

Вплив різних блокаторів рецепторів до ангіотензину II на жорсткість магістральних артерій та ефективність терапії

О. Л. Рековець  *A,B,C,D, Ю. М. Сіренко  A,B,C,E,F, О. О. Торбас  B,C

ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук 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

В останні роки в клінічну практику впроваджують метод визначення серцево-кісточкового судинного індексу (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI), за допомогою якого можна визначити зміни жорсткості магістральних артерій незалежно від рівня артеріального тиску (АТ).

Мета роботи – порівняння впливу 12-місячної терапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II (БРА): олімесартаном, азилсартаном і телмісартаном – на жорсткість магістральних артерій, ґрунтуючись на визначенні індексу CAVI.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 126 пацієнтів (57 чоловіків, 69 жінок) із артеріальною гіпертензією (АГ), яких обрали для порівняння впливу терапії БРА на жорсткість магістральних артерій методом визначення індексу CAVI протягом 12 місяців. У всіх хворих діагностували м'яку та помірну АГ. Усім пацієнтам виконали такі обстеження: офісне вимірювання АТ, добове моніторування АТ (ДМАТ), біохімічне дослідження крові, ЕхоКГ, – а також визначали CAVI-індекс, реєстрували побічні явища.

Результати. Офісний САТ у всій групі становив $152,56 \pm 1,00$ мм рт. ст., офісний ДАТ – $94,83 \pm 0,58$ мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – $72,46 \pm 0,80$ уд./хв, середньодобовий САТ – $135,60 \pm 0,96$ мм рт. ст., середньодобовий ДАТ – $82,41 \pm 0,84$ мм рт. ст., середньодобова ЧСС – $71,88 \pm 0,89$ уд./хв, CAVI справа – $7,89 \pm 0,27$, CAVI зліва – $8,00 \pm 0,31$. Офісний і добовий АТ однаково знизився в усіх групах спостереження. В групі олімесартану в середньому індекс CAVI достовірно зменшився на 7 % справа ($p < 0,05$) та 5 % зліва ($p < 0,05$). У групі телмісартану зниження індексу CAVI справа становило 6 % ($p < 0,05$), зліва – 5 % ($p < 0,05$). У групі азилсартану в середньому індекс CAVI вірогідно зменшився на 5 % і справа ($p < 0,05$), і зліва ($p < 0,05$).

Висновки. Тривала антигіпертензивна терапія олімесартаном, азилсартаном і телмісартаном сприяла достовірному та однаковому зниженню артеріального тиску, а також зменшенню жорсткості магістральних артерій, що визначили за методом CAVI, на 5–7 % від початкового рівня.

Ключові слова: антигіпертензивна терапія, блокатори рецепторів до ангіотензину II, жорсткість магістральних артерій, індекс CAVI.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 639-646

*E-mail: recovets@ukr.net

The impact of different angiotensin II receptor blockers on the stiffness of the large arteries and effectiveness of therapy

O. L. Rekovets, Yu. M. Sirenko, O. O. Torbas

In recent years, the method of determining the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) has been introduced into clinical practice, which can be used to determine changes in the stiffness of the large arteries regardless of changes in blood pressure (BP).

Aim. To compare the effect of 12-month angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy with olmesartan, azilsartan and telmisartan on the large arteries stiffness based on the CAVI determination.

Material and methods. The study included 126 patients (57 men, 69 women) with hypertension, who were selected to compare the effect of ARB drug therapy on the arterial stiffness by CAVI: olmesartan, azilsartan and telmisartan for 12 months. All patients had mild and moderate hypertension. The patients underwent the following examinations: office BP measurement, ambulatory BP monitoring (ABPM), biochemical blood test, echocardiogram, CAVI, registration of side effects.

Results. The average office systolic BP (SBP) throughout the group was 152.56 ± 1.00 mm Hg, office diastolic BP (DBP) – 94.83 ± 0.58 mm Hg, heart rate (HR) – 72.46 ± 0.80 bpm, 24-hour SBP – 135.60 ± 0.96 mm Hg, 24-hour DBP – 82.41 ± 0.84 mm Hg, 24-hour HR – 71.88 ± 0.89 beats/min., CAVI on the right – 7.89 ± 0.27 , CAVI on the left – 8.00 ± 0.31 . Office and ambulatory BP indicators were decreased equally in all groups. In the olmesartan group, CAVI was significantly decreased by 7 % on the right ($P < 0.05$) and 5 % on the left ($P < 0.05$). In the telmisartan group, CAVI was decreased by 6 % on the right ($P < 0.05$) and 5 % on the left ($P < 0.05$). In the azilsartan group, CAVI was significantly decreased by 5 % both on the right ($P < 0.05$) and left ($P < 0.05$).

Conclusions. Long-term antihypertensive therapy with three different AT II receptor blockers, olmesartan, azilsartan, and telmisartan has helped to reduce stiffness of the large arteries according to CAVI by 5–7 % from the initial level.

Key words: antihypertensive therapy, angiotensin II receptor blockers, artery stiffness, Cardio Ankle Vascular Index.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 639-646

У численних дослідженнях показано позитивний вплив призначення блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) не тільки на зниження рівня артеріального тиску (АТ), але й частоту виникнення серцево-судинних і судинно-мозкових подій [1,2]. У фаховій літературі активно обговорюють гіпотезу, що цей позитивний результат

зумовлений певним впливом на патогенетичну ланку ураження органів-мішеней, а також що він проявляється незалежно від антигіпертензивного ефекту препаратів цього класу, тобто не залежить від ступеня зниження АТ [3]. У багатьох дослідженнях показано, що БРА знижують активність прозапальних, проліферативних, ремоделю-

вальних активних субстанцій і, відповідно, викликають регрес гіпертрофії лівого шлуночка, зменшують ступінь ураження нирок, позитивно впливають на структуру та функцію судинної стінки, запобігаючи розвитку атеро- та артеріосклерозу [4].

Відомо, що оцінювання динаміки змін властивостей стінки магістральних судин під впливом антигіпертензивної терапії – складне завдання для сучасної медицини, оскільки більшість методів оцінювання (розрахунковий систолічний тиск в аорті, індекс аугментації та швидкість поширення пульсової хвилі) істотно залежать від рівня АТ, і якщо він знижується до цільового рівня, то усі названі показники покращуються, а тоді неможливо відокремити ефект зниження АТ на жорсткість судин від антигіпертензивної дії препаратів. В останні роки, завдяки досягненням японських дослідників, у клінічну практику впроваджують метод визначення серцево-кісткового судинного індексу (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI), за допомогою якого можна визначити зміни жорсткості магістральних артерій незалежно від змін АТ [5,6]. Дослідження показали, що CAVI – біомаркер для оцінювання тяжкості артеріального фіброзу з вищою чутливістю та специфічністю, ніж швидкість поширення пульсової хвилі [7,8]. Виявили, що олмесартан достовірно знижує CAVI в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом [9,10]. У попередніх публікаціях ми порівнювали антигіпертензивний ефект різних БРА залежно від приймання вранці чи ввечері на показники АТ під час офісного вимірювання, добового моніторування АТ, а також на рівень центрального АТ [11,12]. Встановили, що приймання олмесартану, азилсартану та телмісартану однаково ефективно знижувало офісний і центральний АТ у разі приймання і вранці, й увечері, не мало вірогідного впливу на зміни циркадності артеріального тиску. Визначили також, що телмісартан істотніше знижував середньодобовий АТ у разі приймання вранці, олмесартан краще знижував середньодобовий АТ при прийманні ввечері, а азилсартан однаково впливав на зниження АТ незалежно від часу приймання. Строки спостереження в цій частині роботи становили 3 місяці, і, за даними фахової літератури, цього недостатньо для об'єктивного оцінювання впливу терапії на жорсткість магістральних артерій.

Отже, дослідження тривалого впливу різних блокторів рецепторів до ангіотензину II та порівняння їхньої дії на жорсткість артерій на основі визначення індексу CAVI у пацієнтів з АГ є актуальними. Ба більше, у доступній вітчизняній фаховій літературі не виявили таких досліджень.

Мета роботи

Порівняння впливу 12-місячної терапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II: олмесартаном, азилсартаном і телмісартаном – на жорсткість магістральних артерій, ґрунтуючись на визначенні індексу CAVI.

Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження залучили 126 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), яких обрали для порівняння впливу медикаментозної терапії БРА (олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном протягом

12 місяців) на жорсткість артерій методом визначення індексу CAVI. У всіх хворих діагностували м'яку та помірну АГ. Хворих поділили на 3 групи: 1 – 40 пацієнтів з АГ, які отримували олмесартан у дозі 20–40 мг один раз на добу; 2 – 41 хворий на АГ, котрі приймали азилсартан у дозі 40–80 мг один раз на добу; 3 – 45 осіб з АГ, яким призначили телмісартан у дозі 40–80 мг один раз на добу. Якщо пацієнти не досягали цільового рівня АТ, додавали гідрохлортiazид у дозі 12,5 мг один раз на добу через 2 місяці терапії.

Критерії залучення у дослідження – вік 20–80 років, наявність есенціальної АГ I–II стадій низького та помірного ризику (діагноз встановлювали, якщо офісний САТ >140 мм рт. ст. та/або ДАТ >90 мм рт. ст.), підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення – вік менше ніж 20 та понад 80 років; діагностована симптоматична АГ; верифікована ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність \geq IIA стадії; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі; цукровий діабет; постійна або персистуюча форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²; психічні розлади, залежність від психотропних ліків і речовин.

Протокол дослідження затверджено комітетом з етики ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» (№ 2/12 від 14.02.2017 р.).

Обстеження пацієнтів та діагностику АГ здійснили згідно з Настановою та Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», що затверджені наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [1].

Умови припинення дослідження – індивідуальна непереносність препарату; виникнення тяжких або неочікуваних побічних реакцій, що потребують, на думку дослідника або пацієнта, скасування; суттєве погіршення загального стану в період дослідження; порушення хворим протоколу дослідження; зміни лабораторних показників, що свідчать про потенційну загрозу для пацієнта; відкликання інформованої згоди.

Поділ хворих на групи лікування виконали методом конвертів. Після закінчення тримісячної фази дослідження, коли з'ясували максимально ефективний режим приймання препаратів (ранок чи вечір) [11,12], усі хворі починали приймання препаратів в оптимальному режимі: телмісартан – повна доза вранці; олмесартан – повна доза ввечері; в групі азилсартану усі пацієнти приймали препарат ввечері.

На початку дослідження та через 12 місяців лікування всім пацієнтам виконали такі обстеження: офісне вимірювання АТ, добове моніторування АТ (ДМАТ), біохімічне дослідження крові, ЕхоКГ, – а також визначали CAVI індекс, реєстрували побічні явища.

Перед початком дослідження САТ і ДАТ вимірювали після семиденного (якщо це було необхідно) скасування всіх антигіпертензивних препаратів. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини, визначали середній показник. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали після другого вимірювання. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за стандартною формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$, кг/м².

ЕКГ реєстрували на шестиканальному самописці Юнікард (Україна). ДМАТ визначали за допомогою апаратів АВРМ-04М (Медітек, Угорщина). Результати опрацювали за допомогою програмного забезпечення апарата для ПК. Моніторування здійснили в такому режимі: вдень – кожні 15 хвилин, вночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хвилин.

Біохімічне дослідження крові здійснили на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (BioSystems, Іспанія) в лабораторії ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України». За рівнем креатиніну розраховували швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), застосовувавши формулу СКД-ЕРІ, що затверджена рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 [13]. Для виключення вторинних гіпертензій виконали низку біохімічних аналізів і візуалізаційних процедур, що наведені в попередніх публікаціях [11, 12].

ЕхоКГ виконали за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- і В-режимах згідно з протоколом. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography); її використання рекомендовано Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology) [14].

Для наступного тривалого спостереження протягом 12 місяців вирішили відмовитися від методів оцінювання артеріальної жорсткості, на результат яких впливає зниження АТ: визначення швидкості поширення пульсової хвилі, розрахунковий тиск в аорті та індекс аугментації (результати наведені в попередніх роботах) [11, 12]. Ступінь артеріальної жорсткості оцінювали тільки за методом визначення серцево-кісткового судинного індексу (CAVI) за допомогою приладу VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Токіо, Японія) за методикою, що рекомендована виробником [8–10]. Для аналізу використовували середнє значення CAVI справа і зліва. Програмне забезпечення апарата автоматично обчислювало величину серцево-кісткового судинного індексу. Обстеження здійснили на початку дослідження та через 12 місяців лікування. Критерії ефективності – зниження АТ і під час офісного, і під час добового моніторування; зміни жорсткості судинної стінки за індексом CAVI.

Статистично результати опрацювали після створення бази даних у Microsoft Excel, застосовувавши який обчислили також середні показники. Всі інші статистичні розрахунки здійснили за допомогою програми IBM SPSS Data Access Pack 7.1.1 (№ ліцензії L-KGRM-A32N6N), версія 28.01.1.1.(15). Оскільки вибірка відповідала закону нормального розподілу, для аналізу даних використали стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: М – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – ступінь достовірності. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Достовірність результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту, використовуючи t-критерій Стьюдента для середніх величин.

Результати

У дослідження залучили 126 пацієнтів: 57 чоловіків і 69 жінок. Основні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів наведено в *таблиці 1*.

Групи пацієнтів, які отримували лікування різними БРА, майже не відрізнялися за демографічними показниками, початковим рівнем офісного та добового АТ, ступенем гіпертрофії лівого шлуночка, його функцією та основними біохімічними параметрами хворих. Крім того, групи хворих не відрізнялися за індексом CAVI справа та зліва.

Протягом 12 місяців зі спостереження виключили по 1 пацієнтові з груп олмесартану та азилсартану, а також 2 хворих із групи телмісартану, оскільки вони не з'явилися на черговий візит.

У кінцевий аналіз включили 39 хворих, які отримували олмесартан, 40 пацієнтів, які приймали азилсартан, та 43 особи, яким призначено телмісартан (тривалість терапії усіма препаратами – 12 місяців).

Зміни показників офісного та добового АТ у пацієнтів із груп дослідження через 12 місяців спостереження наведено в *таблиці 2*.

Отже, в разі дотримання оптимального режиму дозування всі БРА, що порівнювали, через 12 місяців сприяли майже однаково вірогідному зниженню й офісного, і добового систолічного та діастолічного АТ. Так, офісний САТ/ДАТ знизився в групах олмесартану, азилсартану та телмісартану через 12 місяців на 18,96/10,22 мм рт. ст., 18,92/11,40 мм рт. ст. і 17,79/10,41 мм рт. ст. відповідно

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Загалом (n = 126)
Вік, роки	51,80 ± 1,31
Стать (жінки/чоловіки), n (%)	69 (54,8)/57 (45,2)
Курці, n (%)	12 (9,5)
Вживання алкоголю, n (%)	27 (21,4)
Приймання статинів, n (%)	47 (37,3)
ІМТ, кг/м ²	28,81 ± 0,39
Тривалість АГ, роки	5,75 ± 0,29
Рівень офісного САТ, мм рт. ст.	152,56 ± 1,00
Рівень офісного ДАТ, мм рт. ст.	94,83 ± 0,58
Рівень офісної ЧСС, уд./хв	72,46 ± 0,80
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	135,60 ± 0,96
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	82,41 ± 0,84
Середньодобова ЧСС, уд./хв	71,88 ± 0,89
Фракція викиду, %	61,84 ± 0,79
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	100,89 ± 3,76
Калій, ммоль/л	4,58 ± 0,05
Натрій, ммоль/л	143,53 ± 0,52
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	76,15 ± 4,66
Білірубін, мкмоль/л	15,96 ± 0,86
Сечова кислота, мкмоль/л	345,58 ± 14,51
Глюкоза, ммоль/л	5,43 ± 0,14
Холестерин, ммоль/л	5,57 ± 0,14
Тригліцериди, ммоль/л	1,44 ± 0,09
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 ± 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,48 ± 0,15
CAVI справа	7,89 ± 0,27
Гомілково-плечовий індекс справа	1,04 ± 0,02
CAVI зліва	8,00 ± 0,31
Гомілково-плечовий індекс зліва	1,04 ± 0,01

Таблиця 2. Динаміка показників офісного та добового артеріального тиску через 12 місяців спостереження (М ± m)

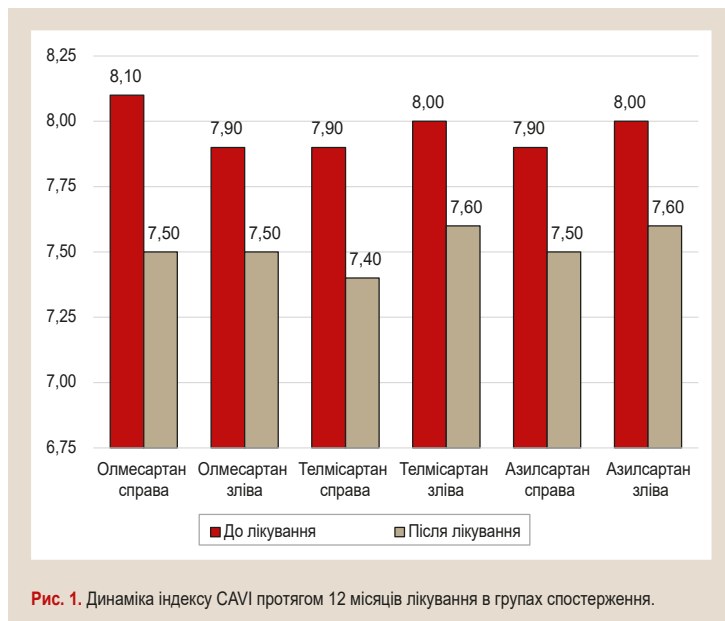
Показники, одиниці вимірювання	Групи лікування		
	Олмесартан (n = 39)	Азилсартан (n = 40)	Телмісартан (n = 43)
Офісний САТ, мм рт. ст. початок/кінець	152,43 ± 1,76 / 133,47 ± 2,48*	152,84 ± 1,49 / 133,92 ± 1,99*	152,46 ± 1,98 / 134,67 ± 1,35*
Офісний ДАТ, мм рт. ст. початок/кінець	95,57 ± 1,23 / 85,35 ± 1,29*	94,96 ± 1,31 / 83,56 ± 1,65*	94,16 ± 1,42 / 83,75 ± 1,21*
Офісна ЧСС, уд./хв початок/кінець	72,62 ± 1,46 / 69,21 ± 2,17	72,93 ± 1,57 / 70,44 ± 1,65	71,86 ± 1,43 / 70,62 ± 1,57
24САТ, уд./хв початок/кінець	137,43 ± 1,48 / 128,70 ± 1,35*	138,75 ± 1,67 / 126,47 ± 2,34*	136,77 ± 1,68 / 127,23 ± 1,31*
24 ДАТ, мм рт. ст. початок/кінець	84,36 ± 1,57 / 77,68 ± 1,28*	83,51 ± 1,38 / 76,82 ± 1,41*	82,97 ± 1,49 / 75,24 ± 1,99*

*: вірогідна різниця між вихідними та кінцевими показниками.

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників та ЕХОКГ

Показники, одиниці вимірювання	Групи лікування		
	Олмесартан (n = 39)	Азилсартан (n = 40)	Телмісартан (n = 43)
Фракція викиду, %, початок/кінець	61,07 ± 1,16 / 60,43 ± 1,24	60,71 ± 1,48 / 59,77 ± 1,58	63,53 ± 1,40 / 62,61 ± 1,47
ІММЛШ, г/м ² , початок/кінець	107,06 ± 3,21 / 96,21 ± 3,43*	103,99 ± 5,58 / 94,03 ± 5,47*	103,62 ± 11,15 / 94,29 ± 9,25*
Калій, ммоль/л, початок/кінець	4,41 ± 0,07 / 4,46 ± 0,08	4,71 ± 0,10 / 4,91 ± 0,11	4,62 ± 0,11 / 4,68 ± 0,13
рШКФ, мл/хв/м ² , початок/кінець	78,43 ± 8,03 / 77,16 ± 9,76	101,00 ± 3,00 / 98,50 ± 7,85	72,73 ± 5,28 / 71,65 ± 7,54
Білірубін, мкмоль/л, початок/кінець	14,95 ± 0,93 / 15,43 ± 1,03	18,00 ± 1,00 / 16,76 ± 1,24	16,63 ± 1,44 / 17,83 ± 1,57
АСТ, Од./л, початок/кінець	35,09 ± 6,50 / 31,21 ± 5,40	33,50 ± 4,50 / 30,52 ± 5,53	25,67 ± 2,01 / 28,68 ± 2,67
АЛТ, Од./л, початок/кінець	46,83 ± 17,46 / 36,78 ± 5,48	34,00 ± 3,50 / 33,50 ± 4,67	26,92 ± 3,64 / 31,76 ± 4,26
Сечова кислота, ммоль/л початок/кінець	370,16 ± 22,57 / 361,18 ± 23,68	367,50 ± 15,50 / 359,43 ± 18,87	324,29 ± 18,68 / 320,54 ± 19,89
Глюкоза, ммоль/л, початок/кінець	5,23 ± 0,15 / 5,20 ± 0,24	5,30 ± 0,10 / 5,28 ± 0,19	5,64 ± 0,25 / 5,15 ± 0,28
Холестерин, ммоль/л, початок/кінець	5,51 ± 0,23 / 5,49 ± 0,28	5,66 ± 0,16 / 5,62 ± 0,19	5,45 ± 0,27 / 5,44 ± 0,29
Тригліцериди, ммоль/л, початок/кінець	1,19 ± 0,08 / 1,20 ± 0,09	1,52 ± 0,23 / 1,51 ± 0,32	1,50 ± 0,17 / 1,42 ± 0,21

*: вірогідна різниця між вихідними та кінцевими показниками.

**Рис. 1.** Динаміка індексу CAVI протягом 12 місяців лікування в групах спостереження.

($p < 0,05$). 24САТ/ДАТ, за даними добового моніторування, зменшився в групах олмесартану, азилсартану та телмісартану на 8,73/6,68 мм рт. ст., 12,28/6,69 мм рт. ст. і 9,54/7,73 мм рт. ст. відповідно ($p < 0,05$). Не виявили достовірну різницю між групами за ступенем зниження АТ і його показниками наприкінці дослідження.

Це дає підстави зробити висновок, що більшість сучасних антигіпертензивних препаратів першого ряду, а тим більше однієї групи, сприяють приблизно еквівалентному зниженню АТ.

Зміни біохімічних показників та ЕХОКГ у групах порівняння через 12 місяців спостереження наведено в таблиці 3.

Отже, протягом 12 місяців лікування основні біохімічні показники в пацієнтів груп спостереження значущо не змінилися. Передусім, не виявили вірогідного збільшення вмісту калію, печінкових ферментів і білірубину крові. В групі телмісартану дещо зменшився вміст глюкози крові, але в межах нормальних показників; можливо, це зумовлено його відомою PPRy активністю.

Важлива стабільність функції нирок: у жодній із груп не виявили вірогідного зниження рШКФ; це може свідчити про нефропротекторну дію всіх препаратів групи блокаторів рецепторів до ангіотензину II. У жодного обстеженого не виявили достовірний вплив терапії на рівень холестерину та тригліцеридів. Виявлено вірогідний регрес гіпертрофії лівого шлуночка: за групами олмесартану, азилсартану та телмісартану – на 10 %, 10 % та 9 % відповідно ($p < 0,05$).

На рис. 1 показана динаміка індексу CAVI впродовж 12-місячного спостереження. Так, у групі олмесартану індекс CAVI достовірно зменшився на 7 % справа ($p < 0,05$) та 5 % зліва ($p < 0,05$). У групі телмісартану зниження індексу CAVI справа становило 6 % ($p < 0,05$), зліва – 5 % ($p < 0,05$). У групі азилсартану індекс CAVI зменшився на 5 % і справа ($p < 0,05$), і зліва ($p < 0,05$).

Отже, зіставлення впливу трьох різних блокаторів рецепторів до ангіотензину II, зокрема тривалої антигіпертензивної терапії олмесартаном, азилсартаном і телмісартаном, показало вірогідне зниження жорсткості магістральних артерій, що оцінювали за методом CAVI, на 5–7 % від вихідного рівня. Не виявили достовірну різницю між групами спостереження за зменшенням жорсткості магістральних артерій, що визначали за методом CAVI.

Обговорення

Оцінювання жорсткості магістральних артерій методом CAVI впроваджують у клінічну практику протягом останніх 15 років, передусім завдяки роботам японських дослідників [8–10, 15, 16]. Метод розроблено групою вчених під керівництвом професора К. Shirai [8] та ґрунтується на незалежності результату від рівня АТ, а процедури вимірювання – від оператора; це сприяло об'єктивізації показників для дослідження та відмінній відтворюваності метода. Названі переваги CAVI порівняно з визначенням швидкості поширення пульсової хвилі або обчисленням тиску в аорті та індексу аугментації визначили вибір методу для оцінювання впливу тривалої терапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II на жорсткість магістральних артерій.

У фаховій літературі наведено доволі неоднозначні дані щодо порівняння впливу антигіпертензивних препаратів, зокрема БРА, на індекс CAVI [17–19]. Так, у роботі Y. Miyashita et al. показано кращу динаміку індексу CAVI на фоні лікування олмесартаном порівняно з амлодіпіном у хворих на цукровий діабет 2 типу [9]. Але M. Kurata et al. на невеликій групі хворих на есенціальну гіпертензію показали, що амлодіпін знижував індекс CAVI, а кандесартан не спричиняв вірогідні зміни [20]. У дослідженні DEAR Trial K. Kinouchi et al. виявили: додавання антагоніста кальцію до БРА істотніше покращує індекс CAVI, ніж монотерапія окремими компонентами [21,22]. Попередні дослідження показали, що блокатори рецепторів до ангіотензину II зменшують артеріальну жорсткість, виміряну шляхом визначення швидкості поширення пульсової хвилі у пацієнтів з АГ [23–30].

