, N., Sedki, E., Alisi, A., Lopez, R., Pinzani, M., Feldstein, A. E., & Nobili, V. (2013). Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver international*, 33(1), 79-85. <https://doi.org/10.1111/liv.12024>
- [19] World Health Organization. (n.d.). *BMI-for-age (5-19 years)*. WHO http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
- [20] Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 145(4), 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>
- [21] Gungor, N., Saad, R., Janosky, J., & Arslanian, S. (2004). Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children

- and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 144(1), 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>
- [22] Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C., Sforza, R. W., Dallapiccola, B., & Manco, M. (2016). Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta diabetologica*, 53(2), 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>
- [23] Abaturov, O., & Nikulina, A. (2020). Fenotypy ozhyrinnia u ditei, klinichni proiavy y henetychni asotsiatsii [Phenotypes of obesity in children, clinical manifestations and genetic associations]. *Zdorovia dytyny*, 15(4), 49-62. [in Ukrainian]. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476>
- [24] El Amrousy, D., & El-Afify, D. (2020). Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine*, 135, 155215. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155215>
- [25] Prokopowicz, Z., Malecka-Tendera, E., & Matusik, P. (2018). Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, 9465784. <https://doi.org/10.1155/2018/9465784>
- [26] Shi, J. Q., Shen, W. X., Wang, X. Z., Huang, K., & Zou, C. C. (2017). Relationship Between Immune Parameters and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Indian pediatrics*, 54(10), 825-829. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1143-x>
- [27] Bocsan, I. C., Milaciu, M. V., Pop, R. M., Vesa, S. C., Ciurmeanu, L., Matei, D. M., & Buzoianu, A. D. (2017). Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 4297206. <https://doi.org/10.1155/2017/4297206>
- [28] Wan, X., Zhu, X., Wang, H., Feng, Y., Zhou, W., Liu, P., Shen, W., Zhang, L., Liu, L., Li, T., Diao, D., Yang, F., Zhao, Q., Chen, L., Ren, J., Yan, S., Li, J., Yu, C., & Ju, Z. (2020). PGC1 α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response. *FASEB journal*, 34(8), 10751-10761. <https://doi.org/10.1096/fj.201902476R>
- [29] Kim, H. I., Yun, S. W., Han, M. J., Jang, S. E., & Kim, D. H. (2020). IL-10 Expression-Inducing Gut Bacteria Alleviate High-Fat Diet-Induced Obesity and Hyperlipidemia in Mice. *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(4), 599-603. <https://doi.org/10.4014/jmb.1912.12014>
- [30] Tutunchi, H., Ostadrahimi, A., Saghafi-Asl, M., Roshanravan, N., Shakeri-Bavil, A., Asghari-Jafarabadi, M., Farrin, N., & Mobasser, M. (2021). Expression of NF- κ B, IL-6, and IL-10 genes, body composition, and hepatic fibrosis in obese patients with NAFLD-Combined effects of oleoylethanolamide supplementation and calorie restriction: A triple-blind randomized controlled clinical trial. *Journal of cellular physiology*, 236(1), 417-426. <https://doi.org/10.1002/jcp.29870>
- [31] Zhao, K., Ju, H., & Wang, H. (2019). Metabolic characteristics of obese children with fatty liver: A STROBE-compliant article. *Medicine*, 98(16), e14939. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014939>
- [32] Wasilewska, N., Bobrus-Chociej, A., Harasim-Symbor, E., Tarasów, E., Wojtkowska, M., Chabowski, A., & Lebensztejn, D. M. (2018). Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease*, 17(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0855-9>
- [33] Chen, Z., Yu, R., Xiong, Y., Du, F., & Zhu, S. (2017). A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease*, 16(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0572-9>
- [34] Yarbeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
- [35] Bessone, F., Razori, M. V., & Roma, M. G. (2019). Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(1), 99-128. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>
- [36] Parrinello, C. M., Rudolph, B. J., Lazo, M., Gallo, L. C., Thyagarajan, B., Cotler, S. J., Qi, Q., Seeherunvong, T., Vidot, D. C., Strickler, H. D., Kaplan, R. C., & Isasi, C. R. (2019). Associations of Insulin Resistance and Glycemia With Liver Enzymes in Hispanic/Latino Youths: Results From the Hispanic Community Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth). *Journal of clinical gastroenterology*, 53(2), e46-e53. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000946>
- [37] Park, B. H., Yoon, J. M., Kim, J. H., Moon, J. H., Lee, Y. H., Jang, S. M., & Kim, Y. J. (2017). Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Yonsei medical journal*, 58(4), 756-762. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.4.756>
- [38] Fu, J. F., Shi, H. B., Liu, L. R., Jiang, P., Liang, L., Wang, C. L., & Liu, X. Y. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World journal of gastroenterology*, 17(6), 735-742. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i6.735>

Варіабельність ритму серця та особистісна тривожність у дітей із синдромом подразненого кишківника: чи є зв'язок?

М. О. Семен *^{1,A-E}, О. Л. Личковська ^{1,A,C,E,F}, В. Д. Семен ^{2,B,C}, О. П. Єлісеєва ^{1,A,C,D,F}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматит», Україна

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

Мета роботи – вивчення часових і спектральних параметрів варіабельності ритму серця, кореляційних зв'язків між її показниками та рівнем особистісної тривожності як одним з основних психоемоційних чинників у розвитку синдрому подразненого кишківника в дітей.

Матеріали та методи. Обстежили 22 дітей віком 6–12 років із діагнозом синдром подразненого кишківника, що встановлений за Римськими критеріями IV, а також 10 волонтерів відповідного віку. Рівень особистісної тривожності визначали за методикою CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale). Варіабельність ритму серця як неінвазивна методика є трансдіагностичним біомаркером активності механізмів нейрогуморальної регуляції та потенціалу стресостійкості. Варіабельність ритму серця вивчали методом кардіоінтервалографії (Нейрософт®), короткі 5-хвилинні записи у фоновій пробі. Оцінювали зв'язки між параметрами варіабельності ритму серця та рівнем тривожності за допомогою кореляційного коефіцієнта рангу Спірмена. Для статистичного аналізу використовували Microsoft Excel 2016 та GraphPad Prism 5.

Результати. Діти з синдромом подразненого кишківника мали підвищений рівень особистісної тривожності (в 1,7 раза) та значно нижчу варіабельність ритму серця (в 2,2 раза) порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи. Також у них виявили недостатню активність симпатичної ланки (LF) на тлі підвищеного рівня нейрогуморальних впливів (VLF) і парасимпатичної (HF) активності. Пряму залежність середньої сили між параметрами варіабельності ритму серця та рівнем особистісної тривожності визначили лише в основній групі.

Висновки. Дослідження, що здійснили, дає важливу інформацію для глибшого розуміння патофізіологічних механізмів виникнення синдрому подразненого кишківника в дітей. Встановили суттєво підвищений рівень особистісної тривожності у дітей із синдромом подразненого кишківника. Зниження варіабельності ритму серця та зміни внутрішньої структури спектра вказують на порушення взаємодій на осі «кишківник – ЦНС», а саме на недостатню активність автономної нервової системи, особливо симпатичного відділу, та посилення нейрогуморальних впливів.

Ключові слова: варіабельність ритму серця, особистісна тривожність у дітей, синдром подразненого кишківника.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 547-555

*E-mail: martasemen4@gmail.com

Heart rate variability and trait anxiety in children with irritable bowel syndrome: is there a link?

M. O. Semen, O. L. Lychkovska, V. D. Semen, O. P. Yelisyeveva

Aim. The aim of current study was to evaluate parameters of heart rate variability and their correlation with the levels of anxiety in children with irritable bowel syndrome.

Materials and methods. We enrolled 22 children aged 6–12 years with verified diagnosis of irritable bowel syndrome according to the Rome criteria IV. The control group included 10 children of the same age and sex. The CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale) test was used for evaluation of the trait anxiety level. A non-invasive method of heart rate variability is used as a transdiagnostic biomarker of neurohumoral regulation and, thus, of the stress resistance. Time and frequency domain parameters of heart rate variability were studied in 5 min ECG-recordings in supine position. Data were processed using Microsoft Excel 2016 and analyzed with GraphPad (Prism 5.0).

Results. Children with irritable bowel syndrome had significantly 1.7-fold higher levels of trait anxiety and 2.2-fold lower values of heart rate variability parameters as compared to the control group. In addition, reduced sympathetic (LF) activity was accompanied by upregulation of neurohumoral component (VLF) and parasympathetic (HF) activity. A positive correlation between parameters of heart rate variability and trait anxiety was found in children with irritable bowel syndrome.

Conclusions. Children with irritable bowel syndrome were shown with increased levels of trait anxiety. Reduction in heart rate variability and changes of its spectral structure were suggestive about the dysregulation in the gut-brain axis with reduction of the autonomic activity and predominance of neurohumoral regulation. In summary, our study has provided important information about the pathophysiology of irritable bowel syndrome in children.

Key words: heart rate variability, anxiety, personality disorders, children, irritable bowel syndrome.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 547-555

Синдром подразненого кишківника (СПК) в дітей – найпоширеніший функціональний гастроінтестинальний розлад, що діагностують, коли є скарги на абдомінальний біль і розлади частоти та/або констистенції випорожнень [1,2]. Епідеміологічні дані відрізняються залежно від регіону, але в середньому поширеність

СПК коливається в межах 5–10 % [2]. СПК – серйозна проблема в сфері охорони здоров'я, оскільки суттєво впливає на якість життя пацієнтів, збільшуючи кількість звернень за медичною допомогою та призводячи до суттєвих економічних витрат [3]. Відомо, що в основі виникнення всіх функціональних гастроінтестиналь-

них розладів – порушення двобічних взаємодій на осі «кишківник – ЦНС», на яку мають вплив генетичні, фізіологічні, психологічні та середовищні особливості [4]. Показано чітку роль вісцеральної гіперчутливості, дисфункції автономної нервової системи, розладів моторики, ушкодження бар'єрної функції кишківника в патогенезі виникнення СПК [1,2]. Істотний вплив на двобічну взаємодію осі «кишківник – ЦНС» має автономна нервова система (АНС), що регулює моторну, секреторну, бар'єрну й імунну функції кишківника, а також модулює якісний і кількісний склад мікробіому [5]. АНС складається з симпатичного та парасимпатичного відділів, але також включає ентеричну нервову систему (ЕНС), що безпосередньо відповідає за регуляцію функціонального стану шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Незважаючи на автономію, ЕНС має зворотний зв'язок із ЦНС, що здійснюється за допомогою симпатичної та парасимпатичної ланок, тобто нейронів паравертебральних гангліїв та блукаючого нерва відповідно [6].

Інший важливий регулятор взаємодій між кишківником і ЦНС – гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропна вісь (ГТАК), дисфункція якої спричинена стресом [6]. Стрес-фактори стимулюють виділення кортикотропін-рилізінг фактора (CRF) в гіпоталамусі, що активує секрецію адренкортикотропного гормону аденогіпофізом, а отже спричиняє продукцію кортизолу в наднирниках [7]. Кортизол відіграє ключову роль у відповіді організму на стрес і залучений в патогенетичні механізми розвитку СПК [6]. У результаті дії хронічного стресу на кишківник порушуються його моторна, секреторна та бар'єрна функції, виникає вісцеральна гіперчутливість, а також змінюється склад мікробіому [8]. Внаслідок цього порушення нейрогуморальної регуляції відіграють важливу роль у патогенезі виникнення СПК. Безперечно, дуже вагоме значення у виникненні порушень нейрогуморальної регуляції та взаємодії «кишківник – ЦНС» мають психоемоційні та психосоціальні чинники: стрес, особистісна тривожність, соматизація, депресія, мальадаптація, порушення соціальної підтримки, епізоди насильства [2]. З одного боку, вони є центральними факторами ризику виникнення СПК, а з іншого, – коморбідною патологією, що істотно погіршує клінічний перебіг СПК і впливає на якість життя і дітей, і дорослих пацієнтів [2,9,10].

Для детальнішого вивчення ролі стресових чинників і формування адаптаційної реакції організму в виникненні СПК досліджували варіабельність ритму серця (ВРС). Ця неінвазивна методика має широкі діагностичні можливості та дає змогу оцінити сумарну регуляцію, включаючи активність нейрогуморальних механізмів і компонентів автономної нервової системи; автономний баланс між симпатичним і парасимпатичним відділами; функціонально-метаболічний резерв та ефективність реакції – відповіді організму на дію стресових факторів різного ґенезу.

Мета роботи

Вивчення часових і спектральних параметрів варіабельності ритму серця, кореляційних зв'язків між її показниками та рівнем особистісної тривожності як одним з основних психоемоційних чинників у розвитку синдрому подразненого кишківника в дітей.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 22 пацієнти Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «Охматдит» з діагнозом СПК, що встановили за Римськими критеріями IV [2]. У дослідження залучили 11 хлопців (50 %) і 11 дівчат (50 %) віком від 6 до 12 років. У 8 дітей (36,4 %) діагностували СПК із закрепамми, в 5 (22,7 %) – СПК із проносами, у 9 (40,9 %) – СПК із чергуванням закрепів і проносів.

Обстеження дітей передбачало клініко-анамнестичне дослідження, загальні аналізи крові та сечі, копрограму, виключення гельмінтозів, посів калу, скринінг целиакії, біохімічний аналіз крові й ультразвукове дослідження внутрішніх органів. У разі виявлення хоча б одного з «тривожних» симптомів пацієнта виключали з групи дослідження та виконували колоноскопію з біопсією слизової оболонки товстої кишки. В дослідження залучали пацієнтів без супутньої патології.

Контрольна група складалася з 10 здорових дітей віком 6–12 років (50 % дівчат, 50 % хлопців).

У пацієнтів і дітей із групи контролю визначали індекс маси тіла (ІМТ), рівень тривожності та параметри ВРС.