Uehara G. et al. порівнювали вплив 12-місячної терапії трьома препаратами БРА у хворих на цукровий діабет 2 типу: лозартаном, телмісартаном та кандесартаном. У разі застосування перших двох не спостерігали достовірну динаміку індексу CAVI, а приймання кандесартану сприяло позитивним змінам [31]. Зазначимо, що в цьому дослідженні, на відміну від нашого, препарати призначали у низьких дозах: лозартан – 50 мг, телмісартан – 40 мг, кандесартан – 8 мг.

Отже, мала кількість досліджень із доволі суперечливими результатами, які одержали в пацієнтів різних когорт, не дають змоги зробити однозначний висновок щодо впливу БРА на жорсткість магістральних артерій, що визначили методом CAVI. У попередній частині нашого дослідження визначили оптимальний режим дозування трьох БРА: олмесартану, телмісартану й азилсартану [11, 12], а під час наступного проспективного спостереження використовували цей оптимальний режим призначення в максимальних дозах протягом 12 місяців. Результати дослідження показали: всі три препарати в разі оптимального призначення в максимальних дозах спричиняли майже еквівалентний антигіпертензивний ефект, а також однаково покращували пружно-еластичні властивості магістральних артерій, що визначили методом CAVI. Такий результат – наслідок ефективного контролю АТ протягом періоду спостереження, а також, імовірно, патогенетичного впливу блокади ренін-ангіотензинової системи на процеси в судинній стінці.

Швидкість пульсової хвилі, загальний показник жорсткості артерій – предиктор серцево-судинних

подій і смертності. Втім, його внутрішня залежність від тиску ускладнює розрізнення гострого та хронічного впливу підвищення артеріального тиску на жорсткість артерій. CAVI – важливий крок у розвитку оцінювання артеріальної жорсткості, що не залежить від тиску. Проте окремі потенційні обмеження CAVI можуть зробити цей показник артеріальної жорсткості менш незалежним від тиску, ніж вважали спочатку.

Тому нині вивчають такий показник, як CAVIO, але переваги одного підходу над іншим залишаються дискусійними. В результаті критичного аналізу досліджень щодо і CAVI, і CAVIO, зробили висновок: у перспективі CAVIO може покращити незалежне від тиску оцінювання жорсткості артерій. Деякі дослідники встановили, що CAVI справа та CAVIO справа, але не CAVI зліва та CAVIO зліва можуть бути предикторами серцевої недостатності.

Крім того, досліджували зв'язок CAVI з функцією нирок у дорослих без хронічної хвороби нирок. Виявили зіставні результати в разі застосування CAVI та CAVIO [32–35].

Обмеження дослідження. Дослідження здійснили в одному центрі, воно не було сліпим. Ми не порівнювали динаміку індексу CAVI з іншими показниками жорсткості артерій: швидкістю поширення пульсової хвилі, розрахунковим тиском в аорті й індексом аугментації, – а також не оцінювали CAVIO.

Висновки

1. Тривала терапія хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію блокаторами рецепторів ангіотензину II олмесартаном, азилсартаном і телмісартаном сприяє еквівалентному й ефективному зниженню артеріального тиску.

2. Антигіпертензивна терапія олмесартаном, азилсартаном і телмісартаном протягом 12 місяців спричинила достовірне зниження жорсткості магістральних артерій, що визначили за методом CAVI, на 5–7 %, без істотної різниці між групами лікування.

3. 12-місячне лікування олмесартаном, азилсартаном і телмісартаном сприяло регресу гіпертрофії лівого шлуночка на 10 %, 10 % і 9 % відповідно.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні жорсткості судинної стінки, що визначена за методом CAVI, на більшій кількості пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією. В перспективі використання CAVIO може покращити незалежне від тиску оцінювання жорсткості артерій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 17.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Відомості про авторів:

Рековець О. Л., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-3925-2948](https://orcid.org/0000-0002-3925-2948)

Сіренко Ю. М., д-р мед. наук, професор, керівник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-4091-4910](https://orcid.org/0000-0002-4091-4910)

Торбас О. О., науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0001-8672-7494](https://orcid.org/0000-0001-8672-7494)

Information about the authors:

Rekovets O. L., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Sirenko Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Torbos O. O., Researcher of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Список літератури

- [1] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. URL: https://www.moz.gov.ua/portal/dn_20120524_384.html
- [2] Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent et al. *Hypertension*. 2001. Vol. 37, Iss. 5. P. 1236-1241. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1236>
- [3] Mahmud A., Feely J. Effect of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *American journal of hypertension*. 2002. Vol. 15, Iss. 12. P. 1092-1095. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)02982-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)02982-5)
- [4] Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome / K. Bokuda et al. *Vascular health and risk management*. 2010. Vol. 6. P. 571-578. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s11958>
- [5] Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation / T. Yambe et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2005. Vol. 59, Suppl. 1. S177-S179. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(05\)80028-9](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(05)80028-9)
- [6] Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura et al. *Circulation journal*. 2008. Vol. 72, Iss. 4. P. 598-604. <https://doi.org/10.1253/circj.72.598>
- [7] Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis / A. Ichihara et al. *American journal of kidney diseases*. 2008. Vol. 52, Iss. 5. P. 947-955. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.007>
- [8] Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai et al. *Current hypertension reviews*. 2013. Vol. 9, Iss. 1. P. 66-75. <https://doi.org/10.2174/1573402111309010010>
- [9] Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension / Y. Miyashita et al. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009. Vol. 16, Iss. 5. P. 621-626. <https://doi.org/10.5551/jat.497>
- [10] Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients / Y. Matsui et al. *Hypertension*. 2009. Vol. 54, Iss. 4. P. 716-723. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466>
- [11] Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни артеріального тиску при добовому моніторингу залежно від ранкового або вечірнього прийому / О. Л. Рековець та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, № 2. С. 32-47. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.3247>
- [12] Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни офісного, центрального артеріального тиску та циркадність артеріального тиску залежно від ранкового або вечірнього прийому. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, № 5. С. 23-32. <https://doi.org/10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.2332>
- [13] Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment / I. H. de Boer et al. *Kidney international*. 2020. Vol. 98, Iss. 4. P. 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>
- [14] 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia et al. *European heart journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 28. P. 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
- [15] The Role of Monitoring Arterial Stiffness with Cardio-Ankle Vascular Index in the Control of Lifestyle-Related Diseases / K. Shirai et al. *Pulse*. 2015. Vol. 3, Iss. 2. P. 118-133. <https://doi.org/10.1159/000431235>
- [16] Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients / D. Nagayama et al. *International journal of clinical practice*. 2010. Vol. 64, Iss. 13. P. 1796-1801. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02399.x>
- [17] Mechanism of diastolic stiffening of the failing myocardium and its prevention by angiotensin receptor and calcium channel blockers / X. W. Cheng et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009. Vol. 54, Iss. 1. P. 47-56. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181ab371d>
- [18] Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen et al. *Circulation*. 2006. Vol. 113, Iss. 5. P. 664-670. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342>
- [19] Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension / R. Asmar et al. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*. 2002. Vol. 3, Iss. 3. P. 176-180. <https://doi.org/10.3317/jraas.2002.038>
- [20] Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study / M. Kurata et al. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2008. Vol. 69, Iss. 5. P. 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [21] Differential Effects in Cardiovascular Markers between High-Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial) / K. Kinouchi et al. *International journal of hypertension*. 2011. Vol. 2011. P. 284823. <https://doi.org/10.4061/2011/284823>
- [22] Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients / K. Kinouchi et al. *Kidney & blood pressure research*. 2010. Vol. 33, Iss. 4. P. 304-312. <https://doi.org/10.1159/000316724>
- [23] Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients / T. Miyoshi et al. *Heart and vessels*. 2011. Vol. 26, Iss. 4. P. 408-413. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0060-x>
- [24] Combination therapy of calcium channel blocker and angiotensin II receptor blocker reduces augmentation index in hypertensive patients / M. Doi et al. *The American journal of the medical sciences*. 2010. Vol. 339, Iss. 5. P. 433-439. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d658c4>
- [25] A randomized, double-blind, four-arm parallel-group study of the efficacy and safety of azelidipine and olmesartan medoxomil combination therapy compared with each monotherapy in Japanese patients with essential hypertension: the REZALT study / T. Ogihara et al. *Hypertension research*. 2009. Vol. 32, Iss. 12. P. 1148-1154. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.163>
- [26] Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study / M. Kurata et al. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2008. Vol. 69, Iss. 5. P. 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [27] Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients / M. Munakata et al. *American journal of hypertension*. 2004. Vol. 17, Iss. 11, Pt. 1. P. 1050-1055. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.06.028>
- [28] Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients / A. Ichihara et al. *American journal of hypertension*. 2003. Vol. 16, Iss. 11, Pt. 1. P. 959-965. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)01004-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)01004-5)
- [29] Role of AT-1 receptor in regulation of vascular MCP-1, IL-6, PAI-1, MAP kinase, and matrix expressions in obesity / N. D. Vaziri et al. *Kidney international*. 2005. Vol. 68, Iss. 6. P. 2787-2793. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00750.x>
- [30] Сіренко Ю. М., Поліщук С. А., Радченко Г. Д. Використання сучасних технологій вимірювання АТ для оцінки ураження судин. *Практична ангіологія*. 2007. № 1. С. 35-41.
- [31] Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI) / G.

- Uehara et al. *Journal of international medical research*. 2008. Vol. 36, Iss. 5. P. 1094-1102. <https://doi.org/10.1177/147323000803600529>
- [32] Ato D. Evaluation of the calculation formulas of the cardio-ankle vascular index used in the Japanese apparatus. *Vascular health and risk management*. 2019. Vol. 15. P. 395-398. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S215709>
- [33] Five years of cardio-ankle vascular index (CAVI) and CAVIO: how close are we to a pressure-independent index of arterial stiffness? / A. Giudici et al. *Journal of hypertension*. 2021. Vol. 39, Iss. 11. P. 2128-2138. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002928>
- [34] New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) / A. Saiki et al. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2020. Vol. 27, Iss. 8. P. 732-748. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17043>
- [35] Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index / T Namba et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, Iss. 15. P. 3664. <https://doi.org/10.3390/ijms20153664>
- ## References
- [1] Ministry of Health of Ukraine. (2012, May 24). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for hypertension (No. 384)]. https://www.moz.gov.ua/portal/dn_20120524_384.html
- [2] Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P., & Benetos, A. (2001). Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1236>
- [3] Mahmud, A., & Feely, J. (2002). Effect of angiotensin ii receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *American journal of hypertension*, 15(12), 1092-1095. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)02982-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)02982-5)
- [4] Bokuda, K., Ichihara, A., Sakoda, M., Mito, A., Kinouchi, K., & Itoh, H. (2010). Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vascular health and risk management*, 6, 571-578. <https://doi.org/10.2147/vhmr.s11958>
- [5] Yambe, T., Meng, X., Hou, X., Wang, Q., Sekine, K., Shirai, Y., Watanabe, M., Yamaguchi, T., Shibata, M., Kuwayama, T., Maruyama, M., Konno, S., & Nitta, S. (2005). Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedicine & pharmacotherapie*, 59 Suppl 1, S177-S179. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(05\)80028-9](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(05)80028-9)
- [6] Nakamura, K., Tomaru, T., Yamamura, S., Miyashita, Y., Shirai, K., & Noike, H. (2008). Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circulation journal*, 72(4), 598-604. <https://doi.org/10.1253/circj.72.598>
- [7] Ichihara, A., Yamashita, N., Takemitsu, T., Kaneshiro, Y., Sakoda, M., Kurauchi-Mito, A., & Itoh, H. (2008). Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis. *American journal of kidney diseases*, 52(5), 947-955. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.007>
- [8] Shirai, K., Utino, J., Saiki, A., Endo, K., Ohira, M., Nagayama, D., Tatsuno, I., Shimizu, K., Takahashi, M., & Takahara, A. (2013). Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Current hypertension reviews*, 9(1), 66-75. <https://doi.org/10.2174/1573402111309010010>
- [9] Miyashita, Y., Saiki, A., Endo, K., Ban, N., Yamaguchi, T., Kawana, H., Nagayama, D., Ohira, M., Oyama, T., & Shirai, K. (2009). Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 16(5), 621-626. <https://doi.org/10.5551/jat.497>
- [10] Matsui, Y., Eguchi, K., O'Rourke, M. F., Ishikawa, J., Miyashita, H., Shimada, K., & Kario, K. (2009). Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*, 54(4), 716-723. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466>
- [11] Rekovets, O. L., Sirenko, Y. M., Torbas, O. O., Kushnir, O. O., & Prymak, G. F. (2019). Vplyv blokatoriv retseptoriv anhiotenzynu II na zminy arterialnogo tysku pry dobovomu monitoruvanni zalezno vid rankovoho abo vechirnogo priyomu [Effect of angiotensin II receptor blockers on blood pressure changes at daily monitoring depending on morning or evening reception]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 32-47. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.3247>
- [12] Rekovets, O. L., Sirenko, Y. M., Torbas, O. O., Kushnir, C. M., & Prymak, G. F. (2019). Vplyv blokatoriv retseptoriv anhiotenzynu II na zminy ofisnogo, tsentralnogo arterialnogo tysku ta tsyrkadnist arterialnogo tysku zalezno vid rankovoho abo vechirnogo priyomu [Impact of Angiotensin II Receptor Blockers on Changes in Office, Central Blood Pressure and Circadian Blood Pressure in Relation to Morning or Evening Reception]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(5), 23-32. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.2332>
- [13] De Boer, I. H., Caramori, M. L., Chan, J., Heerspink, H., Hurst, C., Khunti, K., Liew, A., Michos, E. D., Navaneethan, S. D., Olowu, W. A., Sadusky, T., Tandon, N., Tuttle, K. R., Wanner, C., Wilkens, K. G., Zoungas, S., Lytvyn, L., Craig, J. C., Tunncliffe, D. J., Howell, M., ... Rossing, P. (2020). Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney international*, 98(4), 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>
- [14] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., ... Task Force Members (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 34(28), 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
- [15] Shirai, K., Saiki, A., Nagayama, D., Tatsuno, I., Shimizu, K., & Takahashi, M. (2015). The Role of Monitoring Arterial Stiffness with Cardio-Ankle Vascular Index in the Control of Lifestyle-Related Diseases. *Pulse*, 3(2), 118-133. <https://doi.org/10.1159/000431235>
- [16] Nagayama, D., Saiki, A., Endo, K., Yamaguchi, T., Ban, N., Kawana, H., Ohira, M., Oyama, T., Miyashita, Y., & Shirai, K. (2010). Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *International journal of clinical practice*, 64(13), 1796-1801. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02399.x>
- [17] Cheng, X. W., Okumura, K., Kuzuya, M., Jin, Z., Nagata, K., Obata, K., Inoue, A., Hirashiki, A., Takeshita, K., Unno, K., Harada, K., Shi, G. P., Yokota, M., & Murohara, T. (2009). Mechanism of diastolic stiffening of the failing myocardium and its prevention by angiotensin receptor and calcium channel blockers. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 54(1), 47-56. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181ab371d>
- [18] Willum-Hansen, T., Staessen, J. A., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, S., Thijs, L., Ibsen, H., & Jeppesen, J. (2006). Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 113(5), 664-670. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342>
- [19] Asmar, R., Gosse, P., Topouchian, J., N'etela, G., Dudley, A., & Shephard, G. L. (2002). Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 3(3), 176-180. <https://doi.org/10.3317/jraas.2002.038>
- [20] Kurata, M., Okura, T., Watanabe, S., Irita, J., Enomoto, D., Johtoku, M., Miyoshi, K., Koresawa, M., Fukuoka, T., & Higaki, J. (2008). Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 69(5), 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [21] Kinouchi, K., Ichihara, A., Bokuda, K., Kurosawa, H., & Itoh, H. (2011). Differential Effects in Cardiovascular Markers between High-Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial). *International journal of hypertension*, 2011, 284823. <https://doi.org/10.4061/2011/284823>
- [22] Kinouchi, K., Ichihara, A., Sakoda, M., Kurauchi-Mito, A., Murohashi-Bokuda, K., & Itoh, H. (2010). Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney & blood pressure research*, 33(4), 304-312. <https://doi.org/10.1159/000316724>
- [23] Miyoshi, T., Doi, M., Hirohata, S., Kamikawa, S., Usui, S., Ogawa, H., Sakane, K., Izumi, R., Ninomiya, Y., & Kusachi, S. (2011). Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. *Heart and vessels*, 26(4), 408-413. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0060-x>
- [24] Doi, M., Miyoshi, T., Hirohata, S., Kamikawa, S., Usui, S., Kaji, Y., Sakane, K., Ogawa, H., Ninomiya, Y., & Kusachi, S. (2010). Combination therapy of calcium channel blocker and angiotensin II receptor blocker reduces augmentation index in hypertensive patients. *The American journal of the medical sciences*, 339(5), 433-439. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d658c4>
- [25] Ogihara, T., Saruta, T., Shimada, K., & Kuramoto, K. (2009). A randomized, double-blind, four-arm parallel-group study of the efficacy and safety of azelidipine and olmesartan medoxomil combination therapy compared with each monotherapy in Japanese patients with essential hypertension: the REZALT study. *Hypertension research*, 32(12), 1148-1154. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.163>

- [26] Kurata, M., Okura, T., Watanabe, S., Irita, J., Enomoto, D., Johtoku, M., Miyoshi, K., Koresawa, M., Fukuoka, T., & Higaki, J. (2008). Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 69(5), 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [27] Munakata, M., Nagasaki, A., Nunokawa, T., Sakuma, T., Kato, H., Yoshinaga, K., & Toyota, T. (2004). Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 17(11 Pt 1), 1050-1055. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.06.028>
- [28] Ichihara, A., Hayashi, M., Koura, Y., Tada, Y., Hirota, N., & Saruta, T. (2003). Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 16(11 Pt 1), 959-965. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)01004-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)01004-5)
- [29] Vaziri, N. D., Xu, Z. G., Shahkarami, A., Huang, K. T., Rodriguez-Iturbe, B., & Natarajan, R. (2005). Role of AT-1 receptor in regulation of vascular MCP-1, IL-6, PAI-1, MAP kinase, and matrix expressions in obesity. *Kidney international*, 68(6), 2787-2793. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00750.x>
- [30] Sirenko, Yu. M., Polishchuk, S. A., & Radchenko, H. D. (2007). Vykorystannya suchasnykh tekhnolohii vymiriuvannia AT dlia otsinky urazhennia sudyn [Use of modern BP measurement technologies to assess vascular damage]. *Praktychna anhiolohiia*, (1), 35-41. [in Ukrainian].
- [31] Uehara, G., & Takeda, H. (2008). Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *The Journal of international medical research*, 36(5), 1094-1102. <https://doi.org/10.1177/147323000803600529>
- [32] Ato, D. (2019). Evaluation of the calculation formulas of the cardio-ankle vascular index used in the Japanese apparatus. *Vascular health and risk management*, 15, 395-398. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S215709>
- [33] Giudici, A., Khir, A. W., Reesink, K. D., Delhaas, T., & Spronck, B. (2021). Five years of cardio-ankle vascular index (CAVI) and CAVIO: how close are we to a pressure-independent index of arterial stiffness?. *Journal of hypertension*, 39(11), 2128-2138. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002928>
- [34] Saiki, A., Ohira, M., Yamaguchi, T., Nagayama, D., Shimizu, N., Shirai, K., & Tatsuno, I. (2020). New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 27(8), 732-748. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17043>
- [35] Namba, T., Masaki, N., Takase, B., & Adachi, T. (2019). Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3664. <https://doi.org/10.3390/ijms20153664>

Стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих із фібриляцією передсердь залежно від способу визначення дози варфарину

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – оцінити показники індукованої агрегації тромбоцитів і рівень D-димера у хворих із фібриляцією передсердь (ФП) залежно від способу визначення дози варфарину (ВФ).

Матеріали та методи. Обстежили 110 хворих із ФП (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки). Пацієнтів поділили на дві групи: основна – 50 осіб із ФП, котрим дозу ВФ визначили фармакогенетичним методом; контрольна – 60 пацієнтів із ФП, в яких дозу ВФ встановили традиційним методом. Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП визначили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції; концентрацію D-димера в плазмі крові – методом твердофазного імуноферментного аналізу; показники адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів досліджували методом G. Born.

Результати. У хворих із ФП при фармакогенетичному методі визначення дози ВФ виявили вірогідно менші ступінь (на 24 %), час (на 3 хв 16 с) і швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Концентрація D-димера у пацієнтів основної та контрольної груп вірогідно не відрізнялись, однак у групі з фармакогенетичним методом визначення дози ВФ зареєстрували достовірно меншу кількість осіб із підвищеним значенням D-димера порівняно з групою, де застосували емпіричний метод: 0 (0,00 %) проти 7 (11,67 %) при встановленні точки розподілу на рівні 500 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$); 1 (2,00 %) проти 9 (15,00 %) при встановленні точки розподілу на рівні 390 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,16$, $p < 0,05$). Таку саму закономірність спостерігали в разі встановлення точки розподілу D-димера з корекцією за віком: 0 (0,00 %) проти 7 (11,67 %) ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$).

Висновки. Результати дослідження можуть свідчити про потенційно нижчий ризик тромботичних подій у пацієнтів із ФП, в яких застосували фармакогенетичний метод визначення дози ВФ, порівняно з хворими з ФП, котрим дозу ВФ визначали емпірично. Це підтверджує доцільність широкого застосування фармакогенетичного методу в клінічній практиці.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, варфарин, агрегація тромбоцитів, D-димер, фармакогенетика.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 647-651

*E-mail:
yarikzgm@gmail.com

Platelet and coagulation hemostasis status in patients with atrial fibrillation depending on warfarin dosing method

M. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi

The aim. To evaluate indicators of induced platelet aggregation and D-dimer level in patients with atrial fibrillation (AF) depending on the method of warfarin (WF) dosing.

Materials and methods. The study involved 110 patients with AF (mean age 68.72 ± 0.79; men – 57, women – 53). Patients with AF were divided into two groups: the main group – 50 patients with AF and genotype-guided dosing method, the control group – 60 patients with AF and traditional dosing method. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genetic polymorphisms were determined using multiplex real time polymerase chain reaction, D-dimer concentration – by the method of solid-phase enzyme immunoassay; ADP- and epinephrine-induced aggregation indicators – by the method of G. Born.

Results. The percentage (by 24 %), time (by 3 min 6 s) and rate in 30 s (by 19.5 %/min) of ADP-induced platelet aggregation were significantly lower in patients with AF and genotype-guided WF dosing method. D-dimer concentration in patients of the main and control groups did not differ significantly. However, significantly fewer patients with elevated D-dimer values were registered in the group with genotype-guided WF dosing method compared to the group with traditional dosing method: 0 (0.00 %) vs. 7 (11.67 %) at 500 ng FEU/ml cut-off ($\chi^2 = 4.43$, $P < 0.05$), 1 (2.00 %) vs. 9 (15.00 %) at 390 ng FEU/ml cut-off ($\chi^2 = 4.16$, $P < 0.05$), 0 (0.00 %) vs. 7 (11.67 %) at age-adjusted cut-off ($\chi^2 = 4.43$, $P < 0.05$).

Conclusions. The obtained results may indicate a potentially lower risk of thrombotic events in patients with AF and genotype-guided WF dosing method compared to the group with traditional dosing method, which confirms the benefit of the widespread use of the pharmacogenetic testing in clinical practice.

Key words:

atrial fibrillation, warfarin, platelet aggregation, D-dimer, genotype-guided dosing.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 647-651

Тромбоемболічні події – найчастіші ускладнення фібриляції передсердь (ФП). Гіперкоагуляція при ФП, що лежить в основі їх виникнення, має різні механізми, що включають усі складові триади Вірхова: сповільнення кровотоку, переважання протромботичних процесів над антитромботичними, аномалії судинної стінки [1]. Важли-

ва роль у цьому процесі належить активації тромбоцитів [2–4]. Внаслідок гіперреактивності тромбоцитів при ФП часто спостерігають гіперагрегацію [5]. Підвищені значення індукованої агрегації тромбоцитів, своєю чергою, асоційовані зі збільшенням частоти несприятливих наслідків, зокрема після ішемічного інсульту [6].

Відомий маркер тромботичних процесів – D-димер [7]. У клінічній практиці визначення рівня D-димера найчастіше використовують для виключення тромбоемболії легеневої артерії та розшарування аорти. Проте D-димер може бути також клінічно значущим біомаркером для оцінювання ризику інсульту, смерті та великих кровотеч у хворих із ФП. Це підтверджено в дослідженнях RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 [8–10]. Стандартне порогове значення – концентрація D-димера, що становить 500 нг/мл. Для підвищення специфічності у хворих старшого віку з легеневою емболією необхідна корекція за віком, для цього користуються формулою: (вік пацієнта × 10) нг/мл – для пацієнтів віком понад 50 років [11]. У низці досліджень показано: при ФП обидва підходи дають змогу ефективно виключити наявність тромбу в лівому передсерді [12,13]. За результатами метааналізу, що включав 4380 пацієнтів, оптимальна точка розподілу з чутливістю 68 % і специфічністю 73 % – концентрація D-димера на рівні 390 нг/мл із позитивним і негативним прогностичним значенням на рівні 21,8 % і 95,4 % відповідно [14].

Зв'язок стану агрегації тромбоцитів і рівня D-димера з методом визначення дози варфарину (ВФ) нині потребує продовження вивчення.

Мета роботи

Оцінити показники індукованої агрегації тромбоцитів і рівень D-димера у хворих із ФП залежно від способу визначення дози варфарину.

Матеріали і методи дослідження

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

Обстежили 110 хворих із ФП (середній вік – 68,72 ± 0,79 року; 57 чоловіків, 53 жінки), які перебували під динамічним амбулаторним спостереженням в антикоагулянтному кабінеті клініки, включаючи телемедичні консультації.

Методом стратифікованої рандомізації пацієнтів поділили на дві групи: основна – 50 осіб із ФП, котрим дозу ВФ визначили фармакогенетичним методом; контрольна – 60 пацієнтів із ФП, в яких дозу ВФ встановили традиційним методом.