Усі дослідження здійснили на базі КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит». Батьки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, що схвалене комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020 р.).

Рівень тривоги у дітей визначали за методикою CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale, шкала явної тривожності в дітей). Тривожність, яку дає змогу виявити CMAS (trait anxiety), не пов'язана з певною ситуацією чи подіями (на відміну від реактивної тривожності), а є досить стійким утворенням особистості дитини. Первинний варіант тесту [11] розроблено на основі шкали явної тривожності для дорослих MAS (Manifest Anxiety Scale). MAS, своєю чергою, створена J. A. Taylor (1953 р.) у результаті відбору зі шкал MMPI (The Minnesota Multiphasic Personality Inventory) пунктів, що відповідали клінічним критеріям тривожного розладу. Для дитячого варіанта тесту обрали 42 твердження, які відповідали тривожному розладу в дітей. Згодом методика модифікована відповідно до змінених критеріїв діагностики та, зважаючи на те, що діти схильні шукати «правильні», «бажані» відповіді, доповнено одинадцятьма пунктами. Тест перекладено різними мовами та широко впроваджено у клінічних і психологічних дослідженнях за участі дітей. Кожне твердження опитувальника можна оцінити як «правильне» або «неправильне», і чим більша кількість позитивних відповідей, тим, відповідно, вищий рівень особистісної тривожності в дитини.

Варіабельність ритму серця вивчали за допомогою електрокардіографа ВНС-мікро та відповідного програмного забезпечення (Нейрософт®, російська федерація). Перед початком дослідження пацієнт проходив період адаптації до оточуючих умов впродовж 5–10 хв. Дитині та батькам пояснювали процедуру, акцентували увагу на необхідності дихати спокійно та рівномірно, не робити глибоких вдихів, не кашляти, не закривати очі під час дослідження. Дослідження ВРС здійснювали в фоно-

вій (лежачи, 5 хв) пробі в тихій кімнаті за температури 20–22 °С. Результати оцінювали згідно з сучасними кардіоритмологічними стандартами (розклад Фур'є для аналізу RR інтервалів), аналізували часові та спектральні параметри ВРС [12]. Часові параметри: SDNN (standard deviation of the NN intervals, мс) – стандартне відхилення значень RR-інтервалів, що характеризує функціональний стан механізмів регуляції, показує сумарний вплив симпатичного та парасимпатичного відділів АНС на активність синусового вузла; RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive RR intervals, мс) – квадратний корінь із середньоквадратичних різниць послідовних інтервалів RR, характеризує передусім активність парасимпатичного відділу нервової системи; pNN50, % (percentage of differences between adjacent normal RR intervals exceeding 50 milliseconds) – відсоток послідовних RR-інтервалів, що відрізняються на понад 50 мс, характеризує активність переважно парасимпатичного відділу нервової системи. Коефіцієнт варіації (CV) за фізіологічним змістом не відрізняється від середнього квадратичного відхилення (SDNN), але є нормованим за частотою серцевих скорочень. Спектральні параметри: TP (total power, мс²) – загальна спектральна потужність (0,01–0,40 Гц), що показує сумарну активність регуляційних компонентів серцевого ритму; VLF (very low frequency, мс²) – дуже низькочастотні коливання (0,01–0,04 Гц), які включають активність нейрогуморального компонента регуляції та церебральні ерготропні впливи; LF (low frequency, мс²) – низькочастотні коливання (0,04–0,15 Гц), характеризують передусім симпатичну активність, але певною мірою залежать від активності парасимпатичного відділу АНС; HF (high frequency, мс²) – високочастотні коливання (0,15–0,40 Гц), характеризують вагусний компонент регуляції серцевого ритму (парасимпатичний відділ АНС); LF/HF (автономний баланс) – відношення низькочастотних та високочастотних компонентів спектра, характеризує баланс між симпатичними та парасимпатичними впливами на ритм серця, оцінюють за співвідношенням відсоткових внесків названих частотних компонентів; TP (100 %) = (VLF + LF + HF). LF norm відповідає потужності спектра на частоті 0,05–0,15 Гц, виражена в нормалізованих одиницях, що розраховують за формулою LF n. u. = LF / (TP – VLF) × 100 %, де VLF – потужність спектра на частоті менше ніж 0,05 Гц. HFnorm відповідає потужності спектра на частоті 0,15–0,40 Гц, вираженої в нормалізованих одиницях, що розраховують за формулою: HF n. u. = HF / (TP – VLF) × 100 %.

Одержані дані статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 і GraphPad Prism 5, використавши загальноприйняті методи математичної статистики. Кількісні змінні наведено як середнє значення та стандартне відхилення, а також як медіана, 25 і 75 процентилі. Якісні змінні наведено за допомогою відсотків. Нормальність розподілу змінних (індекс маси тіла, рівень тривожності) визначали за тестом Шапіро–Вілка. Кореляційний зв'язок між параметрами ВРС і рівнем тривожності встановили за допомогою кореляційного коефіцієнта рангу Спірмена, який застосовують для аналізу непараметричної залежності між двома змінними. Для параметричних змінних вірогідність різниці між середніми величинами

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів із синдромом подразненого кишківника (Mean ± SD)

Показники, одиниці вимірювання	Загальна група (n = 22)	Контрольна група (n = 10)
Хлопці, n (%)	11 (50 %)	5 (50 %)
Дівчата, n (%)	11 (50 %)	5 (50 %)
Вік, роки	8,5 ± 2,1	9,4 ± 1,9
Індекс маси тіла, кг/м ²	16,1 ± 1,9	18,3 ± 2,2
Клінічний варіант СПК, n (%)		
З переважанням закрепів	8 (36,4 %)	–
З переважанням проносів	5 (22,7 %)	–
Чергуванням закрепів і проносів	9 (40,9 %)	–
Середня тривалість СПК, роки	2,7 ± 1,1	–
Дебют захворювання, n (%)		
Стрес	7 (31,82 %)	–
Після кишкової інфекції	6 (27,27 %)	–
Після антибіотикотерапії	5 (22,73 %)	–
Причина не встановлена	4 (18,18 %)	–

у вибірках визначали за допомогою параметричного тесту Стьюдента. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати

Основні характеристики групи пацієнтів наведені в таблиці 1. Середня тривалість діагностованого СПК становила 2,7 ± 1,1 роки. Оцінюючи анамнез, виявили: фактором дебюту розладу в 7 (31,8 %) пацієнтів був стрес, у 6 (27,3 %) – кишкова інфекція, у 5 (22,7 %) – призначення антибактеріальної терапії; у 4 (18,18 %) дітей чинник провокації не визначили. Перенесений стрес батьки здебільшого пов'язували з проблемами в школі, конфліктами з однолітками та педагогами, труднощами в сім'ї, соціально-економічними питаннями.

У всіх пацієнтів визначили підвищений рівень особистісної тривожності (22,77 ± 5,69 бала за шкалою CMAS, у контрольній групі – 13,24 ± 4,29 бала). Це підтверджує роль психоемоційних факторів у патогенезі виникнення СПК у дітей (рис. 1). При цьому в дітей, батьки яких під час збору анамнезу не вказували чи навіть заперечували вплив стресу, також виявили істотно підвищену тривожність.