Клінічний діагноз ФП встановили за рекомендаціями ESC (2020 р.) [15]. Критерії залучення – верифікована ФП; надана інформована згода на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення – вади серця, протезовані клапани серця; тяжкий ступінь дисфункції нирок і печінки; гострий коронарний синдром; гострі порушення мозкового кровообігу; психічні, онкологічні, інфекційні, гематологічні захворювання.

У хворих основної групи початкову дозу ВФ розраховували, ґрунтуючись на результатах фармакогенетичного тестування за алгоритмом В. F. Gage [16] та використовуючи електронний ресурс warfarindosing.org; надалі здійснювали титрування дози. Пацієнтам контрольної групи варфарин призначали відповідно

до чинного алгоритму визначення індивідуальної дози з досягненням цільових значень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) [17]. У всіх хворих після встановлення дози ВФ контроль МНВ здійснювали 1 раз на 4 тижні.

Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у хворих із ФП визначали у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в термоциклері CFX-96 (BioRad) з флуоресцентною схемою детекції стандартними наборами реагентів за методикою, що наведена раніше [18].

Концентрацію D-димера в плазмі крові визначали за допомогою набору реагентів «D-димер-ИФА-БЕСТ» (АТ «ВЕКТОР-БЕСТ», рф) методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті ImmunoChem-2100. Показники агрегації тромбоцитів визначали методом G. Born на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАТ «СОЛАР», рб). Застосувавши комп'ютерну програму, визначили такі параметри стимульованої агрегації тромбоцитів: ступінь (%), швидкість за 30 с (%/хв) і час максимальної агрегації тромбоцитів (хв:с). Як індуктори агрегації тромбоцитів використали водні розчини адреналіну гідротартрату ($5,0 \times 10^{-6}$ моль/л) та аденозин-5'-дифосфат натрієвої солі ($10,0 \times 10^{-6}$ моль/л).

Статистично результати опрацювали, застосувавши пакет програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J), згідно з чинними вимогами. Гіпотезу щодо відповідності розподілу кількісних показників нормальному закону перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Оскільки всі показники мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані наведено як Me (Q25; Q75 – медіана, 25 і 75 перцентилі); якісні показники – як абсолютні та відносні частоти (абс. (%)). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою непараметричного U-критерія Манна–Вітні для незалежних вибірок; різницю за якісними ознаками – за допомогою критерія χ^2 Пірсона (для малої вибірки – з поправкою Єйтса). Відмінності вважали вірогідними на рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати

Клінічна характеристика хворих основної та контрольної груп детально викладена в попередній публікації [19]. Групи не відрізнялися за віком, статтю пацієнтів, спектром супутніх патологій, факторами ризику, а також зіставні за шкалами CHA2DS2-VASC, HAS-BLED, Same-TT2R2 і медіаною TTR.

Показники індукованої агрегації тромбоцитів у хворих із ФП, яким дозу ВФ визначали фармакогенетичним та емпіричним методами, наведено в *таблиці 1*.

У результаті порівняльного аналізу показників функціональної активності тромбоцитів встановили: у хворих із ФП, яким дозу ВФ визначали фармакогенетичним методом, достовірно меншими були ступінь (на 24 %), час (на 3 хв 16 с) і швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації. Статистично вірогідних відмінностей за показниками адреналін-індукованої агрегації між основною та контрольною групами не виявили.

Таблиця 1. Показники адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих із ФП основної та контрольної груп

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, фармакогенетичний метод визначення дози ВФ (n = 50)	Контрольна група, емпіричний метод визначення дози ВФ (n = 60)	p
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	69,10 (10,65; 76,55)	72,1 (7,6; 80,0)	>0,05
Час, хв:с	09:09 (07:26; 09:47)	09:00 (08:08; 09:24)	>0,05
Швидкість за 30 с, %/хв	10,10 (4,00; 15,65)	7,6 (3,6; 18,8)	>0,05
АДФ-індукована агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	48,1 (31,9; 72,5)	72,1 (46,3; 84,3)	<0,05
Час, хв:с	03:45 (01:11; 05:47)	07:01 (02:22; 09:06)	<0,05
Швидкість за 30 с, %/хв	54,6 (37,8; 66,8)	74,10 (47,05; 84,35)	<0,05

Таблиця 2. Рівень D-димера у хворих з ФП основної та контрольної груп

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, фармакогенетичний метод визначення дози ВФ (n = 50)	Контрольна група, емпіричний метод визначення дози ВФ (n = 60)	p
Концентрація D-димера, нг ФЕО/мл	94,2 (59,7; 150,2)	86,4 (34,3; 205,1)	>0,05
Частота реєстрації підвищення D-димера >500 нг ФЕО/мл, абс. (%)	0 (0,00 %)	7 (11,67 %)	<0,05
Частота реєстрації підвищення D-димера >390 нг ФЕО/мл, абс. (%)	1 (2,00 %)	9 (15,00 %)	<0,05
Частота реєстрації підвищення D-димера з корекцією за віком, абс. (%)	0 (0,00 %)	7 (11,67 %)	<0,05

Концентрації D-димера у хворих основної та контрольної груп достовірно не відрізнялися: 94,2 (59,7; 150,2) нг ФЕО/мл і 86,4 (34,3; 205,1) нг ФЕО/мл відповідно (табл. 2). Втім, у групі, де застосували фармакогенетичний метод встановлення дози ВФ, виявили вірогідно меншу кількість осіб із підвищеним значенням D-димера порівняно з групою емпіричного методу: 0 (0,00 %) проти 7 (11,67 %) при встановленні точки розподілу на рівні 500 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$); 1 (2,00 %) проти 9 (15,00 %) при встановленні точки розподілу на рівні 390 нг ФЕО/мл ($\chi^2 = 4,16$, $p < 0,05$). Таку саму закономірність спостерігали в разі встановлення точки розподілу D-димера з корекцією за віком: 0 (0,00 %) у групі фармакогенетичного методу проти 7 (11,67 %) – у групі традиційного визначення дози ВФ ($\chi^2 = 4,43$, $p < 0,05$).

Не виявили зв'язок між показниками індукованої агрегації тромбоцитів і рівнем D-димера з клінічними, генетичними чинниками у хворих із ФП основної та контрольної груп.

Обговорення

Опубліковано результати досліджень, де вивчали зв'язок приймання антикоагулянтів і показників агрегації тромбоцитів, але найчастіше в них застосовували прямі оральні антикоагулянти. Так, у дослідженні [20] виявлено: агрегація тромбоцитів, зумовлена пептидом, що активує рецептор тромбіну (TRAP), значно нижча через 2 години після приймання едоксабану порівняно з вихідним значенням. Інші автори [21] показали, що інгібування фактора Ха на тлі терапії ривароксабаном та апіксабаном не впливає на агрегацію тромбоцитів, індуковану АДФ, адреналіном і колагеном.

Подібні дослідження з ВФ доволі рідкісні та показали суперечливі результати: препарат або не впливав на агрегацію [22], або мав стимулювальний ефект [23]. В одній роботі показано кореляцію між підвищенням МНВ внаслідок приймання ВФ і результатами індукованої агрегації тромбоцитів [24]. Зв'язок методу визначення дози ВФ та агрегації тромбоцитів у доступній фаховій

літературі не висвітлено. У нашому дослідженні нижчі показники АДФ-індукованої агрегації в пацієнтів із ФП, у яких дозу ВФ визначали фармакогенетичним методом, можуть свідчити про потенційно нижчий ризик тромботичних подій порівняно з хворими з ФП, котрим дозу ВФ призначили, застосувавши емпіричний метод. Це підтверджує доцільність широкого застосування фармакогенетичного методу в клінічній практиці.

D-димер вважають «золотим стандартом» серед різних біомаркерів, що показують активацію коагуляції, фібринолізу або обох цих процесів. Більшість опублікованих даних підтверджують, що рівень D-димера пов'язаний із наявністю тромбозу передсердь, може мати прогностичне значення щодо несприятливих наслідків і смерті, корелює з об'ємом інфаркту мозку, а також може бути корисним під час оцінювання ступеня гіперкоагуляції пацієнтів із ФП після кардіоверсії [25,26].

У дослідженні [27] вивчали рівень D-димера для оцінювання ефективності антикоагулянтної терапії ВФ. Визначили, що рівень D-димера після лікування суттєво знизився та був значно меншим, ніж у групі, що отримувала аспірин. Автори зробили висновок, що D-димер можна використовувати як індикатор під час оцінювання ризику емболії та терапевтичної ефективності в пацієнтів з ФП. Ми порівнювали рівень цього біомаркера у хворих, яким дозу ВФ визначали різними методами: емпіричним і фармакогенетичним. Не визначили достовірну різницю за його концентрацією між групами.

Втім, виявили зменшення кількості хворих із підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного методу визначення дози ВФ залежно від точок розподілу, що найчастіше застосовують під час досліджень. Така різниця за кількістю хворих із підвищеним рівнем D-димера між групами може бути пов'язана з більшим коливанням МНВ у пацієнтів, яким дозу ВФ визначили емпіричним методом. Це було показано в попередній роботі [19] та свідчить про більшу терапевтичну ефективність фармакогенетичного методу встановлення дози.

Висновки

1. У хворих із ФП, котрим дозу ВФ визначили фармакогенетичним методом, виявили достовірно менші ступінь (на 24 %), час (на 3 хв 16 с) і швидкість за 30 с (на 19,5 %/хв) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з групою, де застосували традиційний метод. Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у групах вірогідно не відрізнялися.

2. Концентрація D-димера у хворих із ФП зівставна у групах із фармакогенетичним та емпіричним методом визначення дози. Втім, виявили зменшення кількості пацієнтів із підвищеним рівнем D-димера в групі фармакогенетичного методу визначення дози ВФ.

3. Не визначили зв'язок показників індукованої агрегації тромбоцитів і рівня D-димера з клінічними, генетичними особливостями.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні предикторів виникнення геморагічних ускладнень у хворих із ФП на підставі комплексного дослідження системи гемокоагуляції, структурно-функціонального стану серця, добового моніторингу ЕКГ у взаємозв'язку з поліморфізмом генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Фінансування

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 06.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 16.09.2022

Відомості про авторів:

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

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

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

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

Information about the authors:

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








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

Список літератури

- [1] Ding W. Y., Gupta D., Lip G. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020. Vol. 106, Iss. 19. P. 1463-1468. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316977>
- [2] Morphological determinators of platelet activation status in patients with atrial fibrillation / J. Kosiuk et al. *International journal of cardiology*. 2019. Iss. 279. P. 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.096>
- [3] Atrial platelet reactivity in patients with atrial fibrillation / S. R. Willoughby et al. *Heart rhythm*. 2010. Vol. 7, Iss. 9. P. 1178-1183. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.042>
- [4] Gosk-Bierska I., Wasilewska M., Wysokiński W. Role of Platelets in Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2016. Vol. 25, Iss. 1. P. 163-171. <https://doi.org/10.17219/acem/38544>
- [5] Platelet hyperaggregability in patients with atrial fibrillation. Evidence of a background proinflammatory milieu / N. E. Procter et al. *Herz*. 2016. Vol. 41, Iss. 1. P. 57-62. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4335-y>
- [6] Choi J. H., Cha, J. K., Huh J. T. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation might contribute to poor outcomes in atrial fibrillation-related ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2014. Vol. 23, Iss. 3. e215-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.011>
- [7] Weitz J. I., Fredenburgh J. C., Eikelboom J. W. A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70, Iss. 19. P. 2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [8] D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy / A. Siegbahn et al. *Thrombosis and haemostasis*. 2016. Vol. 115, Iss. 5. P. 921-930. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0529>
- [9] D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial / C. Christersson et al. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014. Vol. 12, Iss. 9. P. 1401-1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>
- [10] Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial / C. T. Ruff et al. *JAMA cardiology*. 2016. Vol. 1, Iss. 9. P. 999-1006. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3311>
- [11] Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts / R. A. Douma et al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010. Vol. 340. c1475. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1475>
- [12] D-dimer blood concentrations to exclude left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation / A. Almorad et al. *Heart (British Cardiac Society)*. 2021. Vol. 107, Iss. 3. P. 195-200. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317612>
- [13] Du X., Wang Y. The diagnostic efficacy of cardiac CTA combined with D-dimer assay for the detection of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *The American journal of emergency medicine*. 2019. Vol. 37, Iss. 10. P. 1922-1926. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.014>
- [14] Diagnostic accuracy of D-dimer to detect left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / C. Diaz-Arocutipa, A. C. Gonzales-Luna, A. Brañez-Condorena, A. V. Hernandez. *Heart rhythm*. 2021. Vol. 18, Iss. 12. P. 2128-2136. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.027>
- [15] 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [16] Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin / B. F. Gage et al. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008. Vol. 84, Iss. 3. P. 326-331. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.10>
- [17] Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review / C. Heneghan et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2010. Vol. 10. P. 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
- [18] Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M. Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Vol. 23, N. 4. P. 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [19] Колесник М. Ю., Михайловський Я. М. Ефективність і безпеку терапії варфарином у хворих із фібриляцією передсердь під час визначення дози фармакогенетичним методом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 4. С. 390-395. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.256945>
- [20] Edoxaban affects TRAP-dependent platelet aggregation / F. Nehaj et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020. Vol. 49, Iss. 4. P. 578-583. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02093-9>
- [21] Bánovčín P., Jr, Škorňová I., Samoš M. Platelet Aggregation in Direct Oral Factor Xa Inhibitors-treated Patients with Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2017. Vol. 70, Iss. 4. P. 263-266. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000516>

- [22] Evaluation of the blood coagulation mechanism and platelet aggregation in individuals with mechanical or biological heart prostheses / C. N. Ferreira et al. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2002. Vol. 13, Iss. 2. P. 129-134. <https://doi.org/10.1097/00001721-200203000-00008>
- [23] Mieszczyk C., Winther K. Does warfarin enhance platelet activity?. *Thrombosis research*. 1996. Vol. 84, Iss. 4. P. 285-287. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(96\)00188-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(96)00188-0)
- [24] The effect of warfarin administration on platelet aggregation / M. Chylova et al. *Bratislavské lekárske listy*. 2021. Vol. 122, Iss. 5. P. 320-324. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_054
- [25] S Markus H. D-dimer in ischemic stroke, and insights from HEADPOST into swallowing problems and outcome after stroke. *International journal of stroke*. 2020. Vol. 15, Iss. 2. P. 121. <https://doi.org/10.1177/1747493020906727>
- [26] Useful indices of thrombogenesis in the exclusion of intra-cardiac thrombus / U. N. Ibebuogu et al. *Echocardiography*. 2020. Vol. 37, Iss. 1. P. 86-95. <https://doi.org/10.1111/echo.14562>
- [27] Roles of Microembolus and Plasma D-dimer in Evaluating the Warfarin Anticoagulant Therapy Efficacies for Patients with Atrial Fibrillation / Y. Xu et al. *The heart surgery forum*. 2019. Vol. 22, Iss. 1. E015-E018. <https://doi.org/10.1532/hsf.2197>
- [1] Ding, W. Y., Gupta, D., & Lip, G. (2020). Atrial fibrillation and the thrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(19), 1463-1468. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316977>
- [2] Kosiuk, J., Uhe, T., Stegmann, C., Ueberham, L., Bertagnoli, L., Dages, N., Dinov, B., Müsiggbrodt, A., Richter, S., Paetsch, I., Jahne, C., Hilbert, S., Sommer, P., Hindricks, G., & Bollmann, A. (2019). Morphological determinants of platelet activation status in patients with atrial fibrillation. *International journal of cardiology*, 279, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.096>
- [3] Willoughby, S. R., Roberts-Thomson, R. L., Lim, H. S., Schultz, C., Prabhu, A., De Sciscio, P., Wong, C. X., Worthley, M. I., & Sanders, P. (2010). Atrial platelet reactivity in patients with atrial fibrillation. *Heart rhythm*, 7(9), 1178-1183. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.042>
- [4] Gosk-Bierska, I., Wasilewska, M., & Wysiokiński, W. (2016). Role of Platelets in Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation. *Advances in clinical and experimental medicine*, 25(1), 163-171. <https://doi.org/10.17219/acem/38544>
- [5] Procter, N. E., Ball, J., Ngo, D. T., Chirkov, Y. Y., Isenberg, J. S., Hylek, E. M., Stewart, S., & Horowitz, J. D. (2016). Platelet hyperaggregability in patients with atrial fibrillation. Evidence of a background proinflammatory milieu. *Herz*, 41(1), 57-62. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4335-y>
- [6] Choi, J. H., Cha, J. K., & Huh, J. T. (2014). Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation might contribute to poor outcomes in atrial fibrillation-related ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular disease*, 23(3), e215-e220. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.011>
- [7] Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [8] Siegbahn, A., Oldgren, J., Andersson, U., Ezekowitz, M. D., Reilly, P. A., Connolly, S. J., Yusuf, S., Wallentin, L., & Eikelboom, J. W. (2016). D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thrombosis and haemostasis*, 115(5), 921-930. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0529>
- [9] Christersson, C., Wallentin, L., Andersson, U., Alexander, J. H., Ansell, J., De Caterina, R., Gersh, B. J., Granger, C. B., Hanna, M., Horowitz, J. D., Huber, K., Husted, S., Hylek, E. M., Lopes, R. D., & Siegbahn, A. (2014). D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 12(9), 1401-1412. <https://doi.org/10.1111/jth.12638>
- [10] Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Murphy, S. A., Brown, K., Jarolim, P., Mercuri, M., Antman, E. M., & Morrow, D. A. (2016). Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, 1(9), 999-1006. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3311>
- [11] Douma, R. A., le Gal, G., Söhne, M., Righini, M., Kamphuisen, P. W., Perrier, A., Kruij, M. J., Bounameaux, H., Büller, H. R., & Roy, P. M. (2010). Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c1475. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1475>
- [12] Almorad, A., Ohanyan, A., Pinteá Bentea, G., Wielandts, J. Y., El Haddad, M., Lycke, M., O'Neill, L., Morissens, M., De Keyser, E., Nguyen, T., Anghel, L., Samyn, S., Berdaoui, B., Tavernier, R., Vandekerckhove, Y., Duytschaever, M., Verbeet, T., Knecht, S., & Castro Rodriguez, J. (2021). D-dimer blood concentrations to exclude left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 107(3), 195-200. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317612>
- [13] Du, X., & Wang, Y. (2019). The diagnostic efficacy of cardiac CTA combined with D-dimer assay for the detection of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *The American journal of emergency medicine*, 37(10), 1922-1926. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.014>
- [14] Diaz-Arocutipa, C., Gonzales-Luna, A. C., Brañez-Condorena, A., & Hernandez, A. V. (2021). Diagnostic accuracy of D-dimer to detect left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm*, 18(12), 2128-2136. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.027>
- [15] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [16] Gage, B. F., Eby, C., Johnson, J. A., Deych, E., Rieder, M. J., Ridker, P. M., Milligan, P. E., Grice, G., Lenzini, P., Rettie, A. E., Aquilante, C. L., Grosso, L., Marsh, S., Langae, T., Farnett, L. E., Voora, D., Veenstra, D. L., Glynn, R. J., Barrett, A., & McLeod, H. L. (2008). Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 84(3), 326-331. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.10>
- [17] Heneghan, C., Tyndel, S., Bankhead, C., Wan, Y., Keeling, D., Perera, R., & Ward, A. (2010). Optimal loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review. *BMC cardiovascular disorders*, 10, 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-10-18>
- [18] Kolesnyk, M. Yu., & Mykhailovskiy, Ya. M. (2021). Frequencies of polymorphisms in genes affecting the pharmacokinetics of warfarin in the Zaporizhzhia region. *Zaporozhye medical journal*, 23(4), 476-479. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.227002>
- [19] Kolesnyk, M. Yu., & Mykhailovskiy, Ya. M. (2022). Efektyvnist i bezpechnist terapii warfarinom u khvorykh iz fibrylatsiieiu peredserd pid chas vyznachennia dozy farmakohenetychnym metodom [Efficacy and safety of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation using genotype-guided dosing method]. *Zaporozhye medical journal*, 24(4), 390-395. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.256945>
- [20] Nehaj, F., Sokol, J., Ivankova, J., Mokan, M., Mokan, M., & Stasko, J. (2020). Edoxaban affects TRAP-dependent platelet aggregation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 49(4), 578-583. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02093-9>
- [21] Bánovčin, P., Jr, Škorňová, I., Samoš, M., Schnierer, M., Bolek, T., Kovář, F., Staško, J., Kubisz, P., & Mokaň, M. (2017). Platelet Aggregation in Direct Oral Factor Xa Inhibitors-treated Patients with Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 70(4), 263-266. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000516>
- [22] Ferreira, C. N., Vieira, L. M., Dusse, L. M., Reis, C. V., Amaral, C. F., Esteves, W. A., Fenelon, L. M., & Carvalho, M. G. (2002). Evaluation of the blood coagulation mechanism and platelet aggregation in individuals with mechanical or biological heart prostheses. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 13(2), 129-134. <https://doi.org/10.1097/00001721-200203000-00008>
- [23] Mieszczyk, C., & Winther, K. (1996). Does warfarin enhance platelet activity?. *Thrombosis research*, 84(4), 285-287. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(96\)00188-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(96)00188-0)
- [24] Chylova, M., Motovska, Z., Fialova, A., Stetkarova, I., Peisker, T., & Kalvach, P. (2021). The effect of warfarin administration on platelet aggregation. *Bratislavské lekárske listy*, 122(5), 320-324. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_054
- [25] S Markus H. (2020). D-dimer in ischemic stroke, and insights from HEADPOST into swallowing problems and outcome after stroke. *International journal of stroke*, 15(2), 121. <https://doi.org/10.1177/1747493020906727>
- [26] Ibebuogu, U. N., Schafer, J. H., Schwade, M. J., Waller, J. L., Sharma, G. K., & Robinson, V. (2020). Useful indices of thrombogenesis in the exclusion of intra-cardiac thrombus. *Echocardiography*, 37(1), 86-95. <https://doi.org/10.1111/echo.14562>
- [27] Xu, Y., Wang, B., Jiang, L. J., Lu, X. P., Zhao, X. Y., & Wang, F. (2019). Roles of Microembolus and Plasma D-dimer in Evaluating the Warfarin Anticoagulant Therapy Efficacies for Patients with Atrial Fibrillation. *The heart surgery forum*, 22(1), E015-E018. <https://doi.org/10.1532/hsf.2197>

Метод визначення біологічного віку серця

Л. А. Бодрецька ^{A,B,C,D,E}, І. С. Шаповаленко ^{B,C,E}, А. В. Писарук ^{A,B,C,D,E},
І. А. Антонюк-Щеглова ^{B,C,D,E}, О. В. Бондаренко ^{*B,C,E}, С. С. Наскалова ^{B,C,E},
В. Б. Шатило ^{A,C,E,F}

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова 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:

біологічний вік серця, прискорене старіння, ехокардіографія.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 652-657

*E-mail:
elena_bondarenko@ukr.net

Визначення біологічного віку (БВ) серця людини актуальне для своєчасної стратифікації ризику розвитку вік-залежних захворювань, профілактики, контролю індивідуальної швидкості старіння та геропротекторної терапії.

Мета роботи – вивчити вікові зміни показників ехокардіографічного дослідження серця та розробити формулу для оцінювання біологічного віку серця людини.

Матеріали та методи. Ехокардіографічні дослідження серця здійснили в 188 практично здорових людей віком від 30 до 79 років (73 чоловіки та 115 жінок). Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь та не мали клінічно значущих захворювань в анамнезі та на час залучення. Обстежених поділили на групи за віком: I (n = 25) – 30–39 років, II (n = 40) – 40–49 років, III (n = 38) – 50–59 років, IV (n = 46) – 60–69 років, V (n = 39) – 70–79 років. Ехокардіографію з доплерографією в постійнохвильовому, імпульсному режимах, кольоровим картуванням потоків і тканини виконали на апараті Xario SSA-660A (Toshiba, Японія), датчик – PST-30BT 3,0 МГц. Оцінювали стан систолічної та діастолічної функції шлуночків серця, розраховували показники жорсткості міокарда.

Для отримання формули БВ використали розрахунок рівняння множинної лінійної регресії за значущими ознаками.

Результати. Визначили достовірне збільшення з віком розмірів передсердь, виникнення діастолічної дисфункції, збільшення жорсткості міокарда лівого та правого шлуночків. На підставі результатів дослідження методом покрокової множинної лінійної регресії отримали формулу для оцінювання біологічного віку серця людини. Коефіцієнт множинної кореляції доволі високий – $R = 0,847$, коригований коефіцієнт детермінації – $R^2 = 0,701$ ($F = 43,496$, $p < 0,00001$). Середня абсолютна помилка розрахунку віку ($M \pm \sigma$) становить $5,55 \pm 4,24$ року. Запропоновану формулу визначення біологічного віку серця можна застосовувати для ранньої діагностики прискореного старіння організму.

Висновки. Виявили збільшення розмірів передсердь, виникнення концентричної гіпертрофії лівого передсердя та діастолічної дисфункції, підвищення жорсткості міокарда лівого та правого шлуночків серця, що відбуваються з віком у практично здорових людей. Методом множинної лінійної регресії, враховуючи вікові зміни ехокардіографічних показників, розробили формулу визначення БВ серця з високою якістю моделі.

Key words:

biological age of the heart, accelerated aging, echocardiography.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 652-657

A method for the biological age of the heart determination

L. A. Bodretska, I. S. Shapovalenko, A. V. Pisaruk, I. A. Antoniuk-Shcheglova, O. V. Bondarenko, S. S. Naskalova, V. B. Shatylo

Determination of the human heart biological age (BA) is relevant for timely stratification of the risk of developing diseases, prevention, control of individual aging rate and geroprotective therapy.

Aim. To study age-related changes in echocardiographic examination of the heart and to develop a formula for estimating the BA of the human heart.

Materials and methods. Echocardiographic examinations of the heart were performed in 188 practically healthy people aged 30 to 79 years (73 men and 115 women), who signed an informed consent and had no clinically significant diseases in the anamnesis or at the moment. The examined were divided into age groups: I (n = 25) – 30–39 years, II (n = 40) – 40–49 years, III (n = 38) – 50–59 years, IV (n = 46) – 60–69 years, V (n = 39) – 70–79 years old. Echocardiography with Doppler in continuous-wave, pulse modes and colour mapping of flow and tissue was performed on a device Xario SSA-660A (Toshiba, Japan), sensor – PST-30BT 3.0 MHz. The state of systolic and diastolic function of the ventricles of the heart was assessed, myocardial stiffness indicators were calculated. To obtain BA formula, the calculation of the multiple linear regression equation was used based on significant features.

Results. Significant increase in atrial size with age, development of diastolic dysfunction, increase in left and right ventricular myocardial infarction were found. Based on the data of the study by the method of step-by-step multiple linear regression, a formula for estimating the biological age of the human heart was obtained. The multiple correlation coefficient was a fairly high value of $R = 0.847$, the adjusted coefficient of determination $R^2 = 0.701$ ($F = 43.496$, $P < 0.00001$). The mean absolute error of age calculation ($M \pm \sigma$) was 5.55 ± 4.24 years. The proposed formula for determining the biological age of the heart can be used for early diagnosis of accelerated aging.

Conclusions. An increase in the size of the atria, the development of concentric hypertrophy of the left atrium and diastolic dysfunction, and an increase in the myocardial stiffness of the left and right ventricles of the heart, which occur with age in practically healthy people, were revealed. A formula for determining the BA of the heart with good model quality was developed using the multiple linear regression method taking into account age-related changes in the echocardiographic parameters.

Вивчення процесів старіння організму людини набуває дедалі більшого значення у зв'язку зі збільшенням частки осіб похилого віку в популяції. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує збільшення до 2030 року кількості людей віком понад 60 років до 1,4 млрд, а до 2050 року – до 2,1 млрд. Важливо, щоб люди в похилому віці мали високу якість життя, і для цього необхідне своєчасне виявлення та корекція факторів ризику вік-залежних захворювань.

Серцево-судинна система (ССС) забезпечує кровообіг, відіграє провідну роль у процесі старіння, визначає його інтенсивність і лімітує тривалість життя людини. Це дає підстави залучати кількісні параметри роботи ССС до визначення біологічного віку (БВ) людини як вимірювання індивідуальної швидкості старіння [1]. Відомо, що різні люди одного календарного віку можуть істотно відрізнитися за ступенем вікової «спрацьованості» фізіологічних функцій ССС [2,3].

Наявні калькулятори БВ не впроваджені в широку клінічну практику передусім через складність одночасного вимірювання безлічі параметрів, у тому числі недоступних для лікаря-практика. На наш погляд, метод, заснований на простих і доступних вимірюваннях, може мати важливе практичне значення.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) – основний метод визначення початкових проявів дисфункції серця завдяки доступності, швидкості виконання, неінвазивності, безпеці та можливості отримати вичерпну інформацію про анатомію серця (об'єми камер, їхню геометрію та масу), скоротливість і процеси розслаблення міокарда, стан клапанного апарату. На практиці ЕхоКГ може бути методом виявлення ознак старіння ССС.

Відхилення значення БВ людини у бік збільшення або зменшення щодо паспортного віку можна вважати показником функціонального стану системи, яку досліджують. Виявлення людей із прискореним темпом старіння серця дає змогу вжити заходів щодо профілактики вік-залежної патології, прогнозувати ризик виникнення захворювань, оцінювати функціональний стан організму, здійснювати контроль за ефективністю застосування геропротекторів.

Мета роботи

Вивчити вікові зміни показників ехокардіографічного дослідження серця та розробити формулу для оцінювання біологічного віку серця людини.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили відповідно до законів України та принципів Гельсінської декларації з прав людини. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди погоджені комісією з питань медичної етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 5 від 23.04.2019 р.).

Обстежено 188 практично здорових людей віком від 30 до 79 років (73 чоловіки та 115 жінок). Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь та не мали клінічно значущих захворювань в анамнезі та на час залучення. Обстежених поділили на групи за

віком: I (n = 25) – 30–39 років, II (n = 40) – 40–49 років, III (n = 38) – 50–59 років, IV (n = 46) – 60–69 років, V (n = 39) – 70–79 років.

На етапі залучення пацієнтів у дослідження для виключення захворювань ССС застосували загальноклінічні методи обстеження: огляд, визначення лабораторних показників, вимірювання артеріального тиску, електрокардіографію, ехокардіографію. У дослідження не залучали осіб із загостренням або декомпенсованим станом травної та дихальної систем організму, хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів, онкологічні захворювання.

Ехокардіографію з доплерографією в постійнохвильовому, імпульсному режимах і кольоровим картуванням потоків і тканини виконали на апараті Xario SSA-660A (Toshiba, Японія), датчик – PST-30BT 3,0 МГц. Визначили такі показники: кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розміри (КСР, КДР) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний об'єми ЛШ (КСО, КДО), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ). Розраховували ударний об'єм (УО), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), показник відносної товщини стінок ЛШ (ВТС ЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ). Для оцінювання діастолічної функції серця вивчали показники трансмітрального кровотоку (ТМК): максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього передсердного (А) наповнення ЛШ, їхнє співвідношення (Е/А), час уповільнення швидкості раннього наповнення (DTE), час ізовольмічного розслаблення ЛШ (IVRT). Усі вимірювання індексовано до площі поверхні тіла, яку розраховували за формулою Дюбуа. Оцінювали швидкість руху фіброзних кілець атріовентрикулярних клапанів, визначали швидкість раннього (e1) і пізнього (a1) діастолічного та систолічного (S) руху латерального та медіального сегментів кільця мітрального клапана, розраховували співвідношення E/e1 для опосередкованого оцінювання кінцево-діастолічного тиску в ЛШ. Вимірювали розміри правого шлуночка (ПШ), індекс TAPSE (амплітуду руху кільця трикуспідального клапана в систолу), систолічний тиск у легеневій артерії (ТЛА), правошлуночково-артеріальне з'єднання як співвідношення TAPSE/ТЛА [4,5].

Усі вимірювання здійснили згідно зі стандартами, що викладені в рекомендаціях Американської та Європейської асоціацій кардіологів (2019 р.). Ґрунтуючись на вимірюваннях, що здійснили, додатково розраховували показники жорсткості міокарда лівого шлуночка методом обчислення лівошлуночково-артеріального з'єднання (ЛШАЗ), шлуночкового (Ea) та вентрикулярного еластанса (Ees) за формулами:

$$Ees = 0,9 \times \text{сistolічний артеріальний тиск (CAT)} / \text{КСО ЛШ},$$

$$Ea = 0,9 \times \text{CAT} / \text{УО ЛШ},$$

$$\text{ЛШАЗ} = Ea / Ees [4].$$

Безпосередньо перед ЕхоКГ вимірювали артеріальний тиск тонометром LD-60 Little Doctor (Сінгапур) з манжетою D-Ring 33–46 за стандартним протоколом методом Короткова. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали тричі з інтервалом 1–2 хв, визначали середнє з 3 вимірювань. ЧСС визначали після третього вимірювання протягом хвилини [6].

Статистично дані опрацювали, застосовувавши програми Medstat, EZR (R-statistics), Microsoft Office Excel

2007, Statistica 7.0 (StatSoft, USA) [7,8]. Для перевірки розподілу на нормальність використали *W*-критерій Шапіро-Вілкі. Якщо розподіл даних нормальний, для порівняння використали однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Міжгрупові відмінності оцінювали методом численних порівнянь Шеффе. Для порівняння частоти якісних показників застосували метод кутового перетворення Фішера. Розраховували критерій Пірсона для таблиць пов'язаності з поправкою Сйтса. Відмінності між групами вважали достовірними при $p < 0,05$.

Для встановлення значущості факторних ознак для прискореного старіння серця використали метод логістичної множинної регресії. Як інформаційний критерій межі значущості ознаки використали критерій Акаїке (AIC).

Для отримання формули БВ розраховували рівняння множинної лінійної регресії за значущими ознаками.

Результати

За даними, що отримали (табл. 1), з віком, починаючи з 40–49 років, достовірно збільшуються розміри аорти. Міжгрупові відмінності: I–II – $F = 3,27$, $p = 0,01$; I–III – $F = 2,63$, $p = 0,04$; I–IV – $F = 3,90$, $p < 0,01$; I–V – $F = 5,68$, $p < 0,01$. Визначили вірогідно більший передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) у групі IV та V порівняно з групою I ($F = 4,32$, $p < 0,01$ та $F = 7,36$, $p < 0,01$ відповідно). Індексовані до поверхні тіла розміри ЛП та правого передсердя (ПП) також достовірно відрізнялися в групах I та V ($F = 2,87$, $p = 0,03$ та $F = 3,86$, $p < 0,01$ відповідно).

У людей похилого віку визначили вірогідно вищий систолічний тиск у легеневій артерії: у групах I та V ($F = 5,55$, $p < 0,01$), II та V ($F = 2,75$, $p = 0,03$), III та V ($F = 2,56$, $p = 0,04$). Встановили достовірно знижене правошлуночково-артеріальне з'єднання при порівнянні груп I і V ($F = 4,39$, $p < 0,01$), II і V ($F = 2,81$, $p = 0,03$). З віком посилювалися ознаки гіпертрофії ЛШ: вірогідно більша товщина МШП (групи I та IV – $F = 3,64$, $p < 0,01$; I та V – $F = 2,77$, $p = 0,03$), ЗС ЛШ (групи I та IV – $F = 3,16$, $p = 0,02$) відносна товщина стінок (ВТС) (групи I та IV – $F = 7,56$, $p < 0,01$; I та V – $F = 3,81$, $p < 0,01$), ІММ ЛШ (групи I та IV – $F = 4,08$, $p < 0,01$; I та V – $F = 4,22$, $p < 0,01$). Розміри ЛШ вірогідно зменшувалися з віком, але УО та скорочувальна здатність не відрізнялися в обстежених різних вікових груп; разом з тим, СІ достовірно вищі в групах пацієнтів похилого віку: I та IV – $F = 3,13$, $p = 0,02$; I та V – $F = 4,11$, $p < 0,01$ (табл. 1).

Проаналізувавши показники діастолічної функції ЛШ, виявили достовірне зменшення швидкості наповнення ЛШ у ранню діастолу (E_{mr}), міжгрупова різниця: I та III – $F = 4,28$, $p < 0,01$; I та IV – $F = 8,78$, $p < 0,01$; I та V – $F = 13,22$, $p < 0,01$; II та IV – $F = 3,32$, $p = 0,01$; II та V – $F = 6,86$, $p < 0,01$; III та V – $F = 3,06$, $p = 0,02$. Виявили вірогідне збільшення швидкості наповнення ЛШ у період систоли ЛП, міжгрупові відмінності: I та III – $F = 6,49$, $p < 0,01$; I та IV – $F = 18,94$, $p < 0,01$; I та V – $F = 18,57$, $p < 0,01$; II та III – $F = 3,34$, $p = 0,01$; II та IV – $F = 15,11$, $p < 0,01$; II та V – $F = 14,71$, $p < 0,01$; III та IV – $F = 3,98$, $p < 0,01$; III та V – $F = 4,07$, $p < 0,01$. Співвідношення швидкості раннього наповнення до систоли ЛП також достовірно зменшувалося з віком,

міжгрупові відмінності: I та II – $F = 4,68$, $p < 0,01$; I та III – $F = 16,23$, $p < 0,01$; I та V – $F = 29,15$, $p < 0,01$; I і V – $F = 32,86$, $p < 0,01$; II та III – $F = 4,61$, $p < 0,01$; II та IV – $F = 13,36$, $p < 0,01$; II та V – $F = 16,62$, $p < 0,01$; III та V – $F = 3,58$, $p < 0,01$.

Швидкість розслаблення латерального сегмента мітрального кільця в ранню діастолу вірогідно зменшувалася з віком (групи I–II – $F = 9,61$, $p < 0,01$; I–III – $F = 11,60$, $p < 0,01$; I–IV – $F = 26,36$, $p < 0,01$; I–V – $F = 31,51$, $p < 0,01$; III–IV – $F = 3,30$, $p = 0,01$; III–V – $F = 6,06$, $p < 0,01$), а в систолу – збільшувалася (групи I–IV – $F = 3,35$, $p = 0,01$; I–V – $F = 4,45$, $p < 0,01$; II–IV – $F = 3,81$, $p < 0,01$; II–V – $F = 5,09$, $p < 0,01$; III–V – $F = 2,48$, $p = 0,05$). Таке саме вірогідне зниження швидкості розслаблення септального сегмента мітрального клапана з віком виявили за групами: I–II – $F = 3,85$, $p < 0,01$; I–III – $F = 8,49$, $p < 0,01$; I–IV – $F = 19,81$, $p < 0,01$; I–V – $F = 25,48$, $p < 0,01$; II–IV – $F = 7,85$, $p < 0,01$; II–V – $F = 12,41$, $p < 0,01$; III–IV – $F = 2,63$, $p = 0,04$; IV–V – $F = 5,67$, $p < 0,01$. Визначили і підвищення швидкості руху в момент систоли передсердь: групи I–II – $F = 3,83$, $p < 0,01$; I–IV – $F = 3,48$, $p < 0,01$; I–V – $F = 3,46$, $p = 0,01$. Співвідношення E/e_1 з віком вірогідно збільшується (за групами: I–IV – $F = 4,77$, $p < 0,01$; I–V – $F = 6,12$, $p < 0,01$) (табл. 2).

Розраховані показники жорсткості ЛШ у здорових людей різних вікових груп наведено в таблиці 3. Виявили статистично значуще підвищення артеріального еластансу (Ea) з віком, а достовірні міжгрупові відмінності Ea не встановили. Показник жорсткості міокарда ЛШ (Ees) вірогідно збільшується з віком. Про це свідчать достовірні відмінності між групами: I–V – $F = 20,79$, $p < 0,01$; II–V – $F = 23,54$, $p < 0,01$; III–V – $F = 19,32$, $p < 0,01$; IV–V – $F = 17,51$, $p < 0,01$). ЛШАЗ не має міжгрупових відмінностей, відповідає референтним межах (0,6–1,2).

Для розрахунку рівняння БВ виконали покроковий регресійний аналіз. Під час побудови моделі виявили залежність такої змінної, як хронологічний вік (ХВ) від обраних ознак (табл. 4).

Коефіцієнт множинної кореляції мав доволі високе значення – $R = 0,847$, коригований коефіцієнт детермінації – $R^2 = 0,701$ ($F = 43,496$, $p < 0,00001$). Середня абсолютна помилка розрахунку віку ($M \pm SE$) становить $5,55 \pm 4,24$ року (рис. 1).

БВ серця розраховували за формулою:

$$\text{БВ, років} = 44,926 + 0,345 \text{ ТЛА} - 9,288 \text{ E/A} - 1,364 \text{ MVL_E1} + 0,441 \text{ SI} - 6,885 \text{ TAC} + 0,32312 \text{ MEP},$$

де ТЛА, мм Hg – середній систолічний тиск у легеневій артерії;

E/A – співвідношення максимальної швидкості раннього (E) і пізнього передсердного (A) наповнення ЛШ трансмітрального кровотоку;

MVL_E1, см/с – швидкість руху латерального сегмента фіброзного кільця мітрального клапана в ранню діастолу, виміряна в імпульсному режимі тканинного доплера (TDI);

SI, мл/хв/м² – систолічний індекс, відношення ударного об'єму до площі поверхні тіла;

TAC, мл/мм Hg – відношення ударного об'єму до пульсового артеріального тиску, що характеризує загальний артеріальний комплаєнс;

Таблиця 1. Середні значення ехокардіографічних показників серця у здорових людей різного віку (M ± σ)

Показник, одиниці вимірювання	I (30–39), n = 25	II (40–49), n = 40	III (50–59), n = 38	IV (60–69), n = 46	V (70–79), n = 39	ANOVA, p
Аорта, см	3,14 ± 0,35	3,50 ± 0,48	3,46 ± 0,38	3,52 ± 0,36	3,61 ± 0,35	<0,001
ЛП, см	3,47 ± 0,51	3,83 ± 0,55	3,67 ± 0,49	3,98 ± 0,41	4,16 ± 0,52	<0,001
ІЛП, мл/м ²	27,19 ± 6,54	30,87 ± 11,17	31,30 ± 12,08	35,93 ± 12,06	37,12 ± 12,70	0,003
ІПП, мл/м ²	25,02 ± 5,79	29,41 ± 11,79	29,19 ± 11,86	30,34 ± 10,10	36,75 ± 15,26	0,002
ПШ, см	3,91 ± 0,57	3,94 ± 0,64	3,90 ± 0,56	3,96 ± 0,69	4,24 ± 0,79	0,143
TAPS, мм	21,88 ± 3,06	23,20 ± 3,63	21,59 ± 3,29	20,97 ± 4,43	21,13 ± 4,09	0,073
ТЛА, мм Нг	13,36 ± 5,59	17,13 ± 7,40	17,26 ± 7,75	17,98 ± 8,01	23,23 ± 10,56	<0,001
TAPSE/ТЛА	1,82 ± 0,54	1,62 ± 0,72	1,49 ± 0,62	1,40 ± 0,62	1,15 ± 0,61	<0,001
МШП, см	0,99 ± 0,16	1,10 ± 0,22	1,09 ± 0,19	1,17 ± 0,15	1,15 ± 0,18	0,003
ЗС ЛШ, см	0,98 ± 0,20	1,08 ± 0,19	1,06 ± 0,20	1,13 ± 0,18	1,10 ± 0,17	0,010
ВТС	0,39 ± 0,06	0,44 ± 0,08	0,45 ± 0,09	0,48 ± 0,08	0,46 ± 0,07	<0,001
іКСО, мл/м ²	20,37 ± 5,49	20,67 ± 6,62	19,84 ± 6,31	16,81 ± 6,10	16,34 ± 5,25	0,002
іКДО, мл/м ²	50,95 ± 7,71	51,34 ± 11,21	49,47 ± 8,96	44,57 ± 13,47	45,39 ± 10,39	0,013
іММ ЛШ, г/м ²	94,66 ± 28,35	120,70 ± 32,8	118,70 ± 33,2	128,90 ± 38,4	130,60 ± 34,4	<0,001
УО ЛШ, мл	58,71 ± 12,24	62,54 ± 17,48	56,51 ± 13,49	54,13 ± 18,51	56,62 ± 17,87	0,204
ФВ ЛШ, %	60,39 ± 6,82	60,19 ± 7,47	60,23 ± 8,77	62,52 ± 6,37	64,26 ± 9,04	0,089
СІ, мл/м ²	28,08 ± 5,90	28,02 ± 6,05	31,14 ± 8,74	32,59 ± 9,32	35,55 ± 9,51	<0,001
S _{МДТ} см/с	8,12 ± 1,62	8,08 ± 1,70	8,10 ± 1,67	7,65 ± 1,66	7,91 ± 1,87	0,707
S _{МДС} см/с	7,54 ± 1,04	7,66 ± 1,14	7,35 ± 1,27	7,68 ± 1,19	7,22 ± 1,81	0,427
S _{ТК} см/с	12,75 ± 1,77	13,23 ± 2,09	12,55 ± 2,39	12,33 ± 2,95	11,91 ± 3,22	0,219

Таблиця 2. Середні значення показників діастолічної функції міокарда у здорових людей різного віку (M ± σ)

Показник, одиниці вимірювання	I (30–39), n = 25	II (40–49), n = 40	III (50–59), n = 38	IV (60–69), n = 46	V (70–79), n = 39	ANOVA, p
E _{МК} м/с	82,30 ± 15,25	72,54 ± 14,32	67,10 ± 14,33	61,30 ± 13,02	55,73 ± 14,88	<0,001
A _{МК} м/с	48,48 ± 9,66	54,59 ± 10,32	64,97 ± 13,21	75,93 ± 12,97	76,50 ± 15,69	<0,001
E/A	1,76 ± 0,47	1,38 ± 0,41	1,05 ± 0,29	0,84 ± 0,30	0,75 ± 0,25	<0,001
e1 _{МДТ} см/с	16,56 ± 2,93	12,17 ± 3,22	11,68 ± 3,05	9,47 ± 2,42	8,57 ± 2,26	<0,001
a1 _{МДТ} см/с	9,09 ± 2,89	9,27 ± 2,67	10,07 ± 2,54	11,53 ± 2,22	12,00 ± 3,47	<0,001
e1 _{МДС} см/с	11,69 ± 2,04	9,71 ± 2,24	8,72 ± 2,35	7,32 ± 1,82	6,58 ± 1,33	<0,001
a1 _{МДС} см/с	8,64 ± 1,99	10,65 ± 2,04	10,14 ± 2,03	10,51 ± 1,84	10,56 ± 2,18	0,001
E/e1	6,18 ± 1,15	6,97 ± 1,48	7,06 ± 1,28	7,71 ± 1,43	7,92 ± 2,15	<0,001

Таблиця 3. Середні значення показників жорсткості міокарда у здорових людей різного віку (M ± σ)

Показник, одиниці вимірювання	I (30–39), n = 25	II (40–49), n = 40	III (50–59), n = 38	IV (60–69), n = 46	V (70–79), n = 39	ANOVA, p
Ea, мм Нг/мл	1,79 ± 0,38	1,95 ± 0,57	2,14 ± 0,67	2,33 ± 0,86	2,23 ± 0,73	0,014
Ees, мм Нг/мл	1,80 ± 0,38	1,95 ± 0,57	2,14 ± 0,67	2,33 ± 0,86	4,20 ± 1,83	<0,001
ЛШАЗ – Ea/Ees	0,68 ± 0,02	0,69 ± 0,24	0,70 ± 0,28	0,61 ± 0,18	0,59 ± 0,25	0,127

Таблиця 4. Коефіцієнти моделі лінійної множинної регресії розрахунку БВ серця

Регресія для залежної змінної (Regression Summary for Dependent Variable): Хронологічний вік. R = 0,847; R ² = 0,717; Adjusted R ² = 0,701; F (6,103) = 43,496, p < 0,00001						
	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	t (103)	p-level
Intercept			44,926	8,868	5,066	0,000002
LP, мм Нг	0,223	0,054	0,345	0,083	4,142	0,000071
E/A	-0,340	0,068	-9,288	1,858	-4,998	0,000002
MVL_E1, см/с	-0,367	0,065	-1,364	0,243	-5,614	0,000001
SI, мл/хв/м ²	0,310	0,069	0,441	0,097	4,533	0,000016
TAC, мл/мм Нг	-0,268	0,066	-6,885	1,701	-4,048	0,000100
MEP, %	0,174	0,060	0,32312	11,195	2,886	0,004749

MEP = SW/PVA – механічна ефективність роботи лівого шлуночка;

SW – зовнішня робота лівого шлуночка (витрачена енергія) за формулою: SW = КСТ × ударний об'єм;

PVA – зона тиск-об'єм (загальна енергія лівого шлуночка) за формулою: PVA = SW + PE;

PE – потенційна енергія (невикористана енергія при скороченні лівого шлуночка) за формулою:

PE = КСТ × КСО/2 – КДТ × КСО/4,

де КСТ – кінцево-сistolічний тиск, розрахований за формулою 0,9 × САТ; КДТ – кінцево-діастолічний тиск за формулою 0,9 × ДАТ.

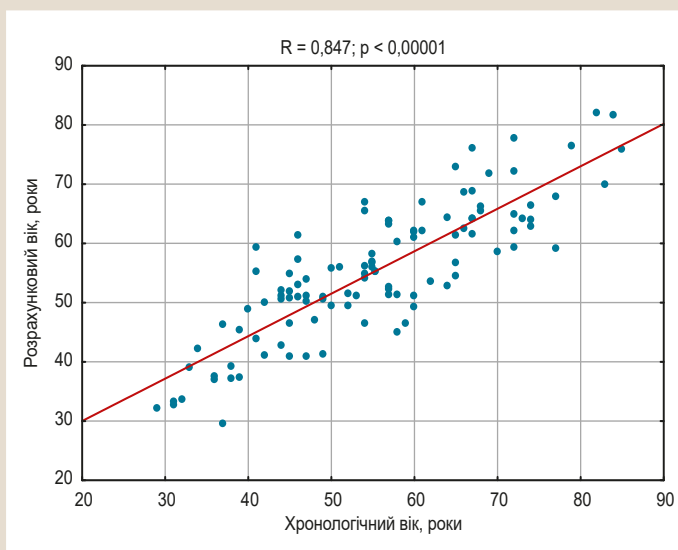


Рис. 1. Кореляція розрахованого віку (БВ серця) та хронологічного віку.

Приклади оцінювання темпу старіння за різницею (БВ – ХВ):

1) обстежений Ю. Г., чоловік, 51 рік:

LP = 10 мм Hg; E/A = 1,46; MVL_E1 = 8,8; SI = 27,7 мл/м²; TAC = 1,41 мл/мм Hg; МЕР = 81 %.

БВ – 51,5 рік; БВ – ХВ = 0,5 року.

Діагноз: патологію не виявлено, нормальний темп старіння.

2) обстежений М. С., чоловік, 47 років:

LP = 23 мм Hg; E/A = 0,82; MVL_E1 = 8,1; SI = 34,4 мл/м²; TAC = 1,25 мл/мм Hg; МЕР = 73 %.

БВ – 65 років; БВ – ХВ = 18 років.

Діагноз: постковідний синдром, прискорений темп старіння.

3) обстежена Т. А., жінка, 46 років:

LP = 24 мм Hg, E/A = 1,16; MVL_E1 = 12,6; SI = 35,8 мл/м²; TAC = 1,46 мл/мм Hg; МЕР = 84 %.

БВ – 68 років; БВ – ХВ = 22 роки.

Діагноз: гіпертонічна хвороба I ст., АГ 2 ст., прискорений темп старіння.