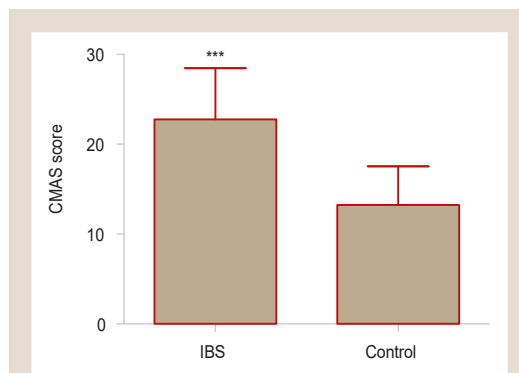


Рис. 1. Рівень особистісної тривожності в дітей із синдромом подразненого кишківника (СПК) та в контрольній групі.

CMAS score: шкала явної тривожності для дітей; IBS: група хворих із СПК; Control: група умовно здорових дітей; ***: $p < 0,0001$.

Таблиця 2. Профіль параметрів варіабельності ритму серця в спокої в дітей із синдромом подразненого кишківника та в групі контролю (медіана, 25 і 75 процентиля)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група	Контрольна група	p
HR, bpm	85 (79; 91)	77 (75; 82)	0,125
SDNN, ms	54 (40; 73)	75 (60; 86)	0,040
RMSSD, ms	53 (34; 84)	74 (59; 89)	0,150
pNN50, %	29 (11; 52)	39 (27; 47)	0,335
CV, %	7,9 (5,8; 9,9)	9,4 (7,9; 10,8)	0,128
TP, ms ²	2320 (1128; 5413)	5107 (3333; 7333)	0,037
VLF, ms ²	575,5 (423; 763)	978 (754; 1244)	0,015
LF, ms ²	844 (351; 1425)	1800 (1184; 2650)	0,012
HF, ms ²	1005 (388; 1896)	2101 (1357; 3432)	0,165
LF/HF	0,83 (0,45; 1,31)	0,85 (0,64; 0,92)	0,706
LF norm	42,7 (30,5; 57,2)	46,1 (39,2; 47,9)	0,755
HF norm	57,3 (46,6; 69,5)	53,9 (52,1; 60,7)	0,765

HR: частота серцевих скорочень, уд./хв.

Таблиця 3. Коефіцієнт кореляції Спірмена між рівнем тривожності та показниками варіабельності ритму серця в дітей із синдромом подразненого кишківника та в контролі

Показники, одиниці вимірювання	Основна група		Контрольна група	
	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	p	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	p
HR, bpm	-0,500	0,010	-0,449	0,191
SDNN, ms	+0,550	0,008	+0,308	0,387
RMSSD, ms	+0,405	0,060	+0,312	0,387
pNN50, %	+0,283	0,201	+0,326	0,349
CV, %	+0,496	0,018	+0,209	0,560
TP, ms ²	+0,522	0,010	+0,252	0,470
VLF, ms ²	+0,534	0,010	+0,295	0,407
LF, ms ²	+0,554	0,007	+0,123	0,733
HF, ms ²	+0,426	0,004	+0,277	0,427
LF/HF	+0,178	0,426	-0,332	0,348

HR: частота серцевих скорочень, уд./хв.

Для детальнішого вивчення ролі стресових чинників і формування адаптаційної реакції організму у виникненні СПК досліджували варіабельність ритму серця.

Аналіз часових і спектральних параметрів ВРС наведено в таблиці 2.

Пацієнти із СПК (основна група) та умовно здорові діти (група контролю) мали доволі широкий діапазон показників загальної спектральної потужності (TP) – від 1003 мс² до 7994 мс² та від 3018 мс² до 9595 мс² відповідно. Втім, за значеннями медіани, 25 і 75 перцентилів (табл. 2) видно, наскільки відрізняються спектральні й часові параметри ВРС в основній і контрольній групах. Діти із СПК мали істотно нижчу ВРС (TP у 2,2 раза менше, ніж у групі контролю за значеннями медіани) і, як наслідок, нижчі показники всіх спектральних компонентів. Ці результати збігаються з даними фахової літератури щодо пацієнтів цієї вікової групи [13–15]. Аналіз внутрішньої структури спектра показав доволі високий рівень нейрогуморальних впливів (25,8 % VLF-коливань) внаслідок недостатньої активності симпатичної (28,6 % LF-коливань) та парасимпатичної (39,2 % HF-коливань) ланок АНС. Дослідження часових параметрів ВРС підтверджують дані спектрального аналізу серцевого ритму. У контрольній групі загальна спектральна потужність серцевого ритму (за показником TP) майже вдвічі вища, а отже вищими були всі спектральні компоненти ВРС (VLF, LF, HF). Внутрішня структура спектра (% розподіл) суттєво краща: нижча активність нейрогуморальних

впливів (VLF), більша частка симпатичних (LF) і парасимпатичних (HF) компонентів. Вища варіабельність та ефективніша структура спектра в контрольній групі сформована внаслідок нижчих значень частоти серцевого ритму (ЧСС) і суттєво вищої активності двох ланок автономної нервової системи. Результати, що отримали в групі контролю, підтверджують, що нижча ЧСС асоціюється з вищою варіабельністю ритму серця та вищим ступенем залучення автономних впливів [16–18].

Особистісна тривожність суттєво впливає на психоемоційний стан, детермінуючи рівень стресостійкості організму, яку можна оцінити за допомогою ВРС. Тому важливо простежити взаємозв'язок її параметрів і рівня тривожності, що визначена за допомогою шкали СМАС. Спрямованість і силу зв'язків оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Встановили, що в дітей із СПК часові та спектральні параметри ВРС мали пряму залежність середньої сили з рівнем особистісної тривожності (табл. 3, рис. 2).

Виявили зворотний зв'язок між частотою серцевих скорочень і рівнем тривожності, що є контраверсійним, зважаючи на позитивний характер усіх інших кореляцій. Сильніші кореляційні залежності в структурі спектра виявили для VLF, LF, ніж для HF, що вказує на вищий ступінь залучення нейрогуморальних і симпатичних впливів у виникненні тривожності. Взаємна залежність між рівнем особистісної тривожності і параметрами ВРС, визначена у групі волонтерів, мала інший харак-