Обговорення

Результати свідчать, що з віком не відбувається вірогідне зменшення ударного об'єму та скоротливої здатності лівого та правого шлуночків. Можливо, це пов'язано з невеликим обсягом вибірки та великими міждивідуальними відмінностями цих показників. Разом із тим, систолічний індекс достовірно збільшується з віком. Істотно змінюються з віком структурні характеристики ЛШ: достовірно збільшується iMM ЛШ, абсолютна та ВТС ЛШ, розміри аорти, передньо-задній розмір ЛП та індекси об'єму обох передсердь. Це свідчить про розвиток компенсаторної гіпертрофії міокарда ЛШ у людей старшого віку. Достовірно збільшується і систолічний тиск у ЛА, зменшується індекс, що характеризує правошлуночково-артеріальне з'єднання (TAPSE/ДЛА).

Проаналізувавши показники діастолічної функції лівого шлуночка, виявили: з віком спостерігають вірогідне збільшення швидкості трансмітрального кровотоку під час систоли лівого передсердя (А), починаючи з віку 50–59 років, і зменшення часу раннього наповнення лівого шлуночка (Е), що визначає достовірне зменшення співвідношення цих показників (Е/А) вже з віку 40–49 років. Ці зміни свідчать про виникнення з віком процесів фіброзу в гіпертрофованому міокарді лівого шлуночка, а це призводить до порушення його розслаблення. Декомпенсація цього процесу характерна вже для людей віком 40–49 років, що підтверджено збільшенням розмірів лівого передсердя у цій групі та переважанням наповнення ЛШ під час діастолі, передусім шляхом систоли лівого передсердя.

Порушення розслаблення лівого шлуночка підтверджується також даними, які одержали щодо розслаблення зони мітрального кільця в септальній і латеральній ділянках методом імпульсного тканинного доплера, починаючи з віку 40–49 років. Привертає увагу вірогідне підвищення співвідношення Е/е з віку 40–49 років, що свідчить про збільшення тиску наповнення ЛШ.

Результати дослідження свідчать про зміни показників діастолічної функції лівого шлуночка під час старіння, що пов'язані з віковими процесами в міокарді, змінами розмірів лівого передсердя та є компенсаторною реакцією, яка необхідна для достатнього наповнення лівого шлуночка. ЛШАЗ не змінюється у здорових людей з віком, і це підтверджує адаптаційні процеси сприяння максимально ефективній роботі ЛШ, забезпеченню максимально можливого ударного об'єму від заданого кінцево-діастолічного об'єму. Фактично, чим менше співвідношення Еа/Еes, тим більшою є втрачена на виконання роботи ЛШ енергія, і тим вище механічна ефективність роботи, що також є компенсаторним механізмом.

Висновки

1. З віком у практично здорових людей спостерігають збільшення розмірів передсердь, виникнення концентричної гіпертрофії лівого передсердя та діастолічної дисфункції, підвищення жорсткості міокарда лівого та правого шлуночків серця.

2. На підставі виявлених вікових змін ехокардіографічних показників методом множинної лінійної регресії розробили формулу визначення БВ серця з високою якістю моделі.

Перспективи подальших досліджень. Показники роботи серця, одержані під час ехокардіографії, можуть бути маркерами визначення БВ людини та підґрунтям для створення формул розрахунку БВ серця. Запропонована модель визначення БВ серця людини проста, доступна для широкого використання у клінічній практиці.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 22.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 31.08.2022

Відомості про авторів:

Бодрецька Л. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-2154-9655](https://orcid.org/0000-0002-2154-9655)

Шаповаленко І. С., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-4872-2021](https://orcid.org/0000-0003-4872-2021)

Писарук А. В., д-р мед. наук, зав. відділу математичного моделювання процесів старіння, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-6832-8614](https://orcid.org/0000-0002-6832-8614)

Антонюк-Щеглова І. А., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-2606-6975](https://orcid.org/0000-0003-2606-6975)

Бондаренко О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-8270-5316](https://orcid.org/0000-0002-8270-5316)

Наскалова С. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0001-9518-2633](https://orcid.org/0000-0001-9518-2633)

Шатило В. Б., д-р мед. наук, професор, зав. відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0001-6420-000X](https://orcid.org/0000-0001-6420-000X)

Information about authors:

Bodretska L. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shapovalenko I. S., MD, PhD, Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Pisaruk A. V., MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Antonjuk-Sheghlova I. A., MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Bondarenko O. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Naskalova S. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shatylo V. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Список літератури

- [1] Ахаладзе М. Г. Оцінка темпу старіння, стану здоров'я і життєздатності людини на основі визначення біологічного віку : дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2007. 284 с.
- [2] Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / J. A. Damen et al. *BMC medicine*. 2019. Vol. 17, Iss. 1. P. 109. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1340-7>
- [3] Biological Versus Chronological Aging / M. R. Hamczyk et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 75, Iss. 8. P. 919-930. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.062>

- [4] Monge Garcia M. I., Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Annals of translational medicine*. 2020. Vol. 8, Iss. 12. P. 795. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.10>
- [5] Ikonomidis I., Vlastos D. Corrigendum to 'The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association' [Eur J Heart Fail 2019;21:402-424]. *European journal of heart failure*. 2022. Vol. 24, Iss. 8. P. 1452. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2452>
- [6] Flack J.M., Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in cardiovascular medicine*. 2020. Vol. 30, Iss. 3. P. 160-164. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.003>
- [7] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*. 2013. Vol. 48, Iss. 3. P. 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- [8] Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) / В. Г. Гур'янов та ін. Київ : Вістка, 2018. 208 с.

References

- [1] Akhaladze, M. H. (2007). *Otsinka tempu starinnia, stanu zdorovia i zhyttiezdatnosti liudyny na osnovi vyznachennia biolohichnoho viku* [Assessment of Aging Rate, Health State, and Man's Viability on the Basis of Biological Age Determination (Doctoral dissertation)]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Damen, J. A., Pajouheshnia, R., Heus, P., Moons, K., Reitsma, J. B., Scholten, R., Hooff, L., & Debray, T. (2019). Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 17(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1340-7>
- [3] Hamczyk, M. R., Nevado, R. M., Baretino, A., Fuster, V., & Andrés, V. (2020). Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(8), 919-930. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.062>
- [4] Monge Garcia, M. I., & Santos, A. (2020). Understanding ventriculo-arterial coupling. *Annals of translational medicine*, 8(12), 795. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.10>
- [5] Ikonomidis, I., & Vlastos, D. (2022). Corrigendum to 'The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association' [Eur J Heart Fail 2019;21:402-424]. *European journal of heart failure*, 24(8), 1452. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2452>
- [6] Flack, J. M., & Adekola, B. (2020). Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in cardiovascular medicine*, 30(3), 160-164. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.003>
- [7] Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*, 48(3), 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- [8] Hurianov, V. H., Liakh, Yu. Ye., Parii, V. D., Korotkyi, O. V., & Chalyi, O. V. (2018). *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezulytativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR (R-statistics)* [A guide to biostatistics. Analysis of the results of medical records in the package EZR (R-statistics)]. Kyiv: Vistka. [in Ukrainian].

Плазмовий рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, в діагностиці епізодичної мігрені з коморбідними станами

О. Є. Дубенко ^{A,D,E,F}, А. Г. Черненко ^{*B,C,D}

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

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

Ключові слова:

епізодична мігрень, цервікалгія, пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну, біомаркери, діагностика.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 658-664

*E-mail:
a.ch.neurologist@gmail.
com

Коморбідні та супутні захворювання – фактори ризику прогресування епізодичної мігрені до хронічної мігрені. Біомаркери мігрені можуть допомогти під час діагностики, вибору лікування та моніторингу.

Мета роботи – встановити роль рівня пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), у плазмі крові в діагностиці епізодичної мігрені в поєднанні з коморбідними станами – цервікалгією та психоемоційними порушеннями.

Матеріали та методи. Залучили 112 пацієнтів (84 жінки, 28 чоловіків; віком 18–58 років), епізодичну мігрень з типовою ауурою діагностували у 17 осіб, без аури – у 60. Пацієнтів поділили на 3 групи: I – епізодична мігрень з цервікалгією (n = 42), II – тільки епізодична мігрень (n = 35), III – цервікалгія (n = 35).

Застосували візуальну аналогову шкалу болю, шкалу оцінювання інвалідності при мігрені (MIDAS), тест тяжкості впливу симптомів головного болю (НІТ-6), індекс інвалідності шиї, рівень особистісної та реактивної тривожності, шкалу депресії Бека, визначали кількість днів із головним болем. У контрольну групу для порівняння рівня CGRP у плазмі крові залучили 30 клінічно здорових осіб. Рівень CGRP визначали в плазмі крові методом імуноферментного аналізу, де застосовано принцип сендвіч-ELISA.

Результати. Рівень CGRP у плазмі вищий у I та II групах порівняно з III ($p = 0,012543$), де він не відрізнявся від контролю ($51,48 \pm 5,08$ пг/мл). Найвищий рівень CGRP встановили в I групі ($242,98 \pm 5,08$ пг/мл) порівняно з II ($145,82 \pm 15,38$ пг/мл, $p = 0,000341$). Супутній біль у шиї в пацієнтів з епізодичною мігренню асоціювався з розладами настрою та тривогого.

На тяжкість перебігу мігрені за шкалою MIDAS найбільше вплинули рівень CGRP у плазмі крові, вираженість суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю за НІТ-6, рівень ситуативної та особистісної тривожності, кількість днів із головним болем протягом останніх 3 місяців.

Висновки. Рівень CGRP у плазмі крові – надійний діагностичний і диференціально-діагностичний лабораторний біомаркер епізодичної мігрені. Додатковий больовий синдром, а саме цервікалгія, впливає на рівень CGRP і повсякденну активність, настрій і тривожні розлади в пацієнтів з епізодичною мігренню.

Key words:

episodic migraine, cervicgia, calcitonin-gene-related peptide, biomarkers, diagnostics.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (6), 658-664

Plasma level of calcitonin gene-related peptide in the diagnosis of episodic migraine with comorbid conditions

O. Ye. Dubenko, A. H. Chernenko

Comorbid and co-occurring diseases are risk factors for the progression of episodic migraine to chronic migraine. Biomarkers for migraine could help with diagnosis and treatment selection and monitoring.

Aim. To examine the role of the plasma level of calcitonin-gene-related peptide (CGRP) in the diagnosis of episodic migraine in combination with comorbid conditions in the form of cervicgia and psychoemotional disorders.

Materials and methods. The study included 112 patients (84 women, 28 men; mean age 18-58 years), episodic migraine with typical aura – 17, without aura – 60. Patients were divided into 3 groups: I – episodic migraine with cervicgia (n = 42), II – episodic migraine only (n = 35), III – cervicgia only (n = 35).

The Visual Analogue Scale, Migraine Disability Assessment (MIDAS) score, Headache Impact Test (HIT-6), Neck Disability Index, State-Trait Anxiety Inventory, Beck's Depression Inventory and the number of days with headache were assessed. The control group consisted of 30 healthy persons to compare the level of CGRP. The serum level of CGRP was determine by enzyme-linked immunosorbent assay using the sandwich ELISA principle.

Results. Plasma level of CGRP was higher in groups I and II compared with group III ($P = 0.012543$), where it did not differ from the control (51.48 ± 5.08 pg/ml). The highest level of CGRP was observed in group I (242.98 ± 5.08 pg/ml) in comparison with group II (145.82 ± 15.38 pg/ml, $P = 0.000341$). Co-occurring neck-pain in patients with episodic migraine was associated with mood and anxiety disorders.

Migraine severity, according to the MIDAS score, was most significantly influenced by plasma level of CGRP, severity of subjective and objective symptoms of headache by the HIT-6, level of State-anxiety and Trait-anxiety, number of days with headache during the last 3 months.

Conclusions. The serum level of CGRP is a reliable diagnostic and differential diagnostic laboratory biomarker for episodic migraine. Additional painful syndrome such as cervicgia influences CGRP level and daily activity, mood and anxiety disorders in episodic migraine patients.

Головний біль, і найбільше – мігрень, залишається однією з головних причин неспроможності та зниження якості життя в осіб молодого віку, особливо в жінок [1]. Мігрень – хронічний пароксизмальний неврологічний розлад, що характеризується багатофазними нападами головного болю та безліччю неврологічних симптомів [2].

Хоча патогенез мігрені достеменно не відомий, вважають, що він залучає трійчастий нерв і його аксональні проєкції до внутрішньочерепної судинної системи (так звана тригеміноваскулярна система). Ноцицептивні сигнали від трійчастої судинної системи передаються до ділянок мозку, що забезпечують сприйняття болю під час нападу мігрені. Прогрес у розумінні патогенезу досягнуто завдяки ідентифікації сигнальних молекул, які беруть участь у виникненні нападу мігрені [3].

Больова фаза зумовлена периферичною та центральною сенситизацією тригемінальної системи, а також вивільненням пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (*calcitonin gene-related peptide – CGRP*), і периферійно, і центрально. CGRP – ключовий посередник при мігрені, що разом з оксидом азоту (NO) є основною молекулою, відповідальною за розширення судин, яке спричинене нейрогенним запаленням.

Відомо, що мігрень часто супроводжується супутніми патологіями: серцево-судинними (інсульт), психіатричними (депресія, тривога, панічний розлад, біполярний розлад, розлади особистості, спроби суїциду) розладами, неврологічними захворюваннями (епілепсія), розладами сну (безсоння, синдром неспокійних ніг, апное сну, погана якість і тривалість сну), запальними станами (алергічний риніт, астма), а також хронічними больовими станами (фіброміалгія, біль у спині) та багатьма іншими. Чимало супутніх захворювань ідентифіковані як фактори ризику прогресування епізодичної мігрені до хронічної, а комбінація супутніх захворювань («мультизахворювання») пов'язана з надмірним використанням ліків і виникненням нового хронічного головного болю [4].

Вивчення зв'язку характеристик головного болю при мігрені з супутніми захворюваннями та біомаркерів поглиблює розуміння природи супутніх захворювань при мігрені.

Мета роботи

Встановити роль рівня CGRP у плазмі крові в діагностиці епізодичної мігрені в поєднанні з коморбідними станами – цервікалгією та психоемоційними порушеннями.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 112 пацієнтів: 28 чоловіків і 84 жінки віком 18–58 років (середній вік – $42,5 \pm 15,5$ року). Пацієнтів поділили на три групи:

- група I включала 42 пацієнтів (чоловіки/жінки – 6/36) з епізодичною мігренню (з типовою ауурою – 8 осіб, без аури – 34) і супутніми болями в шиї;
- група II – 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 10/25) з епізодичною мігренню (з ауурою – 9 хворих, без аури – 26) без болю в шиї;
- група III – 35 пацієнтів (чоловіки/жінки – 12/23) із болем у шиї та цервікогенним головним болем.

Епізодичну мігрень діагностували згідно з Міжнародною класифікацією головного болю, 3 видання [5]. Тривалість захворювання в пацієнтів I групи становила від 11 до 44 років ($16,4 \pm 1,3$ року), частота – $25,6 \pm 1,5$ дня з головним болем за 3 місяці. У хворих II групи захворювання тривало від 1 до 23 років ($9,3 \pm 1,1$ року), частота – $25,1 \pm 1,9$ дня з головним болем за 3 місяці. Біль у шиї оцінювали протягом 3 місяців. Критерії виключення – інший первинний або вторинний головний біль, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт в анамнезі, цукровий діабет, інші больові синдроми, вагітність.

Усім пацієнтам виконали рентгенографію шийного відділу хребта з функціональним навантаженням. У результаті виключили тяжкі дегенеративно-дистрофічні зміни хребта, грижі диска та стиснення корінців. У пацієнтів I та III груп діагностували порушення м'язового тону внаслідок сколіозу шийного та грудного відділів хребта різних ступенів тяжкості ($n = 29$), функціональні блокади суглобів шийного відділу хребта ($n = 31$), що супроводжувались напруженням перикраніальних м'язів і рефлексорними м'язово-тонічними синдромами шийного відділу (цервікалгія, шийно-плечовий синдром). Вертебро-неврологічне дослідження передбачало візуальну діагностику порушень статички та динаміки опорно-рухового апарату, мануальну діагностику. Під час дослідження опорно-рухової функціональної системи (хребта й суглобів) визначали статико-динамічні порушення та вади біомеханічного патерну, виявляли вертеброгенні м'язово-тонічні й міофасціальні синдроми м'язів голови, шийно-плечової ділянки. Для оцінювання впливу болю в шиї на обмеження життєдіяльності пацієнта використали шкалу NDI-RU – Індекс інвалідності шиї [6].

Для визначення кількісних характеристик больового синдрому застосували візуальну аналогову шкалу (VAS), за якою пацієнти оцінювали інтенсивність больового синдрому під час нападу мігрені і/або цервікогенного головного болю, болю в шиї в діапазоні від 1 см до 10 см [7,8]. Для оцінювання впливу мігрені на щоденну активність протягом 3 місяців використали шкалу MIDAS [9]. Кількісно вплив тяжкості суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю визначили за допомогою «Тесту на головний біль» – HIT-6™ [10]. Кількість балів указує на тяжкість негативного впливу головного болю на життя пацієнта. Анкета складається з 6 запитань з п'ятьма можливими відповідями на кожне, що відповідає певній кількості балів. Усі пацієнти заповнювали щоденник головного болю, щоб розрахувати наявність чи відсутність головного болю, його частоту та тривалість, кількість днів, коли хворий приймав аналгетики. Оцінювали кількість днів із головним болем протягом 3 останніх місяців, кількість днів із прийманням аналгетиків на місяць. Жоден із пацієнтів з мігренню не приймав препарати для превентивного лікування.

Розлад настрою та депресію оцінювали згідно зі Шкалою депресії Бека (BDI). Цей опитувальник включає дві субшкали: пункти 1–13 – когнітивно-афективна складова (CA), а пункти 14–21 – складова соматичних проявів депресії (SP) [11]. Для визначення рівня особистісної та реактивної тривожності використали шкалу тривожності Спілбергера–Ханіна [12].

Таблиця 1. Вплив мігрені на повсякденну активність за останні 3 місяці у пацієнтів I та II груп за шкалою MIDAS

Показник за шкалою MIDAS	Група I, n = 42		Група II, n = 35		p
	M ± m	Me [LQ; UQ]	M ± m	Me [LQ; UQ]	
Кількість пропущених навчальних чи робочих днів через головний біль	9,05 ± 0,79	9,50 [6,00; 12,00]	7,23 ± 0,93	6,00 [5,00; 9,00]	0,0225
Кількість днів зі зниженою працездатністю на роботі чи навчанні через головний біль	6,95 ± 0,99	6,00 [3,00; 7,00]	5,34 ± 0,53	6,00 [3,00; 8,00]	0,6823
Кількість днів, коли не займалися домашніми справами чи домашніми завданнями через головний біль	8,95 ± 0,71	9,00 [6,00; 12,00]	7,08 ± 0,91	6,00 [5,00; 8,00]	0,0116
Кількість днів зі зниженням продуктивності домашньої роботи через головний біль	6,59 ± 1,11	5,50 [3,00; 7,00]	4,74 ± 0,48	5,00 [2,00; 7,00]	0,4771
Кількість днів, коли головний біль перешкодив участі в сімейних, громадських заходах, активному відпочинку	6,26 ± 0,69	6,00 [3,00; 8,00]	5,25 ± 0,59	5,00 [2,00; 8,00]	0,3260
Загальна кількість балів	38,36 ± 2,27	36,00 [30,00; 45,00]	29,63 ± 2,72	30,00 [19,00; 35,00]	0,0049

Таблиця 2. Результати оцінювання рівня тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна у пацієнтів із груп дослідження, n (%)

Групи пацієнтів	Вид тривожності	Низька тривожність (до 30 балів)	Помірна тривожність (31–45 балів)	Висока тривожність (понад 46 балів)
I група, n = 42	Ситуативна тривожність	0 (0,00 %)	11 (26,19 %)	31 (73,81 %)
	Особистісна тривожність	0 (0,00 %)	7 (16,66 %)	35 (83,33 %)
II група, n = 35	Ситуативна тривожність	0 (0,00 %)	26 (74,29 %)	9 (25,71 %)
	Особистісна тривожність	0 (0,00 %)	20 (57,14 %)	15 (42,86 %)
III група, n = 35	Ситуативна тривожність	0 (0,00 %)	4 (11,43 %)	31 (88,57 %)
	Особистісна тривожність	0 (0,00 %)	2 (5,71 %)	33 (94,29 %)

У контрольну групу для порівняння рівня CGRP у плазмі крові залучили 30 клінічно здорових осіб віком від 20 до 52 років (20 жінок, 10 чоловіків).

Рівень CGRP визначали в плазмі крові методом імуноферментного аналізу за допомогою набору ELISA, де застосований принцип сендвіч-ELISA (Elabscience® Human CGRP1 (Calcitonin Gene Related Peptide 1) ELISA Kit, США).

Робота виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людини як об'єкта дослідження». Перед залученням пацієнтам та їхнім родичам повідомляли протокол дослідження, вони надали письмову інформовану згоду на участь.

Статистичний аналіз виконали за допомогою статистичного пакета Statistica (версія 10.0). Описову статистику для параметрів, що вивчали, наведено як середнє значення та стандарт похибки середнього значення ($M \pm m$) або як медіана, значення нижнього та верхнього квантилів (Me [LQ; UQ]). Статистичний аналіз виконали з рівнем довіри 95 %. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. Для перевірки на нормальність розподілу змінних використали тест Колмогорова–Смирнова. Для порівняння середніх значень застосували критерій Краскела–Волліса, тест Манна–Вітні. Різницю середніх значень показників у групах підтвердили непараметричним дисперсійним аналізом ($p < 0,05$). Для попарного порівняння груп використали тест Шеффе.

Зв'язок між характеристиками оцінювали за допомогою параметричного критерія Пірсона та непараметричного критерія Спірмена. Сукупність показників, що найбільше впливають на CGRP, визначали за допомогою процедури DataMining (Feature Selection and Variable Screening). ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) виконали за допомогою інтерактивного калькулятора – додаток easyROC: a web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3.1).

Результати

Результати дослідження показали, що інтенсивність головного болю під час нападу статистично вірогідно не відрізнялась у пацієнтів I та II груп ($8,62 \pm 0,15$ та $8,34 \pm 0,15$), а в хворих III групи вона менша ($6,71 \pm 0,21$). Під час аналізу впливу мігрені на повсякденну активність за шкалою MIDAS виявили: у I групі зниження дієздатності більш виражене, ніж у II (табл. 1). Пацієнти I групи визначали більшу кількість днів, коли не займалися робочими, домашніми справами, мали знижену працездатність, не брали участі в сімейних або громадських заходах, уникали активного відпочинку.

Ступінь впливу головного болю на повсякденну активність за шкалою HIT-6 також значно вищий у I групі, ніж у II – $60,05 \pm 0,70$ та $51,83 \pm 1,33$ бала відповідно ($p = 0,000022$). Більшість пацієнтів з істотним зниженням повсякденної активності мали супутній хронічний больовий синдром – цервікалігію.

У пацієнтів із головним болем, яких залучили в дослідження, виявили високий або середній рівень тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна. Вищі показники реєстрували здебільшого в осіб I та III груп, що може бути пов'язано з наявністю хронічного больового синдрому у м'язах шийно-плечової ділянки (табл. 2).

У пацієнтів з епізодичною мігренню виявили підвищення показників особистісної та ситуативної тривожності. Так, вони мали високий (40 пацієнтів, 51,95 %) або середній (37 хворих, 48,05 %) рівень за шкалою Спілбергера–Ханіна.

Невелика кількість пацієнтів, здебільшого з I та III груп, мали депресивні симптоми (табл. 3).

Більшість пацієнтів із головним болем не мали депресивних симптомів. У 23,88 % пацієнтів із I групи, 28,57 % із III групи виявили депресивні розлади; 5,72 % хворих із II групи скаржилися на прояви депресії.

Порівнявши середні значення показників психічного статусу в пацієнтів, виявили: найвищі показники

Таблиця 3. Результати оцінювання рівня депресії за шкалою Бека у пацієнтів із груп дослідження

Групи пацієнтів	Немає депресивних симптомів (0–9 балів)	Легка депресія (10–15 балів)	Помірна депресія (15–19 балів)	Виражена депресія (понад 20 балів)
I група, n = 42	32 (76,12 %)	8 (19,05 %)	1 (2,38 %)	1 (2,38 %)
II група, n = 35	33 (94,28 %)	1 (2,86 %)	1 (2,86 %)	0 (0,00 %)
III група, n = 35	25 (71,43 %)	8 (22,86 %)	1 (2,85 %)	1 (2,85 %)

Таблиця 4. Статистичні характеристики ROC-кривих для дихотомічної змінної MIDAS

Предиктор	Площина під ROC-кривою AUC	Стандартна похибка AUC	Нижня межа довірчого інтервалу для AUC	Верхня межа довірчого інтервалу для AUC	p	Порогове значення (cut-off point)	Чутливість	Специфічність
Рівень CGRP плазми крові	0,258	0,095	0,072	0,445	0,011	132,4	0,810	0,600
НІТ-6	0,223	0,096	0,035	0,409	0,004	54	0,905	0,600
Ситуативна тривожність	0,311	0,086	0,141	0,479	0,028	46	0,619	0,700
Особистісна тривожність	0,289	0,079	0,134	0,445	0,008	47	0,714	0,700
Кількість днів з головним болем за 3 місяці	0,200	0,099	0,005	0,395	0,003	11	0,952	0,700

ситуативної та особистісної тривожності – в III групі хворих із цервікалгією та цервікогенним головним болем ($51,57 \pm 0,90$ та $52,49 \pm 0,66$ бала); високий рівень тривожності характерний для пацієнтів I групи з епізодичною мігренню та супутнім болем у шиї ($50,86 \pm 0,78$ бала). Результати опитування майже не відрізнялись у пацієнтів I і III груп. Різниця показників тривожності між I і II групою статистично не значуща, але середні значення нижчі в II групі пацієнтів з епізодичною мігренню без болю в шиї ($42,31 \pm 1,02$ та $45,17 \pm 1,05$ бала). Середні показники за шкалою Бека у межах норми, й у II групі нижчі ($4,97 \pm 0,49$ бала), ніж у I та III ($7,45 \pm 0,74$ та $7,89 \pm 0,79$ бала відповідно). Отже, визначили істотно меншу кількість і вираженість тривожних, депресивних розладів у пацієнтів тільки з епізодичною мігренню без супутнього болю в шиї.

У результаті дослідження рівня CGRP у плазмі крові встановили, що найвищі показники – в I групі пацієнтів ($242,98 \pm 5,08$ пг/мл), у II групі (пацієнти з епізодичною мігренню без супутньої цервікалгії) цей рівень нижчий ($145,82 \pm 15,38$ пг/мл), різниця статистично значуща ($p = 0,000341$). Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів із цервікогенним головним болем без мігрени статистично вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів I та II груп ($51,96 \pm 4,46$ пг/мл, для групи I – $p = 0,000002$, для групи II – $p = 0,012543$) і не відрізнявся від показника групи контролю ($51,48 \pm 5,08$ пг/мл, $p = 1,000000$) (рис. 1, 2).

У жінок рівень CGRP вищий ($166,45 \pm 13,28$ пг/мл) порівняно з чоловіками ($144,89 \pm 11,42$ пг/мл, $p = 0,000035$). Не виявили різницю за рівнем CGRP у пацієнтів з епізодичною мігренню без аури ($179,03 \pm 15,76$ пг/мл) та з нею ($198,34 \pm 21,20$ пг/мл, $p = 0,3226$), з аллодинією ($198,82 \pm 15,08$ пг/мл) та без неї ($174,76 \pm 18,49$ пг/мл, $p = 0,1698$) та залежно від кількості прийнятих анагетиків ($p = 0,8820$).

Плазмовий рівень CGRP у пацієнтів з мігренню корелював з інтенсивністю болю під час атаки за ВАШ ($r = 0,637$, $p = 0,015$); помірний, але достовірний зв'язок встановили з MIDAS ($r = 0,346$, $p < 0,05$) та NDI ($r = 0,431$, $p < 0,05$). Аналіз корелятивних зв'язків показників, що характеризують перебіг мігрени, виявив залежність кількості днів із головним болем протягом 3 останніх місяців та MIDAS ($r = 0,360$, $p < 0,05$), НІТ-6 ($r = 0,423$, $p < 0,05$),

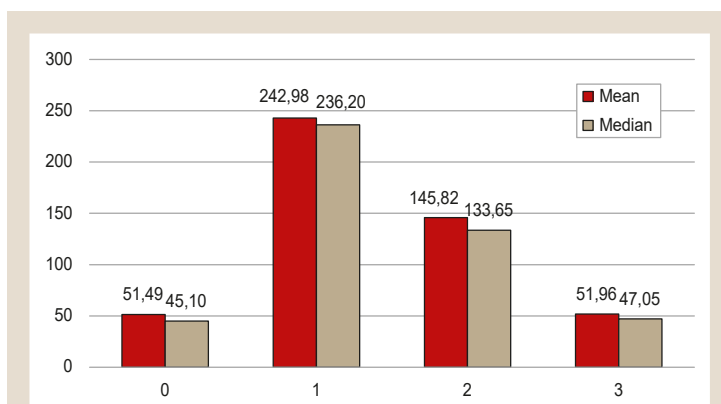


Рис. 1. Рівень CGRP (пг/мл) у плазмі крові пацієнтів з епізодичною мігренню, мігренню в поєднанні з цервікалгією та цервікогенним головним болем.

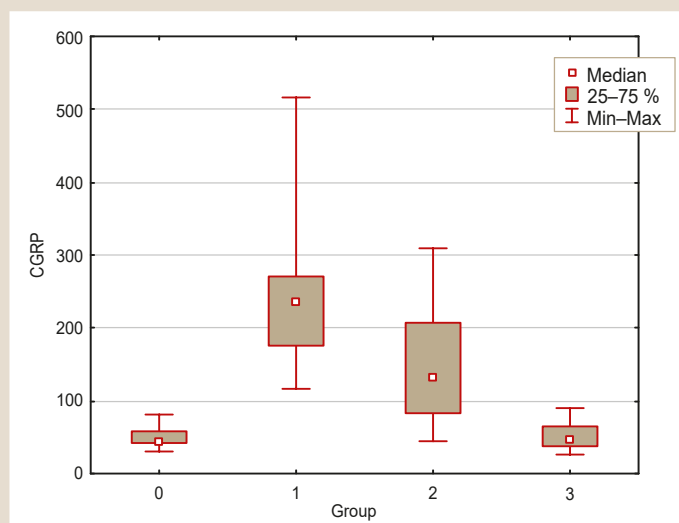


Рис. 2. Медіани та міжквартильний інтервал рівня CGRP (пг/мл) у плазмі крові пацієнтів із різних груп дослідження.

кількістю днів із прийманням анагетиків на місяць ($r = 0,539$, $p < 0,05$), шкалою Бека ($r = 0,468$, $p < 0,05$). Показник впливу головного болю при мігрени на життя пацієнта за НІТ-6 корелював зі шкалою депресії Бека ($r = 0,507$, $p < 0,05$).

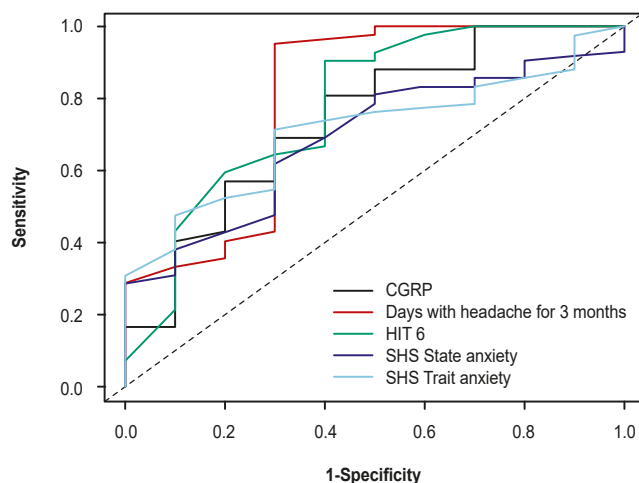


Рис. 3. ROC-криві логістичної моделі для дихотомічної змінної MIDAS.

Для дихотомічної змінної MIDAS виконали ROC аналіз. Значення за шкалою MIDAS менше ніж 20 балів (I–III ступень дезадаптації) визначили як «0», а 21 бал і більше (IV ступень дезадаптації, що відповідає вираженому болю під час нападу мігрені та істотному зниженню повсякденної активності) – як «1» (табл. 4).

Дослідивши сукупність предикторів, що впливають на показник MIDAS, встановили: найбільший вплив мали плазмовий рівень CGRP, тяжкість суб'єктивних та об'єктивних симптомів головного болю за HIT-6, рівні ситуативної (State-anxiety) та особистісної (Trait-anxiety) тривожності, кількість днів із головним болем упродовж 3 останніх місяців (рис. 3).

Площа під ROC-кривою, що відповідає зв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і плазмового рівня CGRP, становила $0,258 \pm 0,095$ (95 % ДІ: 0,072–0,445). Одержана модель статистично значуща ($p = 0,011$). Порогове значення плазмового рівня CGRP у cut-off point дорівнювало 132,4 пг/мл. Якщо плазмовий рівень CGRP дорівнював або перевищував це значення, прогнозували високий ризик тяжкої дезадаптації та суттєвого зниження повсякденної активності внаслідок мігрені. Чутливість і специфічність методу становили 81 % і 60 % відповідно.

Площа під ROC-кривою, що відповідає зв'язку прогнозу ступеня порушення повсякденної активності за шкалою MIDAS і рівня тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна, становила $0,311 \pm 0,086$ (95 % ДІ: 0,141–0,479) для ситуативної тривожності, $0,289 \pm 0,079$ (95 % ДІ: 0,134–0,445) – для особистісної. Отримали статистично значущу модель ($p < 0,05$). Порогове значення ситуативної тривожності у cut-off point – 46 балів, особистісної – 47 балів. Коли значення тривожності дорівнювали або перевищували це значення, прогнозували високий ризик тяжкої дезадаптації, суттєве зниження повсякденної активності внаслідок мігрені за шкалою MIDAS. Чутливість методу – 61,9 %, специфічність – 70,0 % для моделі ситуативної тривожності. Чутливість і специфічність методу для моделі особистісної тривожності становили 71,4 % і 70,0 % відповідно.

Обговорення

Прогрес у фундаментальному розумінні мігрені сприяв розробленню нових, заснованих на конкретних механізмах, терапевтичних засобів. Мігрень – не тільки ізольована дисфункція CGRP. Ідентифікували багато інших нейропептидів, що діють спільно на різних рівнях тригеміноваскулярної системи. Кілька циркулюючих біомаркерів запропоновано використовувати як діагностичні або терапевтичні мішені при мігрені; здебільшого вони пов'язані з запальними патофізіологічними аспектами мігрені. Тим не менше, їх виявлення залишається проблемним для наукової спільноти, опосередковано підтверджуючи складність захворювання та клінічні діагностичні обмеження.

Нині CGRP, – імовірно, найперспективніший кандидат до застосування як діагностичний та/або терапевтичний біомаркер, оскільки його рівні в плазмі підвищуються під час нападу мігрені та знижуються внаслідок успішного лікування. Інші молекули (включаючи деякі нейропептиди, цитокіни, адипокіни або маркери судинної активації), незважаючи на перспективні дані, не мають достатніх доказів, щоб бути біомаркерами мігрені [13].

Відкрито множинні сигнальні молекулярні механізми виникнення мігрені: CGRP, амелін, адреномедулін, кальцитонін, вазоактивний інтестинальний пептид, поліпептид, що активується пітуїтарною аденілатциклоазою [14]. Їх також вважають потенційними мішенями впливу, але CGRP залишається головною мішенню для кількох класів антимігренозних препаратів. Нові терапевтичні мішені терапії гострого нападу мігрені включають так звані гепанти – антагоністи рецепторів CGRP [15].

Нещодавно визначили і нові механізми профілактичної терапії – чотири ін'єкційні моноклональні антитіла, спрямовані на CGRP або його рецептор: ептинезумаб, еренумаб, фреманезумаб і галканезумаб. Вони отримали підтвердження ефективності в рандомізованих дослідженнях для профілактики епізодичної та хронічної мігрені [16].

У нашій роботі показано, що плазмовий рівень CGRP істотно відрізняється в пацієнтів без мігрені та з нею навіть у періоді між нападами. Це підтверджує його роль як достовірного діагностичного біомаркера мігрені. Зв'язок між рівнем CGRP і показником MIDAS, що показує кількість днів зниження дієздатності внаслідок мігрені за останні 3 місяці, підтверджує: пацієнти з високим рівнем CGRP у плазмі крові можуть страждати від частіших мігренозних атак. Отже, плазмовий рівень CGRP може бути не тільки потенційним біомаркером для визначення тяжкості перебігу та хронізації мігрені, але і предиктором вибору специфічної стратегії лікування, що може блокувати активність CGRP.

Нині діагноз мігрені суто клінічний, базується на клінічних діагностичних критеріях, а лабораторні й інструментальні методи тільки допомагають виключити інші причини головного болю. Тому вірогідний лабораторний біомаркер може бути корисним для встановлення діагнозу в складних випадках, коли необхідний вибір ефективних специфічних методів гострої та превентивної терапії.

Висновки

1. Виявили, що поєднання епізодичної мігрені з супутньою цервікалією та цервікогенним головним бо-

лем підвищує кількість днів із головним болем і суттєво впливає на повсякденну активність, працездатність і життя пацієнтів.

2. Наявність у пацієнтів з епізодичною мігренню супутньої цервікалгії спричиняє розлади настрою, а саме посилення ситуативної та особистісної тривожності, появу депресивних симптомів.

3. Рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів з епізодичною мігренню істотно вищий не тільки порівняно з клінічно здоровими особами, але і з пацієнтами з цервікалгією. Це підтверджує його значення як достовірного лабораторного біомаркера мігрени. Рівень CGRP у пацієнтів із поєднанням епізодичної мігрени з цервікалгією та цервікогенним головним болем вищий, ніж у пацієнтів з ізольованою мігренню; це може свідчити про підвищення сенситивності, бути фактором ризику хронізації мігрени.

4. Підвищення рівня CGRP у плазмі крові впливає на перебіг епізодичної мігрени, пов'язаний із кількістю днів зі зниженням повсякденної активності через мігренозний головний біль, інтенсивністю головного болю під час нападу мігрени та індексом інвалідності шиї за наявності супутньої цервікалгії.

5. Визначення CGRP у плазмі крові може бути корисним додатковим біомаркером для диференційної діагностики мігрени з іншими формами як первинного, так і вторинного головного болю. Це дасть змогу удосконалити індивідуалізовану терапію гострого нападу головного болю та сприятиме формуванню превентивної тактики.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні в динаміці змін плазматичного рівня CGRP під впливом анти-CGRP терапії, вивченні діагностичного та прогностичного значення інших біомаркерів мігрени.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення інформативних діагностичних і прогностичних біомаркерів при судинних захворюваннях нервової системи», № держреєстрації 0121U000034.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 31.08.2022

Відомості про авторів:

Дубенко О. Є., д-р мед. наук, професор каф. нейрохірургії, неврології та рефлексотерапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4911-5613](https://orcid.org/0000-0002-4911-5613)

Черненко А. Г., асистент каф. клінічної інформатики та інформаційних технологій в управлінні охороною здоров'я, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-3657-5039](https://orcid.org/0000-0002-3657-5039)

Information about authors:

Dubenko O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurosurgery, Neurology and Reflexotherapy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Chernenko A. H., Assistant of the Department of Clinical Informatics and Information Technologies in Health Management, Kharkiv Medical Academy of the Postgraduate Education, Ukraine.

Список літератури

- [1] Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019 / T. J. Steiner et al. *The journal of headache and pain*. 2020. Vol. 21, Iss. 1. P. 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- [2] Dodick D. W. Migraine. *Lancet*. 2018. Vol. 391, Iss. 10127. P. 1315-1330. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30478-1)
- [3] Ashina M. Migraine. *The New England journal of medicine*. 2020. Vol. 383, Iss. 19. P. 1866-1876. <https://doi.org/10.1056/nejmra1915327>
- [4] Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study / D. C. Buse et al. *The journal of headache and pain*. 2020. Vol. 21, Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>
- [5] Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38, Iss. 1. P. 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [6] Vernon H., Mior S. The neck disability index: a study of reliability and validity. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 1991. Vol. 14, Iss. 7. P. 409-415.
- [7] Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults / D. A. Delgado et al. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*. 2018. Vol. 2, Iss. 3. P. e088. <https://doi.org/10.5435/jaasglobal-d-17-00088>
- [8] Loder E., Burch R. Measuring pain intensity in headache trials: which scale to use?. *Cephalalgia*. 2012. Vol. 32, Iss. 3. P. 179-182. <https://doi.org/10.1177/0333102411434812>
- [9] Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers / W. F. Stewart et al. *Pain*. 2000. Vol. 88, Iss. 1. P. 41-52. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00305-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00305-5)
- [10] Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine/ M. Yang, R. Rendas-Baum, S. F. Varon, M. Kosinski. *Cephalalgia*. 2010. Vol. 31, Iss. 3. P. 357-367. <https://doi.org/10.1177/0333102410379890>
- [11] Reliability and validity of the center for epidemiologic studies depression scale in a population-based cohort of middle-aged U.S. adults / T. D. Cosco, M. A. Prina, B. Stubbs, Y. Wu. *Journal of Nursing Measurement*. 2017. Vol. 25, Iss. 3. P. 476-485. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.25.3.476>
- [12] Heeren A., Bernstein E. E., McNally R. J. Deconstructing trait anxiety: a network perspective. *Anxiety, stress, and coping*. 2018. Vol. 31, Iss. 3. P. 262-276. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1439263>
- [13] Circulating biomarkers in migraine: new opportunities for precision medicine / P. Ferroni et al. *Current medicinal chemistry*. 2019. Vol. 26, Iss. 34. P. 6191-6206. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180622122938>
- [14] Biomarkers in migraine / B. M. Yan, E. M. Gibson Depoy, A. Ahmad, S. J. Nahas. *Neurology India*. 2021. Vol. 69, Suppl. P. S17-S24. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315988>
- [15] Do T. P., Guo S., Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope?. *The journal of headache and pain*. 2019. Vol. 20, Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>
- [16] Charles A., Pozo-Rosich, P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*. 2019. Vol. 394, Iss. 10210. P. 1765-1774. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32504-8)

References

- [1] Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., Katsarava, Z., & Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The journal of headache and pain*, 21(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- [2] Dodick, D. W. (2018). Migraine. *Lancet*, 391(10127), 1315-1330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1)
- [3] Ashina, M. (2020). Migraine. *The New England journal of medicine*, 383(19), 1866-1876. <https://doi.org/10.1056/nejmra1915327>
- [4] Buse, D. C., Reed, M. L., Fanning, K. M., Bostic, R., Dodick, D. W., Schwedt, T. J., Munjal, S., Singh, P., & Lipton, R. B. (2020). Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *The*

- journal of headache and pain*, 21(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>
- [5] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [6] Vernon, H., & Mior, S. (1991). The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 14(7), 409-415.
- [7] Delgado, D. A., Lambert, B. S., Boutris, N., McCulloch, P. C., Robbins, A. B., Moreno, M. R., & Harris, J. D. (2018). Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*, 2(3), e088. <https://doi.org/10.5435/JAOSGlobal-D-17-00088>
- [8] Loder, E., & Burch, R. (2012). Measuring pain intensity in headache trials: which scale to use?. *Cephalalgia*, 32(3), 179-182. <https://doi.org/10.1177/0333102411434812>
- [9] Stewart, W. F., Lipton, R. B., Kolodner, K. B., Sawyer, J., Lee, C., & Liberman, J. N. (2000). Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*, 88(1), 41-52. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00305-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00305-5)
- [10] Yang, M., Rendas-Baum, R., Varon, S. F., & Kosinski, M. (2011). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*, 31(3), 357-367. <https://doi.org/10.1177/0333102410379890>
- [11] Cosco, T. D., Prina, M. A., Stubbs, B., & Wu, Y. (2017). Reliability and Validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in a Population-Based Cohort of Middle-Aged U.S. Adults. *Journal of Nursing Measurement*, 25(3), 476-485. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.25.3.476>
- [12] Heeren, A., Bernstein, E. E., & McNally, R. J. (2018). Deconstructing trait anxiety: a network perspective. *Anxiety, stress, and coping*, 31(3), 262-276. <https://doi.org/10.1080/10615806.2018.1439263>
- [13] Ferroni, P., Barbanti, P., Spila, A., Fratangeli, F., Aurilia, C., Fofi, L., Egeo, G., & Guadagni, F. (2019). Circulating Biomarkers in Migraine: New Opportunities for Precision Medicine. *Current medicinal chemistry*, 26(34), 6191-6206. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180622122938>
- [14] Yan, B. M., Gibson Depoy, E. M., Ahmad, A., & Nahas, S. J. (2021). Biomarkers in Migraine. *Neurology India*, 69(Supplement), S17-S24. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315988>
- [15] Do, T. P., Guo, S., & Ashina, M. (2019). Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope?. *The journal of headache and pain*, 20(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>
- [16] Charles, A., & Pozo-Rosich, P. (2019). Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*, 394(10210), 1765-1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)

Асоціація морфологічних проявів запальних захворювань кишечника з біохімічними маркерами запалення

М. В. Стойкевич^{id B,E,F}, Ю. А. Гайдар^{id C,E}, Д. Ф. Милостива^{id *A-D},
І. А. Кленіна^{id A-C}, О. М. Татарчук^{id B,C}, В. А. Карачинова^{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

Мета роботи – визначити морфологічні, морфометричні зміни будови слизової оболонки товстого кишечника та їх взаємозв'язок із вмістом коротколанцюгових летких жирних кислот і фекального кальпротектину в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника.

Матеріали та методи. Обстежили 68 пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника: 30 жінок і 38 чоловіків віком 20–66 років. 3-поміж них у 55 хворих діагностували неспецифічний виразковий коліт (НВК), у 13 – хворобу Крона. Під час гістологічного дослідження оцінювали зміни слизової оболонки товстого кишечника. Коротколанцюгові леткі жирні кислоти в калі визначали за допомогою газової хроматографії. Вміст кальпротектину в зразках калу оцінювали за допомогою імуноферментного аналізу.

Результати. Виявили значущі кореляційні зв'язки між порушенням епітелію та змінами архітектури крипт, щільністю інфільтрації та гістологічною активністю. Вищий ступінь запалення в пацієнтів із тяжким перебігом поєднується з нижчим рівнем тканинного неспецифічного захисту, що визначається кількістю келихоподібних клітин, еозинофілних та нейтрофілних лейкоцитів. Встановлено зниження концентрації масляної кислоти в калі хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона порівняно з контролем, але більш значуще зниження виявили в пацієнтів із тяжким ступенем перебігу НВК.

Результати показали асоціацію між запальними захворюваннями кишечника та вмістом коротколанцюгових летких жирних кислот, фекального кальпротектину в копрофільтраті. Це підтверджено кореляційними зв'язками між зниженим вмістом коротколанцюгових летких жирних кислот та еозинофільною інфільтрацією ($r = -0,412$; $p < 0,05$); рівнем фекального кальпротектину та тяжкістю захворювання ($r = 0,589$; $p = 0,001$), атрофією ($r = 0,458$; $p < 0,05$), щільністю інфільтрації ($r = 0,434$; $p < 0,05$).

Висновки. Для всіх хворих на запальні захворювання кишечника характерна специфічна гістологічна картина, що відбивала різні ступені запалення. Морфометричні показники точніше показують суттєві атрофічні зміни слизової оболонки товстого кишечника. Результати підтвердили асоціацію між запальними захворюваннями кишечника та вмістом коротколанцюгових летких жирних кислот і кальпротектину в копрофільтраті.

Ключові слова:

гістологічне дослідження, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, кальпротектин, коротколанцюгові леткі жирні кислоти.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 665-673

*E-mail:
mylostivad@i.ua

Association between morphological manifestations of inflammatory bowel disease and biochemical markers of inflammation

M. V. Stoikevych, Yu. A. Haidar, D. F. Mylostyva, I. A. Klenina,
O. M. Tatarchuk, V. A. Karachynova

Aim. To determine morphological and morphometric changes in the structure of the mucous membrane of the large intestine and their relationship with the content of short-chain volatile fatty acids and fecal calprotectin in patients with inflammatory bowel disease.

Materials and methods. We examined 68 patients with inflammatory bowel disease, including 30 women and 38 men aged 20–66 years, 55 patients were with ulcerative colitis and 13 patients – with Crohn's disease. Histological examination focused on changes in the mucous membrane of the large intestine. Determination of short-chain volatile fatty acids in feces was performed using gas chromatography. Calprotectin content was measured in fecal samples by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Significant correlations were found between epithelial disruption and changes in crypt architecture, infiltration density, and histological activity. The higher degree of inflammation in patients with severe course was combined with a lower level of tissue nonspecific protection, which was detected by the number of goblet cells, eosinophilic and neutrophilic leukocytes. There was a decrease in the fecal concentration of butyric acid in patients with nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease compared with controls, but a more significant decrease was observed in patients with severe nonspecific ulcerative colitis.

The data have confirmed the association between inflammatory bowel disease and the content of short-chain volatile fatty acids, fecal calprotectin in coprofiltrate, which was evidenced by the presence of correlations between low content of short-chain volatile fatty acids and eosinophilic infiltration ($r = -0.412$; fecal calprotectin levels and disease severity ($r = 0.589$; $P = 0.001$), atrophy ($r = 0.458$; $P < 0.05$), infiltration density ($r = 0.434$; $P < 0.05$).

Conclusions. All patients with inflammatory bowel disease are characterized by a specific histological picture, which reflected the different degrees of inflammation. Morphometric parameters more accurately show significant atrophic changes in the mucous membrane of the large intestine. The data have confirmed the association between inflammatory bowel disease and the content of short-chain volatile fatty acids and calprotectin in coprofiltrate.

Key words:

histology, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, calprotectin, short-chain volatile fatty acids.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 665-673

Неспецифічний виразковий коліт (НБК) та хвороба Крона (ХК) – запальні захворювання кишечника (ЗК). Зокрема, НБК характеризується неспецифічним поверхневим запаленням слизової оболонки (СО) тільки товстого кишечника (ТК), а ХК – трансмуральним запаленням будь-якого відділу травного тракту [1].

НБК частіше діагностують у чоловіків, перший пік захворюваності припадає на вік 20–40 років, другий пік – на вік після 55 років. Загальна захворюваність на НБК у світі становить 27–117 випадків на 100 тис. населення, а частота вперше встановленого НБК – 8–10 випадків на 100 тис. населення на рік. ХК – захворювання, що вражає здебільшого молоде населення (20–30 років), частіше його діагностують у жінок [2,18]. У 30–50 % випадків ЗК може маніфестувати в дитячому віці [4].

Зазвичай ЗК оцінюють із позицій генетичної схильності та вважають багатофакторним захворюванням [3,14]. Етіологія НБК і ХК залишається невідомою. Більшість дослідників вважають, що в основі патогенезу – вплив власної кишкової мікрофлори за умов зміни імунологічної толерантності до неї [8]. У багатьох роботах підкреслено роль певної мікробіоти, наприклад сегментоядерних нитчастих бактерій, у визначенні співвідношення Т-хелперних клітин у кишечнику [6,10]. Сучасні уявлення про патогенез ЗК пов'язані з утратою толерантності до власної мікрофлори кишечника, що призводить до ініціації антимікробної запальної відповіді імунними клітинами кишечника [7,9].