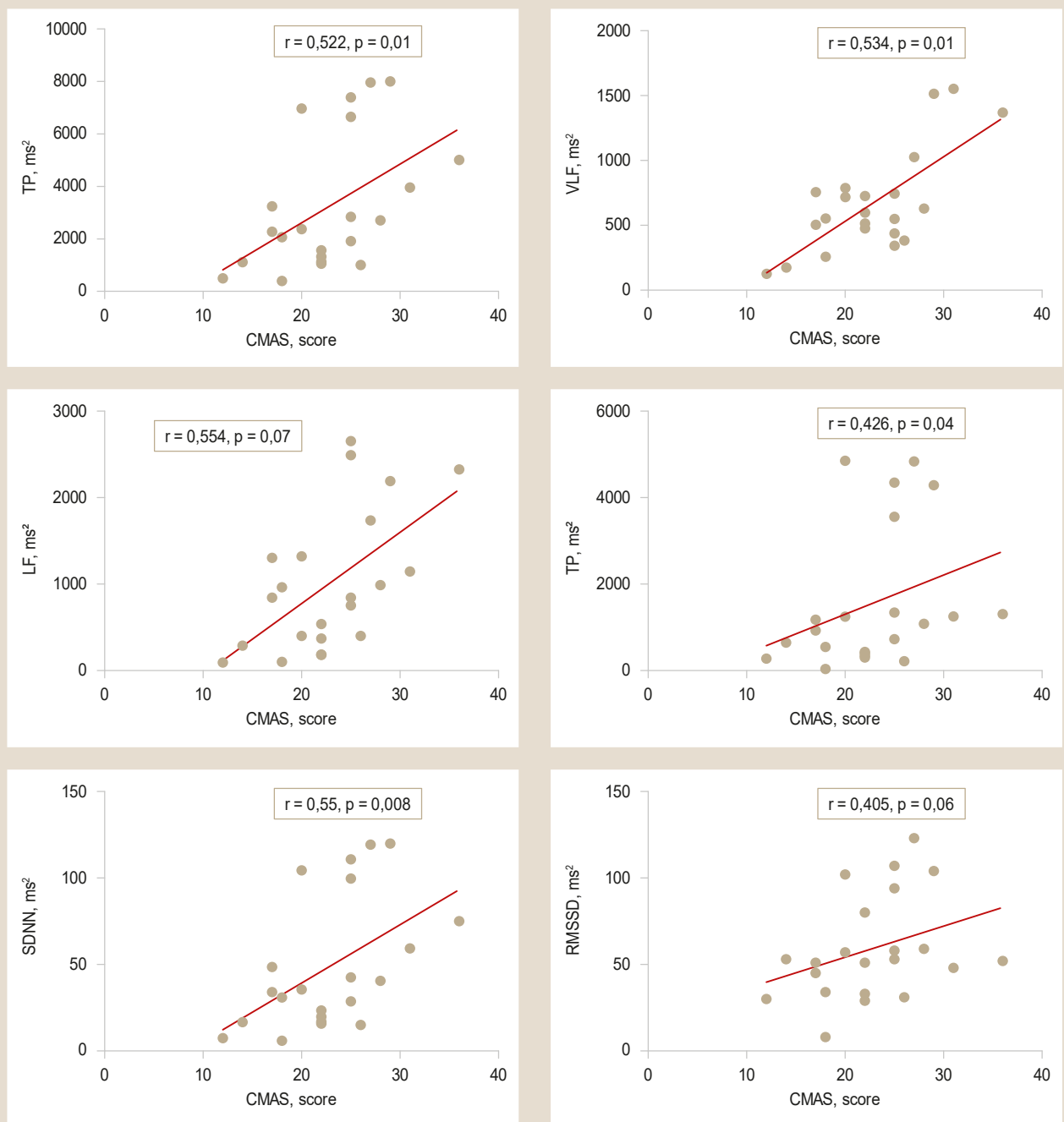


Рис. 2. Точкова діаграма взаємозв'язків (коефіцієнт кореляції рангу Спірмена) між деякими часовими (SDNN, RMSSD), спектральними параметрами ВРС (TP, VLF, LF, HF) та рівнем тривожності, що оцінена за шкалою CMAS (явної тривожності) в дітей із СПК.

тер: пряма спрямованість кореляцій зберігалась, але зв'язки мали слабку силу ($r < 0,3$) та були невірними (табл. 3, рис. 2).

Обговорення

Незважаючи на чималу кількість наукових досліджень, що здійснені за участю і дорослих, і дітей, патофізіологічні механізми виникнення СПК залишаються не до кінця зрозумілими [1,3]. Доведено важливу роль хронічного стресу та психологічних особливостей (тривожності, депресії, соматизації тощо) та автономної

дисфункції, але чіткі механізми їхньої синергії та комплексного впливу потребують поглибленого вивчення. Це зумовлює необхідність опрацювання відповідних інструментів науково-практичного дослідження. Нині ВРС використовують не лише для оцінювання стану АНС та автономного балансу, але й для визначення потенціалу стресостійкості (адаптаційного), що формується на основі функціонально-метаболічного резерву організму [17–21]. Вищі значення часових і спектральних параметрів ВРС асоціюються з вищим адаптаційним потенціалом, що необхідний для підтримки фізичного та психоемоційного здоров'я.

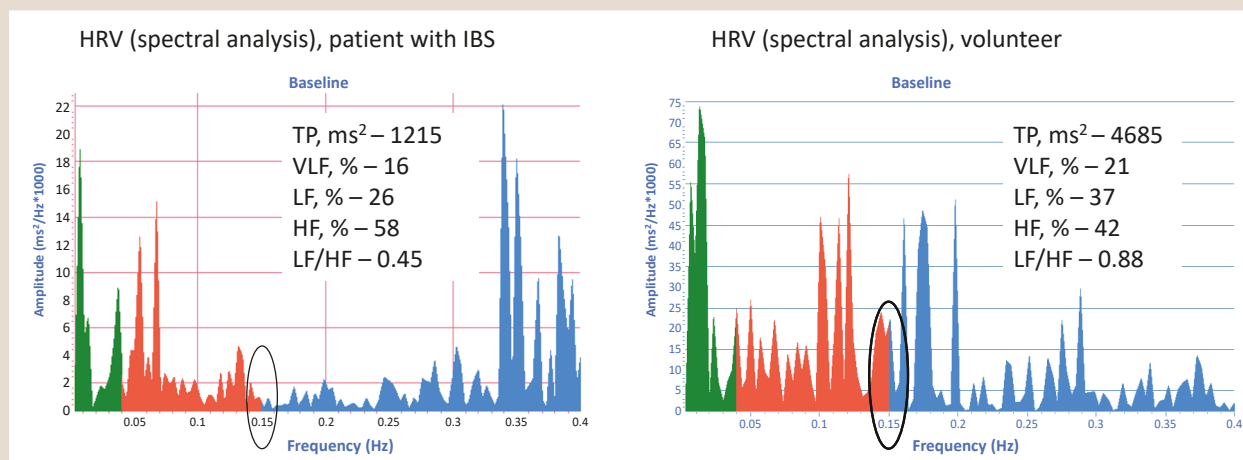


Рис. 3. Приклади результатів ВРС (спектральний аналіз) у групі дослідження та контролю.

TP: загальна спектральна потужність, ms², TP (100 %) = VLF + LF + HF; VLF: дуже низькочастотні коливання (0,01–0,04 Гц); LF: низькочастотні коливання (0,04–0,15 Гц); HF: високочастотні коливання (0,15–0,40 Гц); LF/HF: автономний баланс; еліпсоїдом відзначена ділянка реципрокних взаємодій між симпатичними та парасимпатичними впливами (0,15 Гц).