Отже, можна стверджувати, що хронічне запалення при ЗК може бути результатом порушення імунологічної толерантності до власної кишкової мікробіоти в осіб, які мають генетичну схильність [11,12].

Зміни кількісного складу мікрофлори кишечника залежать від локалізації запалення, активності патологічного процесу та ступеня тяжкості захворювання [16]. Це пов'язано з тим, що в різних відділах товстого кишечника домінують різні популяції мікроорганізмів, а синтез, утилізація й абсорбція коротколанцюгових легких жирних кислот (КЛЖК) у різних відділах кишечника також відбуваються за різними механізмами [5,12,19].

КЛЖК – слабкі органічні кислоти з різною кількістю молекул вуглецю (від 2 до 5), включаючи ацетат (C_2), пропіонат (C_3), бутират (C_4) і валерат (C_5), що утворюються шляхом кишкової бактеріальної ферментації передусім неперетравлених харчових вуглеводів (особливо стійкі – крохмалі та харчові волокна). Коефіцієнт концентрації в просвіті ТК трьох основних КЛЖК становить приблизно 3:1:1 – 60 % ацетату, 25 % пропіонату і 15 % бутирату. Останній є переважним джерелом енергії для епітеліальних клітин ТК, лише невелика частка бутирату потрапляє до воротної вени або системного кровообігу [15,20]. Жирні кислоти з коротким ланцюгом забезпечують важливе джерело енергії для колоноцитів через внутрішньоклітинний шлях β -окиснення. Кінцеві реакції окиснення передбачають утворення кетонів тіл і CO_2 . Понад 70 % споживання кисню колоноцитами пов'язане з окисненням бутирату, і це є метаболічними відмінностями між СО товстого та тонкого кишечника.

Здійснили чимало досліджень, у яких довели вплив масляної кислоти на концентрацію медіаторів запалення та її лікувальні властивості. В дослідженні на мишах встановили, що рівні мРНК прозапальних цитокінів (IL-6,

TNF- α та IFN- γ) помітно знижувались при лікуванні бутиратом. Вивільнення кальпротектинів (S100A8 і S100A9) та LCN2 як маркерів рецидиву ЗК також істотно зменшувалось під впливом масляної кислоти [21].

Показано також, що активне запалення впливає на використання масляної кислоти. Експресія переносників бутирату SLC16A1 і ABCG2 разом із ферментом ACADS значно знижена в біоптатах ТК при ЗК [22]. Коротколанцюгові жирні кислоти можуть також регулювати експресію запальних цитокінів і хемокінів епітеліальними клітинами ТК у різних імунних процесах, відіграючи роль у гомеостазі кишечника та сприяючи цілісності кишкового бар'єра [13,17].

Багато наукових робіт присвячені ролі бутирату в підтримуванні цілісності кишкового епітелію шляхом регуляції експресії білків щільного з'єднання, а також синтезу кишкового слизу. Як інгібітор гістонової деацетилази бутират може змінювати експресію генів або запускати апоптичні процеси [23,26].

Останнім часом фекальний кальпротектин (ФК) набув важливого значення як діагностичний фактор ЗК [19]. Виявили помірну, але статистично значущу кореляцію між рівнями кальпротектину в сироватці крові та рівнями С-реактивного білка в пацієнтів із НБК. Визначили також, що у хворих на НБК рівень кальпротектину в калі суттєво підвищується, має щільний кореляційний зв'язок з ендоскопічною, клінічною активністю та лабораторними показниками [24,27,28].

Отже, мікробіологічне дослідження біоптатів стінки кишечника у хворих на ЗК, що доповнює гістологічний діагноз, дає змогу деталізувати причину виникнення патології, допоможе під час вибору методу лікування та моніторингу успішності призначеної терапії.

Мета роботи

Визначити морфологічні, морфометричні зміни будови слизової оболонки товстого кишечника та їх взаємозв'язок із вмістом коротколанцюгових легких жирних кислот і фекального кальпротектину в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 68 пацієнтів із ЗК: 30 жінок і 38 чоловіків віком 20–66 років. Хворі перебували на лікуванні в стаціонарі ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Діагноз встановили, ґрунтуючись на результатах ендоскопічних досліджень ТК, що виконували всім пацієнтам за відомими методиками, застосували відеоколоноскоп Pentax EC-380LKp (Японія) [29,30].

Пацієнтів поділили на групи залежно від нозології: 55 хворих на НБК та 13 пацієнтів із ХК. Залежно від тяжкості перебігу захворювання (визначили за Mayo Scoring System – індекс Мейо) розрізняли підгрупи хворих на НБК: 11 осіб – легкий перебіг; 39 – середній ступінь; 5 пацієнтів – тяжкий НБК. За індексом Беста (CDAI) 7 пацієнтів із групи ХК мали середній ступінь, 6 осіб – тяжкий перебіг патології.

Мета ендоскопічного обстеження ТК (крім встановлення діагнозу) – детальне оцінювання СО ТК, одержання біопсійного матеріалу для морфологічного

й морфометричного досліджень. За допомогою гістологічних методів вивчали загальну гістоструктуру СО ТК, визначали характер, глибину і тяжкість патологічних змін. Для з'ясування гістоструктурних змін колонобіоптатів визначали наявність муцинового шару, цілісність епітелію, стан архітектоники крипт, наявність ерозій, крипт-абсцесів, щільність і склад клітинного інфільтрату.

Морфологічні та морфометричні дослідження здійснили в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Для виготовлення парафінових гістологічних препаратів матеріал фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах висхідної концентрації, заливали в парафін. Для вивчення загальної гістологічної структури СО зрізи колонобіоптатів завтовшки 5–7 мкм, що нарізали за допомогою ротаційного мікротома РМ60-ЕКА, забарвлювали за стандартною методикою гематоксилін-еозином.

Для морфометричного дослідження зрізи фотографували за допомогою світлового мікроскопа XSZ-21 (Micro Med, Україна), вимірювали за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, США). Морфометричні дослідження гістологічних препаратів передбачали вимірювання глибини крипт (мкм), висоти поверхневого епітелію (мкм), висоти епітелію крипт (мкм), визначення кількості келихоподібних клітин епітелію крипт на 100 клітин, щільність клітинного інфільтрату та кількість еозинофільних, нейтрофільних лейкоцитів (на 1 мм² стромы).

КЛЖК і ФК досліджували в науково-дослідному секторі ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Концентрацію КЛЖК у калі визначали за допомогою апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень, використовуючи газовий хроматограф «Хроматек-Кристалл 5000» (рф).

Вміст ФК визначали шляхом імуноферментного аналізу тест-системами фірми Immundiagnostik (Німеччина) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 450 нм і 630 нм. Нормальною вважали концентрацію менше ніж 50 мкг/г калу.

Дослідження виконали, 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.).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR90E415822FA). Статистичний аналіз отриманих даних передбачав розрахунок медіани (Me), нижнього та верхнього квартилів (Q25; Q75). Використали описативну статистику: M – середнє значення показника, m – помилка визначення середнього. Середні значення змінних порівнювали за допомогою параметричного методу (t-критерій Стьюдента), якщо розподіл ознак, що виражені в інтервальної шкалі, відповідав закону нормального розподілу. Для перевірки нормальності вибірок кількісних даних застосували W-критерій Шапіро-Вілкі. Кількісні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Вітні. Статистичну значущість визначали на рівні не нижче

Таблиця 1. Частота виявлення морфологічних змін СО ТК у хворих на НВК і ХК залежно від ступеня тяжкості захворювання, n (%)

Морфологічна ознака	НВК, легкий ступінь, n = 11,	НВК, середній ступінь, n = 39	НВК, важкий ступінь, n = 5	ХК, n = 13
Стан епітелію:				
– без змін	7 (63,6 %)	26 (66,7 %)	1 (20,0 %)	7 (53,8 %)
– порушення цілісності	4 (36,4 %)	8 (20,5 %)	2 (40,0 %)	3 (23,1 %)
– ерозії	0 (0 %)	5 (12,8 %)	2 (40,0 %)	2 (15,4 %)
– виразки	–	–	–	1 (7,7 %)
Порушення архітектоники крипт:				
– порушена	4 (36,4 %)	7 (17,9 %)	2 (40,0 %)	2 (15,4 %)
– збережена	7 (63,6 %)	32 (82,1 %)	3 (60,0 %)	11 (84,6 %)
Атрофія:				
– виявили	10 (90,9 %)	9 (23,1 %)	2 (40,0 %)	4 (30,8 %)
– не виявили	1 (9,1 %)	30 (76,9 %)	3 (60,0 %)	9 (69,2 %)
Крипт-абсцеси:				
– поодинокі	3 (27,3 %)	15 (38,5 %)	2 (40,0 %)	3 (23,1 %)
– множинні	3 (27,3 %)	4 (10,3 %)	2 (40,0 %)	1 (7,7 %)
– відсутні	5 (45,4 %)	20 (51,2 %)	1 (20,0 %)	9 (69,2 %)

ніж 95,0 % (p < 0,05). Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати

Колоноскопія та наступне гістологічне оцінювання біопсій – «золотий стандарт» діагностики та лікування при ЗК.

Гістологічно ХК характеризувалась змінами архітектоники крипт у 15,4 % (2 хворих) випадків (табл. 1). Атрофічні зміни виявили у 4 (30,8 %) пацієнтів, фіброз – у 3 (23,1 %) випадках. Поодинокі крипт-абсцеси визначили у 3 (23,1 %) хворих, множинні – лише в 1 (7,7 %). Типова морфологічна ознака ХК – вузькі, глибокі виразки та ерозії, що виявили у 7,7 % (1 хворий) та 15,4 % (2 пацієнти) відповідно.

Зазначимо, що за результатами гістологічного й морфометричного досліджень не встановили різницю між пацієнтами з ХК середнього ступеня тяжкості й тяжким перебігом, тому надалі цих хворих не стратифікували в відповідні групи.

При легкій формі НВК у 7 (63,6 %) пацієнтів конфігурація крипт не змінена, в 4 (36,4 %) випадках виявили збільшення кількості келихоподібних клітин, розгалуження крипт, одиничні келихоподібні клітини в поверхневому епітелії (або їх взагалі не було), набряк власної пластинки. Множинні крипт-абсцеси визначили в 5 (45,4 %) випадках.

У всіх пацієнтів із легкою формою НВК поряд із дуже помірно запальною інфільтрацією спостерігали вкорочення глибини крипт – атрофічні зміни, що прогресували зі збільшенням тяжкості НВК. Так, поширеність атрофії при тяжкій формі в 1,7 раза більша, ніж при середній, становила 40,0 % (2 пацієнти) (табл. 1).

При НВК середнього ступеня тяжкості лише в 17,9 % (7 пацієнтів із 39) випадків виявили деформацію крипт. Поодинокі крипт-абсцеси визначили у 38,5 % (15 хворих), множинні – у 10,3 % (4 пацієнти) випадків. Морфологічне дослідження показало високу частоту ерозій при збільшенні щільності інфільтрату (p < 0,05)

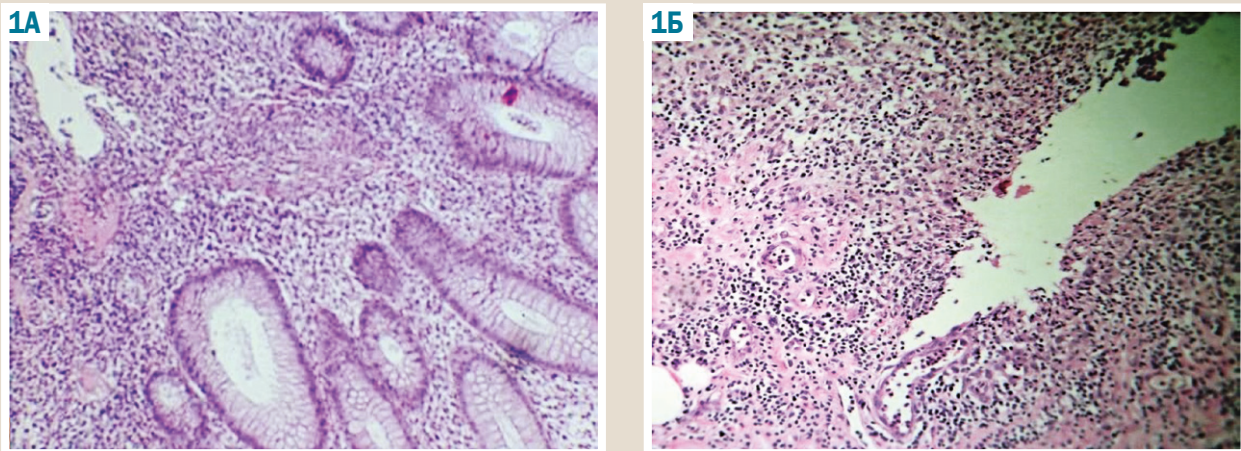


Рис. 1. А: множинні крипт-абцеси СО ТК при НВК; забарвлення гематоксилін-еозин, $\times 200$. Б: морфологічні зміни СО ТК при ХК; щілиноподібні виразки СО та підслизової основи з виникненням на дні виразок грануляційної тканини, виражена поліморфноклітинна інфільтрація; забарвлення гематоксилін-еозин, $\times 200$.

Таблиця 2. Морфометричні показники СО ТК у пацієнтів із НВК різних ступенів тяжкості, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Ступені тяжкості НВК		
	Легкий, n = 11	Середній, n = 39	Тяжкий, n = 5
Глибина крипт, мкм	447,50 \pm 21,11	452,60 \pm 8,12	426,10 \pm 22,37
Висота епітелію крипт, мкм	38,30 \pm 1,49	42,30 \pm 0,33 ¹	36,00 \pm 2,17 ²
Висота поверхневого епітелію, мкм	44,60 \pm 2,35	45,70 \pm 2,32	51,50 \pm 2,81 ³
Кількість келихоподібних клітин епітелію крипт, на 100 клітин	20,50 \pm 2,05	26,60 \pm 1,43 ¹	10,50 \pm 1,04 ³
Щільність клітинного інфільтрату, на 1 мм ² строми	12226,8 \pm 509,3	12189,2 \pm 431,6	12325, \pm 749,3
Кількість еозинофілів, на 1 мм ² строми	432,10 \pm 2,27	441,00 \pm 4,40	472,30 \pm 12,95
Кількість нейтрофілів, на 1 мм ² строми	176,00 \pm 8,22	149,60 \pm 3,81	166,30 \pm 11,75

¹: статистична значущість порівняно з показниками при легкому та середньому ступенях тяжкості НВК – $p < 0,05$; ²: статистична значущість порівняно з даними при середньому й тяжкому ступенях НВК – $p < 0,05$; ³: статистична значущість порівняно з показниками при НВК легкого і тяжкого перебігу – $p < 0,05$.

та атрофії ($p < 0,01$) в групі хворих, у котрих у слизовій оболонці визначили високий рівень щільності інфільтрату. Наявність крипт-абсцесів – одна з ознак активності НВК (рис. 1). Виникнення крипт-абсцесів свідчить про можливий початок формування ерозій, і його можна вважати запаленням помірної активності, а виникнення ерозій визначають як виражене запалення.

Пацієнти із НВК середнього ступеня тяжкості за морфометричними показниками мали найбільші значення глибини крипт, висоти їхнього епітелію та кількості келихоподібних клітин (табл. 2).

Збільшення висоти поверхневого епітелію в пацієнтів із НВК середнього й тяжкого перебігу свідчить про потовщення епітеліального шару як регенеративну відповідь на пошкодження СО кишечника.

У частини пацієнтів атрофія крипт супроводжувалась зменшенням кількості келихоподібних клітин в епітелії крипт. Кількість клітин цього виду низька, і це є показником низької продукції муцинового секрету залоз.

Виражена клітинна інфільтрація свідчить про хронічне запалення, активізацію імунної відповіді у власній пластинці внаслідок антиоксидантної та мікрофагоцитуючої дії еозинофілів.

Наголосимо, що клітинна щільність власної пластинки СО в основі крипт при важкому перебігу вища за таку під покривним епітелієм. Це пов'язано з виходом формених елементів крові в периваскулярний простір.

Вивчили кількісну зміну концентрації фекальних КЛЖК: ацетату, пропіонату, бутирату – в пацієнтів із НВК і ХК порівняно з контрольними зразками. Виявили вірогідне зниження концентрацій оцтової та масляної кислот у пацієнтів із НВК у 7,6 раза, а в хворих на ХК – у 5,8 раза ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Це свідчить про втрату бактерій, що продукують ці кислоти (рис. 2). Визначили збільшення концентрації пропіонової кислоти в пацієнтів із НВК, і з ХК (в 1,7 і 2,8 раза відповідно).

Зі зменшенням ступеня тяжкості перебігу НВК спостерігали вірогідне зниження вмісту оцтової кислоти (C_2) в копрофільтраті: при легкому перебігу – в 7,6 раза ($p < 0,001$), середньому – в 7,1 ($p < 0,001$) раза, тяжкому – 8,3 раза ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Показано, що колоноцити в пацієнтів із НВК мають істотно знижену здатність окислювати бутират. Припускають, що запалення та ступінь тяжкості НВК можуть бути пов'язані зі станом дефіциту енергії, й отримані в нашому дослідженні результати збігаються з відомостями наукової літератури [30].

Вірогідне збільшення вмісту пропіонової (C_3) кислоти в середньому в 1,8 раза ($p < 0,01$) характерне для НВК усіх ступенів тяжкості. Виявили значуще зниження вмісту масляної кислоти (C_4) при тяжкому ступені перебігу – 2,8 раза ($p < 0,01$) порівняно з контролем (рис. 3).

При ХК спостерігали вірогідне зниження вмісту оцтової кислоти в копрофільтраті при середньому й тяжкому ступенях – в 4,3 ($p < 0,001$) і 15,4 раза ($p < 0,001$) відповідно порівняно з контролем (рис. 4).

Отже, у пацієнтів із ЗЗК, а також залежно від нозології та ступеня тяжкості захворювання процес утворення, всмоктування й утилізації КЛЖК порушувався, тому вміст і, особливо, співвідношення окремих КЛЖК у копрофільтраті змінювалися. Різнострамовані відхилення від фізіологічної норми рівнів і спектрів цих метаболітів можуть бути біохімічними маркерами структурних і функціональних порушень кишкового мікробіоценозу.

Враховуючи наведені факти, детальне вивчення КЛЖК (і загального вмісту, й окремих кислот) може бути перспективним у продовженні дослідження виникнення й прогресування ЗЗК.

Аналіз вмісту ФК як маркера запалення кишечника показав: для хворих на НВК характерний його вищий рівень (рис. 5).

Рівень ФК визначили у 40 пацієнтів. Так, у хворих на НВК цей показник становив 43,8–1234,4 мкг/г, у пацієнтів із ХК – від 25,0 мкг/г до 681 мкг/г. У 15,6 % (5 із 32) хворих на НВК та у 37,5 % (3 із 8) пацієнтів із ХК спостерігали помірне підвищення рівня (від 50 мкг/г до 120 мкг/г); у 81,2 % (26 із 32) хворих на НВК та у 50,0 % (4 із 8) пацієнтів із ХК вміст кальпротектину значущо підвищений. Рівень ФК вірогідно перевищував норму в 11,6 раза ($p < 0,05$) у хворих на НВК, в 5,7 раза ($p < 0,05$) – в пацієнтів із ХК. Концентрація ФК при НВК вдвічі перевищувала таку при ХК ($p < 0,05$) (рис. 6).

Надалі аналіз результатів здійснили залежно від тяжкості перебігу НВК (рис. 7). Вміст кальпротектину вірогідно збільшений у хворих із легким перебігом НВК – у 2,0 раза, $p < 0,05$, у пацієнтів із НВК середнього ступеня – в 15,4 раза, $p < 0,05$, в осіб з тяжким перебігом – у 28,1 раза, $p < 0,05$ порівняно зі значеннями в групі контролю.

Зазначимо, що у хворих на НВК тяжкого ступеня вміст ФК в 14,1 ($p < 0,05$) і 1,8 раза ($p < 0,05$) вищий, ніж у пацієнтів із легким і середнім ступенями відповідно. Рівень ФК вірогідно вищий у 8,0 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХК середнього ступеня, в 9,4 раза ($p < 0,05$) – тяжкого ступеня (рис. 8). Встановили, що рівень ФК підвищувався зі збільшенням ступеня тяжкості НВК і ХК; це підтверджено кореляційним зв'язком між рівнем ФК і ступенем тяжкості захворювання ($r = 0,589$; $p = 0,001$).

Найсильніші позитивні кореляційні зв'язки виявили між морфологічними показниками, що підтверджено морфометричними вимірюваннями біоптатів (табл. 3).

Базальний плазмозитоз, де значну частину становлять еозинофіли, можна вважати показником ранньої діагностики ЗЗК. Відомо також, що білок TGF- β 1, який вивільняється з гранул еозинофілів, спричиняє фібротичні зміни. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між кількістю еозинофілів і наявністю ерозій, крипт-абсцесів ($p < 0,05$).

Зіставлення морфометричних показників СО ТК у пацієнтів із ЗЗК виявило значущі кореляційні зв'язки між порушенням епітелію та порушенням архітектури крипт ($p < 0,01$), щільністю інфільтрації ($p < 0,05$) та гістологічною активністю ($p < 0,05$). Така кореляція пояснюється тим, що клітини запального інфільтрату, крім розташування у власній пластинці, можуть бути й міжепітеліально, всередині шару епітелію, а в разі порушення цілісності клітин епітелію відбувається вихід запального інфільтрату. Скупчення клітин запального

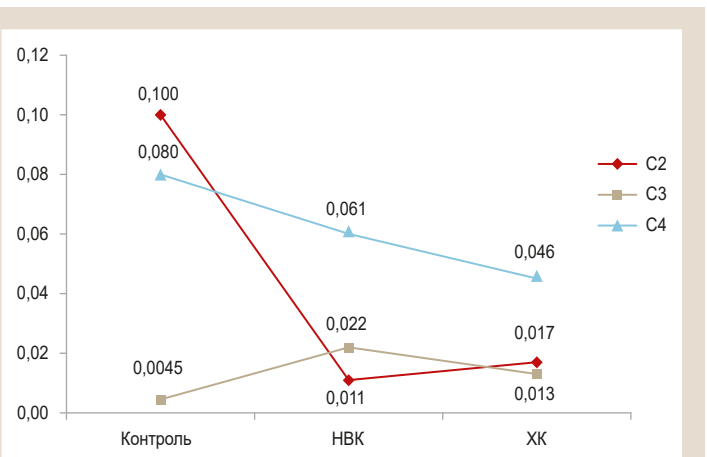


Рис. 2. Вміст коротколанцюгових жирних кислот (мкг/мкл) у зразках калу пацієнтів із ЗЗК порівняно з контрольними зразками (мкг/мкл).

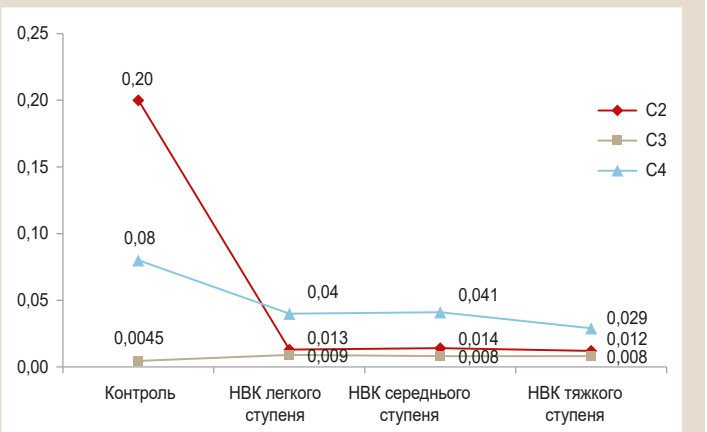


Рис. 3. Вміст коротколанцюгових жирних кислот у калі пацієнтів із НВК залежно від ступеня тяжкості перебігу (мкг/мкл).

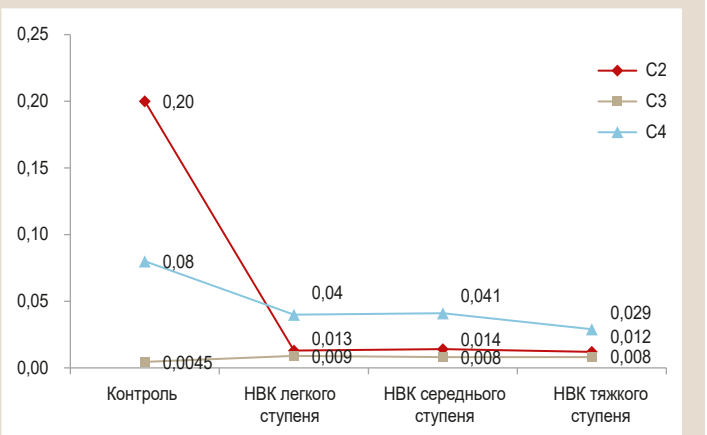


Рис. 4. Вміст коротколанцюгових жирних кислот у копрофільтраті пацієнтів із хворобою Крона залежно від ступеня тяжкості (мкг/мкл).

інфільтрату міжепітеліально в стінках крипт із наступним потраплянням у просвіт крипт внаслідок порушення цілісності епітеліального шару є причиною їх накопичення в просвіті та утворення крипт-абсцесів.

Виявили значущі кореляційні взаємозв'язки між морфологічними показниками й органічними кислотами у калі (КЛЖК) в пацієнтів із ЗЗК.