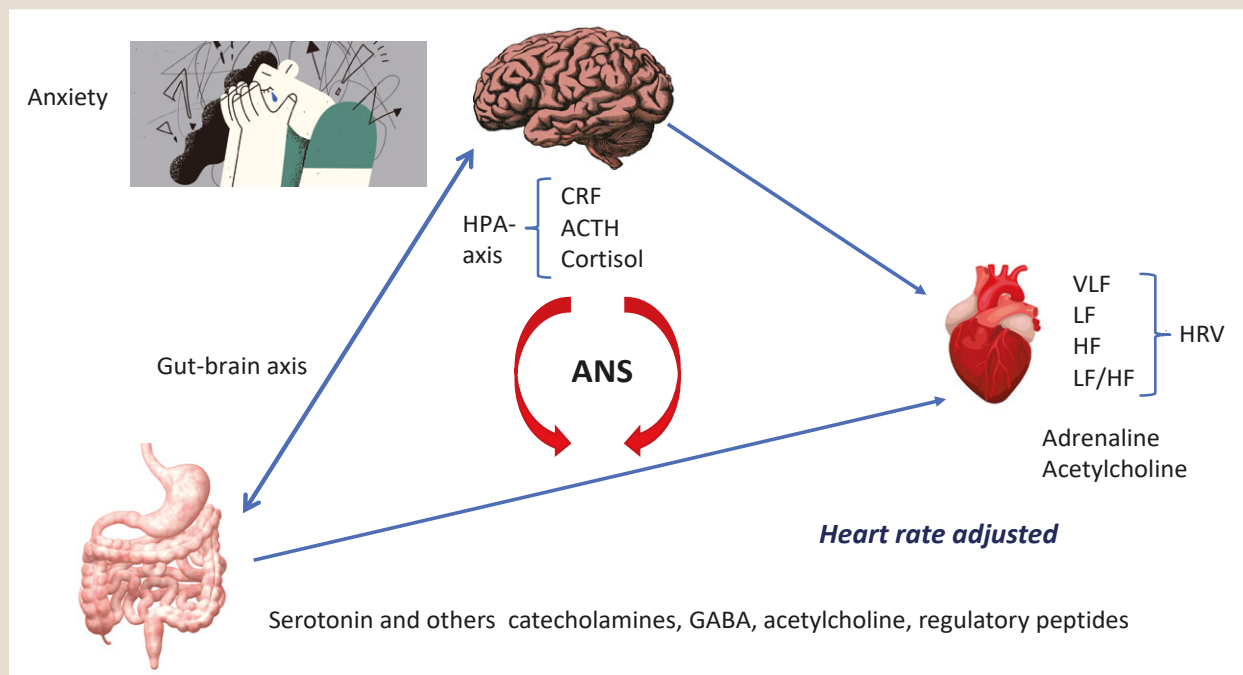


Рис. 4. ВРС як індикатор порушень нейрогуморальної регуляції осі «кишківник – ЦНС» та адаптаційного потенціалу організму дітей із СПК.

Anxiety: тривожність; HPA-axis: гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь; CRF: кортикотропний рилізінг-фактор; ACTH: аденокортикотропний гормон; gut-brain axis: вісь «кишківник – ЦНС»; ANS: автономна нервова система; HRV: варіабельність ритму серця.

Значне поширення СПК у дорослих і дітей в останнє десятиліття спричинило появу наукових праць, де вивчали взаємозв'язки між психоемоційним дистресом і ВРС у хворих на СПК. У дослідженні, що здійснене A. Fournier et al. у дорослих пацієнтів із СПК, виявили підвищення ЧСС, дефіцит парасимпатичної активності та суттєво вищий рівень особистісної тривожності порівняно з контролем [22]. Ще менше вивчено цей аспект у дітей. Shelimsky G. et al. виявили знижену кардіовагальну модуляцію (за результатами оцінювання абсолютних значень LF- та HF- амплітуд у структурі спектра та автономного балансу) в підлітків із СПК віком 11–21 рік

порівняно з контролем [23]. Репрезентативним є дослідження M. Jarett et al., де оцінювали параметри ВРС і показники психологічного дистресу в дітей віком 7–10 років. У них виявили підвищений рівень особистісної тривожності, депресії та соматизації, особливо в дівчат. Але параметри ВРС вірогідно не відрізнялись від контролю, попередньо виявлено лише негативну кореляцію між парасимпатичною активністю та показниками психологічного дистресу в дівчат [24].

Аналіз відомостей наукової літератури показав, що автори здебільшого зосереджувалися на ролі симпатичного (LF), парасимпатичного (HF) компонентів

та автономного балансу (LF/HF). Дослідники часто не враховували VLF-компонент у структурі спектра, що показує передусім гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропну (ГГАК) вісь регуляції. На нашу думку, аналіз усіх компонентів спектра, навіть в умовах коротких 5-хвилинних записів, може надати детальнішу інформацію про функціональний стан осі «кишківник – ЦНС» (gut ↔ brain axis).

У пацієнтів із СПК ми визначили вищу ЧСС, а отже суттєве (в 2,2 рази) зниження загальної спектральної потужності (TP) ВРС порівняно з контролем; ці дані підтверджені в роботах інших дослідників [22–24]. Аналіз внутрішньої структури спектра виявив зниження всіх частотних компонентів, але найбільше – для LF-коливань (активність симпатичної АНС). Ці дані особливо важливі, зважаючи на те, що дітям такого віку притаманна здебільшого симпатикотонія. Відповідно, виявлена недостатність симпатичної активності знижує потенціал стресостійкості організму, що може погіршувати клінічний перебіг СПК у дітей. У фаховій літературі здебільшого акцентують на дефіциті парасимпатичної ланки регуляції (HF-коливань).

На нашу думку, таку відмінність одержаних даних можна пояснити особливостями підходу до спектрального аналізу ВРС. Аналіз VLF-коливань, що включили в дослідження, дав змогу детальніше оцінити частку кожного компонента спектра в сумарній регуляції, включаючи центральні гуморальні й автономні механізми для визначення ефективності функціонування осі «кишківник – ЦНС». Показник автономного балансу (LF/HF) в пацієнтів із СПК здебільшого не відрізняється від контролю, тому аналіз абсолютних значень усіх частотних компонентів спектра дає змогу детальніше оцінити ефективність функціонального стану АНС. На рис. 3 наведено не лише різницю абсолютних значень параметрів ВРС у пацієнта із СПК і волонтера, але й відмінну «картину» амплітуд кожного компонента спектра в діапазоні своїх частот. Репрезентативною є ділянка в діапазоні 0, 15 Гц, що відповідає за реципрокні взаємодії між симпатичними та парасимпатичними впливами.

Як показано на спектрограмі хворого, ця ділянка має асиметричний низькоамплітудний характер, а у волонтера коливання високоамплітудні, гармонійніші. Це стосується і функціональної активності АНС, і ефективності функціонально-метаболического резерву, що залучається у відповідь на дію стресорів різного ґенезу, в тому числі психологічних.

Особистісна тривожність, що детермінується генетичною схильністю та набутими чинниками, як-от впливом хронічного стресу, залучена в патогенетичні механізми виникнення СПК і може призводити до зниження ВРС [8,25,26]. Тому оцінили зв'язок між рівнем тривожності та часовими, спектральними параметрами ВРС у пацієнтів. У фаховій літературі є достатньо досліджень, де вивчали ВРС і психоемоційні особливості пацієнтів із функціональними гастроінтестинальними розладами (ФГІР), але аналіз їхніх зв'язків здійснили лише в поодиноких роботах [22,24]. Ба більше, вивчають здебільшого кореляційні зв'язки між показниками психологічного дистресу та високочастотним компонентом спектра (HF), не беручи до уваги інші спектральні та часові параметри ВРС.

Виявилось, що особистісна тривожність корелює з усіма показниками ВРС, що вивчали. Зв'язки, що встановили в дітей із СПК, є прямими, середньої сили, а в контрольній групі кореляції здебільшого слабші, недостовірні (рис. 2, табл. 3). Очевидно, що такі відмінності характеру кореляційних зв'язків можна пояснити різними адаптаційними можливостями і станом регуляторних механізмів у хворих і здорових дітей.

ЧСС, що фактично є підґрунтям для формування ВРС, негативно корелює з рівнем тривожності; на нашу думку, це може свідчити про зниження ВРС і тенденцію до низьковаріабельної ваготонії. Остання, особливо в дітей, організм яких характеризується незрілістю нейрогуморальних регуляторних механізмів, може бути фактором ризику виникнення автономної дисфункції, а отже порушень взаємодії між кишківником і ЦНС.

Для ефективної відповіді організму на подразник будь-якого ґенезу оптимальною є висока активність АНС, але зі збереженням балансу та реципрокних взаємодій між двома її ланками – симпатичною та парасимпатичною. Такий функціональний стан характеризується високою ВРС (дисперсія серцевого ритму внаслідок синусової дихальної аритмії) і забезпечує ефективну стресостійкість організму [18,19,21]. Саме порушення адаптаційного потенціалу – несприятливий фон для виникнення, прогресування СПК і підвищення рівня особистісної тривожності (рис. 4).

Отже, виникає «замкнене коло» (circulus vitiosus) порушень регуляторних взаємодій на осі «кишківник – ЦНС». Терапевтичні втручання, спрямовані на корекцію виявлених патогенетичних механізмів, необхідні для удосконалення чинних схем лікування СПК у дітей.

Висновки

1. Виявили істотне зниження ВРС у дітей із СПК порівняно з показником групи контролю, що асоціюється з недостатнім адаптаційним потенціалом, який відіграє певну роль у виникненні та прогресуванні ФГІР.
2. Визначили неефективний розподіл параметрів у внутрішній структурі спектра серцевого ритму з тенденцією до дефіциту LF-коливань (симпатичної активності) шляхом підвищення HF-коливань (парасимпатичної активності) та VLF-коливань (нейрогуморальних впливів).
3. Встановили підвищений рівень особистісної тривожності, що є фактором ризику виникнення СПК, а також впливає на його клінічний перебіг, суттєво послаблюючи адаптаційні можливості організму.
4. Кореляційний аналіз між рівнем тривожності та всіма параметрами ВРС виявив прямі зв'язки середньої сили, близькі за значеннями, що може вказувати на мобілізаційну фазу адаптаційної реакції.
5. ВРС – ефективний інструмент для оцінювання функціонального стану нейрогуморальних регуляторних систем і виявлення їхніх ранніх порушень, дає змогу отримати детальнішу інформацію про патогенетичні механізми виникнення СПК і його взаємозв'язок із психоемоційним дистресом у дітей.

Перспективи подальших досліджень. Використання методики оцінювання ВРС дає змогу визначити функціональний стан АНС і потенціал стресостійкості, що важливо для впровадження індивідуалізованого

підходу відповідно до біопсихосоціальної моделі ФГІР. Наступні дослідження кореляцій між показниками психологічного дистресу та параметрами ВРС дадуть змогу поглибити розуміння патофізіологічних механізмів виникнення СПК. Корекція психоемоційного статусу та підвищення потенціалу стресостійкості – необхідні терапевтичні цілі для пролонгування безсимптомного періоду та поліпшення якості життя в дітей із СПК.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 13.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 17.06.2022

Відомості про авторів:

Семен М. О., аспірант каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8464-7412](https://orcid.org/0000-0002-8464-7412)

Личковська О. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8789-6310](https://orcid.org/0000-0001-8789-6310)

Семен В. Д., зав. І педіатричного відділення, КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5090-2227](https://orcid.org/0000-0002-5090-2227)

Єлісеєва О. П., д-р біол. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9003-4532](https://orcid.org/0000-0002-9003-4532)

Information about authors:

Semen M. O., MD, PhD Student, Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lychkovska O. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Semen V. D., MD, Head of the Pediatrics Department, Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Oxmatdyt", Ukraine.

Yelisyeyeva O. P., PhD, DSc, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- Devanarayana N. M., Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24. Issue 21. P. 2211-2235. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2211>
- Irritable bowel syndrome / A. C. Ford, A. D. Sperber, M. Corsetti, M. Camilleri. *Lancet*. 2020. Vol. 396. Issue 10263. P. 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- Lacy B. E., Patel N. K. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of clinical medicine*. 2017. Vol. 6. Issue 11. P. 99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
- Chogle A., Mintjens S., Saps M. Pediatric IBS: an Overview on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Pediatric Annals*. 2014. Vol. 43. Issue 4. e76-e82. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140325-08>
- The Brain-Gut-Microbiome Axis / C. R. Martin, V. Osadchiy, A. Kalani, E. A. Mayer. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 6. Issue 2. P. 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- Khlevner J., Park Y., Margolis K. G. Brain-Gut Axis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2018. Vol. 47. Issue 4. P. 727-739. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002>

- Joseph D. N., Whirlledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18. Issue 10. P. 2224. <https://doi.org/10.3390/ijms18102224>
- Pellissier S., Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitamins and Hormones*. 2017. Vol. 103. P. 327-354. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005>
- Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis / G. Fond et al. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2014. Vol. 264. Issue 8. P. 651-660. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>
- Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome / J. M. Hollier et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2018. Vol. 31. Issue 2. e13509. <https://doi.org/10.1111/nmo.13509>
- Castaneda A., Mccandless B. R., Palermo D. S. The Children's Form of the Manifest Anxiety Scale. *Child Development*. 1956. Vol. 27. Issue 3. P. 317. <https://doi.org/10.2307/1126201>
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. Vol. 93. Issue 5. P. 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
- Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate / J. S. Gasior et al. *Frontiers in physiology*. 2018. Vol. 9. P. 1495. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>
- The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: A review / E. L. Eyre, M. J. Duncan, S. L. Birch, J. P. Fisher. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2014. Vol. 186. P. 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.09.019>
- Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature / N. Mazurak et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2012. Vol. 24. Issue 3. P. 206-216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01866.x>
- Lahiri M. K., Kannankeril P. J., Goldberger J. J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journals of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 51. Issue 18. P. 1725-1733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.038>
- Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: Evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability / K. Semen et al. *Redox biology*. 2016. Vol. 7. P. 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.11.009>
- Степанов Ю. М., Зигалю Е. В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики). *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 2. С. 113-123. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230>
- Biomarkers of oxidative and nitro-oxidative stress: conventional and novel approaches / A. Cipak Gasparovic et al. *British journal of pharmacology*. 2017. Vol. 174. Issue 12. P. 1771-1783. <https://doi.org/10.1111/bph.13673>
- La Rovere M. T., Christensen J. H. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs. *Vascular pharmacology*. 2015. Vol. 71. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.005>
- Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review / Schiweck C. et al. *Psychological medicine*. 2019. Vol. 49. Issue 2. P. 200-211. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001988>
- Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome / A. Fournier et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2018. Vol. 30. Issue 10. e13387. <https://doi.org/10.1111/nmo.13387>
- Cardiovascular modulation in pediatric functional gastrointestinal disorders / G. Chelmsky et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2019. Vol. 31. Issue 5. e13564. <https://doi.org/10.1111/nmo.13564>
- Autonomic nervous system function in young children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome / M. Jarrett et al. *The journal of pain*. 2012. Vol. 13. Issue 5. P. 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.007>
- Stress and the gut microbiota-brain axis / G. Molina-Torres et al. *Behavioural pharmacology*. 2019. Vol. 30. Issue 2, 3-Special Issue. P. 187-200. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000478>
- Cobley J. N., Fiorello M. L., Bailey D. M. 13 Reasons Why the Brain is Susceptible to Oxidative Stress. *Redox biology*. 2018. Vol. 15. P. 490-503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>

References

- Devanarayana, N. M., & Rajindrajith, S. (2018). Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World journal of gastroenterology*, 24(21), 2211-2235. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2211>

- [2] Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. (2020). Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 396(10263), 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- [3] Lacy, B. E., & Patel, N. K. (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of clinical medicine*, 6(11), 99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
- [4] Chogle, A., Mintjens, S., & Saps, M. (2014). Pediatric IBS: an overview on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatric annals*, 43(4), e76-e82. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140325-08>
- [5] Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(2), 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- [6] Khlevner, J., Park, Y., & Margolis, K. G. (2018). Brain-Gut Axis: Clinical Implications. *Gastroenterology clinics of North America*, 47(4), 727-739. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002>
- [7] Joseph, D. N., & Whirlidge, S. (2017). Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2224. <https://doi.org/10.3390/ijms18102224>
- [8] Pellissier, S., & Bonaz, B. (2017). The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. *Vitamins and hormones*, 103, 327-354. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005>
- [9] Fond, G., Loundou, A., Hamdani, N., Boukouaci, W., Dargel, A., Oliveira, J., Roger, M., Tamouza, R., Leboyer, M., & Boyer, L. (2014). Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(8), 651-660. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>
- [10] Hollier, J. M., van Tilburg, M., Liu, Y., Czyzewski, D. I., Self, M. M., Weidler, E. M., Heitkemper, M., & Shulman, R. J. (2019). Multiple psychological factors predict abdominal pain severity in children with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*, 31(2), e13509. <https://doi.org/10.1111/nmo.13509>
- [11] Castaneda, A., Mccandless, B. R., & Palermo, D. S. (1956). The children's form of the manifest anxiety scale. *Child development*, 27(3), 317. <https://doi.org/10.2307/1126201>
- [12] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation*, 93(5), 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
- [13] Gašior, J. S., Sacha, J., Pawłowski, M., Zieliński, J., Jeleń, P. J., Tomik, A., Książczyk, T. M., Werner, B., & Dąbrowski, M. J. (2018). Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Frontiers in physiology*, 9, 1495. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>
- [14] Eyre, E. L., Duncan, M. J., Birch, S. L., & Fisher, J. P. (2014). The influence of age and weight status on cardiac autonomic control in healthy children: a review. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 186, 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.09.019>
- [15] Mazurak, N., Sereidyuk, N., Sauer, H., Teufel, M., & Enck, P. (2012). Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterology and motility*, 24(3), 206-216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01866.x>
- [16] Lahiri, M. K., Kannankeril, P. J., & Goldberger, J. J. (2008). Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(18), 1725-1733. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.038>
- [17] Semen, K., Yelisyeyeva, O., Jarocka-Karpowicz, I., Kaminsky, D., Solovey, L., Skrzydlewska, E., & Yavorskyi, O. (2016). Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: Evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability. *Redox biology*, 7, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.11.009>
- [18] Stepanov, Y., & Zyhala, E. (2021). Pokaznyky variabelnosti sertsevo-ho rytmu v otsiniuvanni adaptatsiinykh protsesiv i stresostiakosti v gastroenterolohichnykh khvorykh (vykorystannia novitnikh tekhnolohii PRECISE-diahnostyky)[Indices of heart rate variability for estimation of adaptive processes and stress resistance in gastroenterology practice (using up-to-date technology of precise-diagnosis)]. *Gastroenterology*, 54(2), 113-123. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230>
- [19] Cipak Gasparovic, A., Zarkovic, N., Zarkovic, K., Semen, K., Kaminsky, D., Yelisyeyeva, O., & Bottari, S. P. (2017). Biomarkers of oxidative and nitro-oxidative stress: conventional and novel approaches. *British journal of pharmacology*, 174(12), 1771-1783. <https://doi.org/10.1111/bph.13673>
- [20] La Rovere, M. T., & Christensen, J. H. (2015). The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs. *Vascular pharmacology*, 71, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.005>
- [21] Schiweck, C., Piette, D., Berckmans, D., Claes, S., & Vrieze, E. (2019). Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychological medicine*, 49(2), 200-211. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001988>
- [22] Fournier, A., Mondillon, L., Dantzer, C., Gauchez, A. S., Ducros, V., Mathieu, N., Faure, P., Canini, F., Bonaz, B., & Pellissier, S. (2018). Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*, 30(10), e13387. <https://doi.org/10.1111/nmo.13387>
- [23] Chelimsy, G., Rausch, S., Bierer, D., Feng, M., Simpson, P., Awe, E., & Chelimsy, T. (2019). Cardiovascular modulation in pediatric functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and motility*, 31(5), e13564. <https://doi.org/10.1111/nmo.13564>
- [24] Jarrett, M., Heitkemper, M., Czyzewski, D., Zeltzer, L., & Shulman, R. J. (2012). Autonomic nervous system function in young children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *The journal of pain*, 13(5), 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.007>
- [25] Molina-Torres, G., Rodriguez-Arrastia, M., Roman, P., Sanchez-Labracca, N., & Cardona, D. (2019). Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behavioural pharmacology*, 30(2 and 3-Spec Issue), 187-200. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000478>
- [26] Cobley, J. N., Fiorello, M. L., & Bailey, D. M. (2018). 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox biology*, 15, 490-503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>