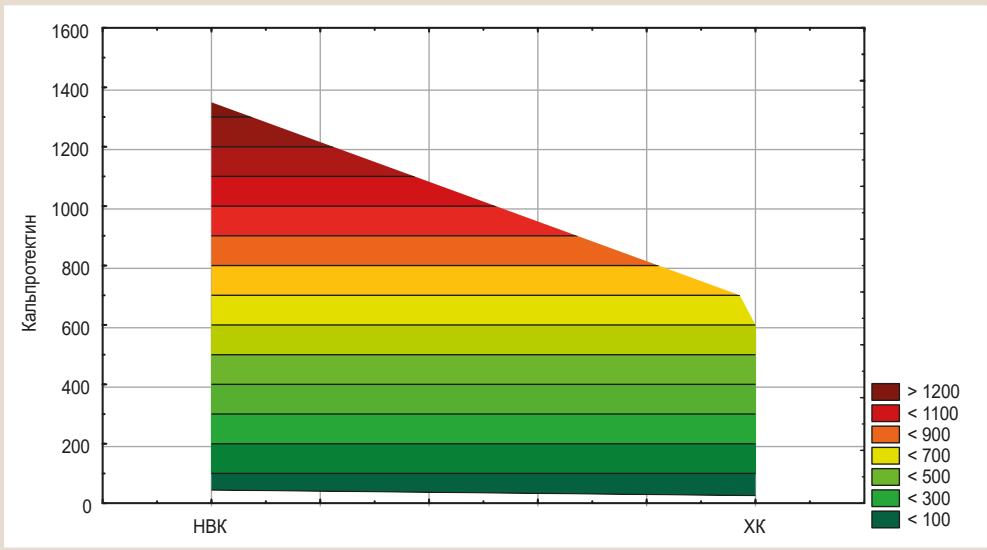


Рис. 5. Рівень ФК (мкг/г) у хворих на ЗЗК.

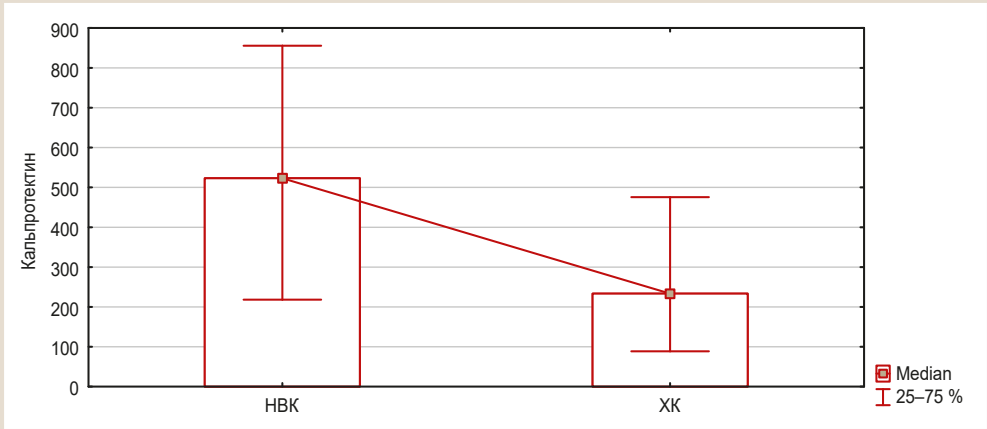


Рис. 6. Кількісний вміст ФК (мкг/г) у хворих на НВК і ХК.

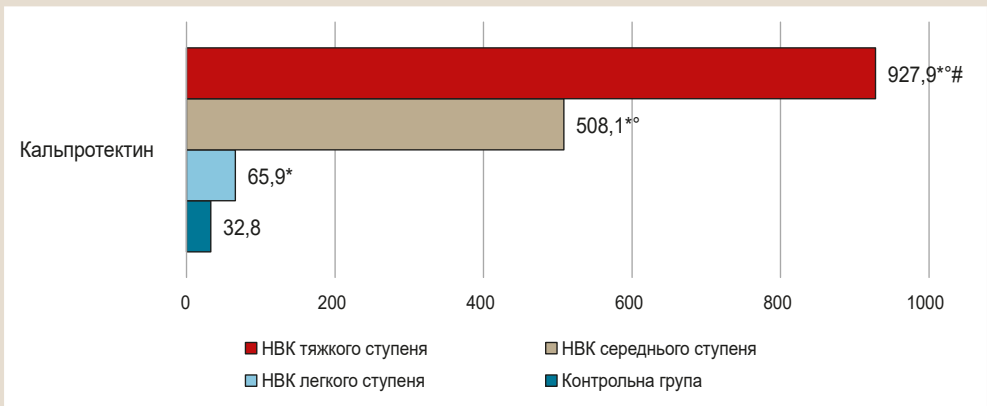


Рис. 7. Вміст ФК (мкг/г) залежно від тяжкості перебігу НВК (n = 55).

*: статистична значущість порівняно з показниками контролю – $p < 0,05$;
 °: статистична значущість порівняно з групою НВК легкого ступеня – $p < 0,05$;
 #: статистична значущість порівняно з групою НВК середнього ступеня – $p < 0,05$.

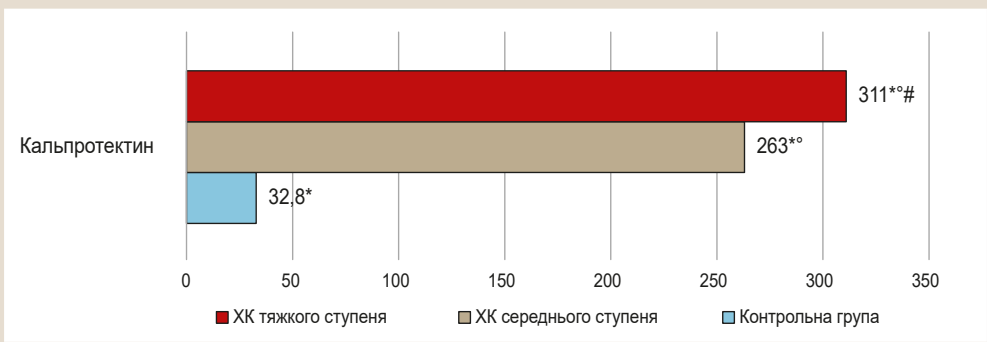


Рис. 8. Вміст ФК (мкг/г) залежно від тяжкості перебігу ХК (n = 13).

*: статистична значущість порівняно з показниками контролю – $p < 0,05$.

Таблиця 3. Кореляційні взаємозв'язки між морфологічними змінами СО ТК та біохімічними показниками КЛЖК і ФК у калі пацієнтів із ЗЗК

Пари кореляційних параметрів		Коефіцієнт кореляції, r	Вірогідність різниці
Атрофія	ФК	0,458	p < 0,05
Щільність інфільтрації	ФК	0,434	p < 0,05
Пропіонова кислота C ₃	Еозинофіли	-0,360	p < 0,05
Масляна кислота C ₄	Еозинофіли	-0,412	p < 0,05
C ₂ -C ₄	Еозинофіли	-0,371	p < 0,05
Порушення епітелію	Порушення архітекτονіки крипт	0,706	p < 0,01
Щільність інфільтрації	Порушення епітелію	0,501	p < 0,01
Гістологічна активність	Порушення епітелію	0,497	p < 0,01
Ерозії епітелію	Виразки епітелію	0,422	p < 0,01

Обговорення

Якісний підхід до вивчення патологічних процесів нині вважають недостатнім. Для точного й об'єктивного оцінювання змін в органах і тканинах необхідне широке використання кількісних, як-от морфометричних, методів дослідження та статистичний аналіз результатів. Це не тільки збільшує точність визначення характеру й опису досліджуваних явищ, але й об'єктивізує морфологічну діагностику. У нашому дослідженні вивчали особливості морфологічного стану, морфометричні показники СО ТК і зв'язок із рівнями органічних кислот у фекаліях, маркер запалення (ФК). Морфологічні й морфометричні дані – достовірні критерії активності патологічного процесу при ЗЗК. У клініко-морфологічному аспекті для об'єктивного оцінювання стану СО ТК найбільш інформативними є морфометричні параметри, що характеризують перебіг запального процесу, морфофункціональний стан при різних ступенях перебігу НВК. Підтверджено необхідність застосовувати метод морфометрії для доповнення морфологічної картини слизової оболонки кишечника у пацієнтів із НВК і ХК.

Ми показали, що вищий ступінь запалення в пацієнтів із тяжким НВК поєднувався з нижчим рівнем тканинного неспецифічного захисту; це визначається кількістю келихоподібних клітин (p < 0,01). Крім того, товщина СО та глибина кишкових залоз не досягали значень норми. У поверхневому епітелії істотно збільшувалась кількість еозинофілів і нейтрофілів гранулоцитів. Попередні дослідження підтверджують, що переважання в запальному інфільтраті нейтрофілів та еозинофілів вказує на активність патологічного процесу у власній пластинці ТК. У стромі суттєво збільшувалась щільність клітинного інфільтрату, і це свідчить про вираженість у ній запального процесу [25].

Здійснили комплексне оцінювання змін концентрації КЛЖК і ФК у калі пацієнтів із НВК і ХК різних ступенів тяжкості, а також зразків контрольної групи. Встановили, що рівні масляної кислоти майже не відрізнялися в пацієнтів із НВК і ХК. Так, її концентрація залишилася зниженою в обох групах щодо контролю, проте суттєвіше зниження виявили в пацієнтів із тяжким перебігом НВК. Це явище можна пояснити тим, що дефіцит окремої корисної мікробіоти, як-от *Faecalibacterium prausnitzii*, у хворих на НВК, особливо з тяжким перебігом хвороби, сприяє зниженню рівня бутирату, розвитку та підтримуванию відновлення при НВК. Масляна кислота має протизапальні, антиоксидантні та регенерувальні властивості, тому її знижений рівень може спричиняти загострення захворювання.

Не можна виключати і те, що дисбіоз, який зазвичай визначають при активному прогресуванні НВК, може перешкоджати перетворенню лактату в бутират. Це призводить до підвищення рівня молочної кислоти та зниження рівня масляної кислоти в калі.

Для оцінювання функціонального стану кишечника при ЗЗК необхідно визначити КЛЖК у калі. Ця методика ефективна, її можна використовувати для визначення рівня основних органічних кислот у калі, а разом із морфологічними дослідженнями вона дає детальнішу діагностичну картину. Це дослідження дає змогу розрізнити підгрупи пацієнтів із НВК із дефіцитом КЛЖК, зрозуміти можливий механізм їхньої дії, щоб надалі рекомендувати хворим терапію з додаванням препаратів, що містять КЛЖК [31].

У попередніх дослідженнях визначили, що зі збільшенням ендоскопічної активності в пацієнтів із ЗЗК, і з ХК підвищувався вміст ФК. Виявили також, що максимальні значення ФК були у хворих із тяжким перебігом, мінімальні – в пацієнтів із легким ступенем [19,24,27]. У нашому дослідженні виявили, що для хворих на НВК характерний вищий рівень ФК, ніж у пацієнтів із ХК, і його рівень підвищувався зі збільшенням ступеня тяжкості захворювання.

Висновки

1. Під час гістологічного дослідження колонобіоптатів морфометричні показники точніше характеризувати значущі атрофічні зміни СО ТК при ЗЗК внаслідок змін глибини крипт, висоти епітелію, кількості келихоподібних клітин, що підтверджує виникнення атрофічних змін. Кореляційні зв'язки між гістологічними та морфометричними показниками підтверджують ступінь тяжкості НВК.

2. У пацієнтів із ЗЗК визначали різноспрямовані зміни вмісту КЛЖК у копрофільтраті, пов'язані зі збільшенням вмісту пропіонової (C₃) (p < 0,01) та зниженням рівня оцтової (C₂) кислоти (p < 0,05) порівняно зі здоровим контролем. Результати дослідження показали асоціацію між ЗЗК і вмістом КЛЖК у копрофільтраті, що підтверджено кореляційними зв'язками між зниженим їхнім вмістом та еозинофільною інфільтрацією (r = -0,412; p < 0,05).

3. У групі пацієнтів із НВК тяжкого перебігу виявили вірогідне зниження вмісту оцтової (C₂) (p < 0,001) та масляної кислот (C₄) (p < 0,001) щодо контролю. При ХК тяжкого ступеня встановили вірогідне зниження вмісту оцтової кислоти (C₂) (p < 0,001) порівняно з контролем.

4. Для хворих на НВК характерний високий вміст фекального кальпротектину – вдвічі ($p < 0,05$) перевищував показник пацієнтів із ХК. Рівень ФК підвищувався зі збільшенням ступеня тяжкості НВК; це підтверджено кореляційними зв'язками між рівнем ФК і тяжкістю захворювання ($r = 0,589$; $p = 0,001$), ФК та атрофією ($r = 0,458$; $p < 0,05$), ФК і щільністю інфільтрації ($r = 0,434$; $p < 0,05$).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Відомості про авторів:

Стойкевич М. В., канд. мед. наук, зав. відділення захворювання кишечника, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-6111-7267](https://orcid.org/0000-0002-6111-7267)

Гайдар Ю. А., д-р мед. наук, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-8284-0908](https://orcid.org/0000-0001-8284-0908)

Милостива Д. Ф., канд. с.-г. наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0002-3609-776X](https://orcid.org/0000-0002-3609-776X)

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)

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)

Карачинова В. А., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0003-2402-8991](https://orcid.org/0000-0003-2402-8991)

Information about authors:

Stoikevych M. V., MD, PhD, Head of the Department of Intestinal Diseases, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Haidar Yu. A., MD, PhD, DSc, Head of the Pathomorphological Laboratory, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Mylostyva D. F., PhD, Senior Researcher the Pathomorphological Laboratory, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Klenina I. A., PhD, Head of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Tatarchuk O. M., PhD, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Karachynova V. A., PhD, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Sairenji T., Collins K. L., Evans D. V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary care*. 2017. Vol. 44, Iss. 4. P. 673-692. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>
- [2] Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies / B. Ahluwalia, L. Moraes, M. K. Magnusson, L. Öhman. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 53, Iss. 4. P. 379-389. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597>
- [3] Involvement of Proinflammatory Arachidonic Acid (ARA) Derivatives in Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) / J. Kikut et al. *Journal*

of clinical medicine. 2022. Vol. 11, Iss. 7. P. 1861. <https://doi.org/10.3390/jcm11071861>

- [4] Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S. C. Ng et al. *Lancet*. 2018. Vol. 390. P. 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- [5] Ursolic Acid Regulates Intestinal Microbiota and Inflammatory Cell Infiltration to Prevent Ulcerative Colitis / Q. Sheng et al. *Journal of immunology research*. 2021. Vol. 2021. P. 6679316. <https://doi.org/10.1155/2021/6679316>
- [6] Impact of Microbial Metabolites on Microbiota-Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease / D. Banfi et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 4. P. 1623. <https://doi.org/10.3390/ijms22041623>
- [7] Chelakkot C., Ghim J., Ryu S. H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & molecular medicine*. 2018. Vol. 50, Iss. 8. P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
- [8] Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside / X. Wang et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021. Vol. 11. P. 679396. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.679396>
- [9] Gasaly N., de Vos P., Hermoso M. A. Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 658354. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658354>
- [10] Host Genetics and Gut Microbiome: Perspectives for Multiple Sclerosis / A. Maglione et al. *Genes*. 2021. Vol. 12, Iss. 8. P. 1181. <https://doi.org/10.3390/genes12081181>
- [11] Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations / M. van de Wouw et al. *The Journal of physiology*. 2018. Vol. 596, Iss. 20. P. 4923-4944. <https://doi.org/10.1113/JP276431>
- [12] Lavelle A., Sokol H. (2020). Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2020. Vol. 17, Iss. 4. P. 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- [13] Agus A., Clément K., Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021. Vol. 70, Iss. 6. P. 1174-1182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>
- [14] Metabolome analysis for investigating host-gut microbiota interactions / M. X. Chen, S. Y. Wang, C. H. Kuo, I. L. Tsai. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2019. Vol. 118, Iss. 1. P. S10-S22. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.007>
- [15] Jones R. L. Gut microbiome as a potential biomarker of cancer risk in inflammatory bowel disease. *Contemporary oncology*. 2022. Vol. 26, Iss. 1. P. 40-43. <https://doi.org/10.5114/wo.2022.114537>
- [16] Fobofou S. A., Savidge T. Microbial metabolites: cause or consequence in gastrointestinal disease?. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2022. Vol. 322, Iss. 6. P. G535-G552. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00008.2022>
- [17] Gut-microbiota derived bioactive metabolites and their functions in host physiology / N. Debnath et al. *Biotechnology & genetic engineering reviews*. 2021. Vol. 37, Iss. 2. P. 105-153. <https://doi.org/10.1080/02648725.2021.1989847>
- [18] Seyedian S. S., Nokhostin F., Malamir M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*. 2019. Vol. 12, Iss. 2. P. 113-122. <https://doi.org/10.25122/jmi-2018-0075>
- [19] Khaki-Khatibi, F., Quej, D., Kashifard, M., Moein, S., Maniati, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Calprotectin in inflammatory bowel disease / F. Khaki-Khatibi et al. *Clinica chimica acta*. 2020. Vol. 510. P. 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>
- [20] Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis / S. Sivaprakasam, Y. D. Bhutia, S. Yang, V. Ganapathy. *Comprehensive Physiology*. 2017. Vol. 8, Iss. 1. P. 299-314. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170014>
- [21] Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease / G. Li et al. *Gut microbes*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 1968257. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1968257>
- [22] Intestinal Inflammation Modulates the Epithelial Response to Butyrate in Patients With Inflammatory Bowel Disease / E. Ferrer-Picón et al. *Inflammatory bowel diseases*. 2020. Vol. 26, Iss. 1. P. 43-55. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz119>
- [23] Siddiqui M. T., Cresci G. The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *Journal of inflammation research*. 2021. Vol. 14. P. 6025-6041. <https://doi.org/10.2147/JIR.S300989>
- [24] Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization / S. Fukunaga et al. *International journal of molecular medicine*. 2018. Vol. 41, Iss. 1. P. 107-118. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3244>

- [25] Gender- and age-related features of the morphological state of the mucous membrane of the colon in patients with chronic inflammatory bowel diseases / Y. Gaydar et al. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 1. P. 24-29. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199138>
- [26] The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication / B. Dalile, L. Van Oudenhove, B. Vervliet, K. Verbeke. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 16, Iss. 8. P. 461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- [27] Determination of the intestinal microbiome composition in patients with crohn's disease and ulcerative colitis of different age categories and sex / K. Zaichenko et al. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 3. P. 273-281. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.273>
- [28] Псарьова І. В. Зв'язок біомаркерів запалення в товстій кишці з індексом активності неспезифічного виразкового коліту. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 1. С. 38-43. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199140>
- [29] 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations / P. Gionchetti et al. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017. Vol. 11. P. 135-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiw169>
- [30] Clinical Parameters Correlate With Endoscopic Activity of Ulcerative Colitis: A Systematic Review / S. Restellini et al. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2019. Vol. 17, Iss. 7. P. 1265-1275. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.021>
- [31] Fecal Levels of Lactic, Succinic and Short-Chain Fatty Acids in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn Disease: A Pilot Study / O. Kaczmarczyk et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10. P. 4701. <https://doi.org/10.3390/jcm10204701>
- [1] Sairenji, T., Collins, K. L., & Evans, D. V. (2017). An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary care*, 44(4), 673-692. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>
- [2] Ahluwalia, B., Moraes, L., Magnusson, M. K., & Öhman, L. (2018). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 53(4), 379-389. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597>
- [3] Kikut, J., Mokrzycka, M., Drozd, A., Grzybowska-Chlebowczyk, U., Ziętek, M., & Szczuko, M. (2022). Involvement of Proinflammatory Arachidonic Acid (ARA) Derivatives in Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). *Journal of clinical medicine*, 11(7), 1861. <https://doi.org/10.3390/jcm11071861>
- [4] Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J., Chan, F., Sung, J., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 390(10114), 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- [5] Sheng, Q., Li, F., Chen, G., Li, J., Li, J., Wang, Y., Lu, Y., Li, Q., Li, M., & Chai, K. (2021). Ursolic Acid Regulates Intestinal Microbiota and Inflammatory Cell Infiltration to Prevent Ulcerative Colitis. *Journal of immunology research*, 2021, 6679316. <https://doi.org/10.1155/2021/6679316>
- [6] Banfi, D., Moro, E., Bosi, A., Bistoletti, M., Cerantola, S., Crema, F., Maggi, F., Giron, M. C., Giaroni, C., & Baj, A. (2021). Impact of Microbial Metabolites on Microbiota-Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1623. <https://doi.org/10.3390/ijms22041623>
- [7] Chelakkot, C., Ghim, J., & Ryu, S. H. (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & molecular medicine*, 50(8), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
- [8] Wang, X., Tang, Q., Hou, H., Zhang, W., Li, M., Chen, D., Gu, Y., Wang, B., Hou, J., Liu, Y., & Cao, H. (2021). Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 679396. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.679396>
- [9] Gasaly, N., de Vos, P., & Hermoso, M. A. (2021). Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Frontiers in immunology*, 12, 658354. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658354>
- [10] Maglione, A., Zuccalà, M., Tosi, M., Clerico, M., & Rolla, S. (2021). Host Genetics and Gut Microbiome: Perspectives for Multiple Sclerosis. *Genes*, 12(8), 1181. <https://doi.org/10.3390/genes12081181>
- [11] van de Wouw, M., Boehme, M., Lyte, J. M., Wiley, N., Strain, C., O'Sullivan, O., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *The Journal of physiology*, 596(20), 4923-4944. <https://doi.org/10.1113/JP276431>
- [12] Lavelle, A., & Sokol, H. (2020). Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 17(4), 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- [13] Agus, A., Clément, K., & Sokol, H. (2021). Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, 70(6), 1174-1182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>
- [14] Chen, M. X., Wang, S. Y., Kuo, C. H., & Tsai, I. L. (2019). Metabolome analysis for investigating host-gut microbiota interactions. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118 Suppl 1, S10-S22. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.007>
- [15] Jones R. L. (2022). Gut microbiome as a potential biomarker of cancer risk in inflammatory bowel disease. *Contemporary oncology*, 26(1), 40-43. <https://doi.org/10.5114/wo.2022.114537>
- [16] Fobofou, S. A., & Savidge, T. (2022). Microbial metabolites: cause or consequence in gastrointestinal disease?. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 322(6), G535-G552. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00008.2022>
- [17] Debnath, N., Kumar, R., Kumar, A., Mehta, P. K., & Yadav, A. K. (2021). Gut-microbiota derived bioactive metabolites and their functions in host physiology. *Biotechnology & genetic engineering reviews*, 37(2), 105-153. <https://doi.org/10.1080/02648725.2021.1989847>
- [18] Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malimir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*, 12(2), 113-122. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>
- [19] Khaki-Khatibi, F., Queje, D., Kashifard, M., Moein, S., Maniati, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 510, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>
- [20] Sivaprakasam, S., Bhutia, Y. D., Yang, S., & Ganapathy, V. (2017). Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis. *Comprehensive Physiology*, 8(1), 299-314. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170014>
- [21] Li, G., Lin, J., Zhang, C., Gao, H., Lu, H., Gao, X., Zhu, R., Li, Z., Li, M., & Liu, Z. (2021). Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut microbes*, 13(1), 1968257. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1968257>
- [22] Ferrer-Piçón, E., Dotti, I., Corraliza, A. M., Mayorgas, A., Esteller, M., Perales, J. C., Ricart, E., Masamunt, M. C., Carrasco, A., Tristán, E., Esteve, M., & Salas, A. (2020). Intestinal Inflammation Modulates the Epithelial Response to Butyrate in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 26(1), 43-55. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz119>
- [23] Siddiqui, M. T., & Cresci, G. (2021). The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *Journal of inflammation research*, 14, 6025-6041. <https://doi.org/10.2147/JIR.S300989>
- [24] Fukunaga, S., Kuwaki, K., Mitsuyama, K., Takedatsu, H., Yoshioka, S., Yamasaki, H., Yamauchi, R., Mori, A., Kakuma, T., Tsuruta, O., & Torimura, T. (2018). Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *International journal of molecular medicine*, 41(1), 107-118. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3244>
- [25] Gaydar, Y., Stoykevich, M., Simonova O., Milostiva, D., Titova M., & Nedzvetska, N. (2021). Gender- and age-related features of the morphological state of the mucous membrane of the colon in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologia*, 54(1), 24-29. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199138>
- [26] Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(8), 461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- [27] Zaichenko, K., Gavrylyuk, V., Klenina, I., Splyar, T., Sokolova, I., Tatarchuk, O., & Vishnarevskaya, N. (2020). Determination of the intestinal microbiome composition in patients with crohn's disease and ulcerative colitis of different age categories and sex. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5(3), 273-281. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.273>
- [28] Psareva, I. V. (2020). Zviazok biomarkeriv zapalennia v tovstii kyshtsi z indeksamy aktivnosti nespetsyficznego vyrazkovoho kolitu [Association of biomarkers of intestinal inflammation with indexes of ulcerative colitis activity]. *Gastroenterologia*, 54(1), 38-43. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199140>
- [29] Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F. J., Rogler, G., Lakatos, P. L., Adamina, M., Arzizzone, S., Buskens, C. J., Sebastian, S., Laureti, S., Sampietro, G. M., Vucelic, B., van der Woude, C. J., Barreiro-de Acosta, M., Maaser, C., Portela, F., Vavricka, S. R., Gomollón, F., & ECCO (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(2), 135-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiw169>
- [30] Restellini, S., Chao, C. Y., Martel, M., Barkun, A., Kherad, O., Seidman, E., Wild, G., Bitton, A., Aff, W., Bessissow, T., & Lakatos, P. L. (2019). Clinical Parameters Correlate With Endoscopic Activity of Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 17(7), 1265-1275.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.021>
- [31] Kaczmarczyk, O., Dąbek-Drobny, A., Woźniakiewicz, M., Paśko, P., Dobrowolska-Iwanek, J., Woźniakiewicz, A., Piątek-Guziewicz, A., Zagrodzki, P., Mach, T., & Zwolińska-Wcisło, M. (2021). Fecal Levels of Lactic, Succinic and Short-Chain Fatty Acids in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn Disease: A Pilot Study. *Journal of clinical medicine*, 10(20), 4701. <https://doi.org/10.3390/jcm10204701>

Гетерогенність фенотипових проявів муковісцидозу в дітей і предиктори тяжкості перебігу захворювання

К. В. Скрябіна^{id} A,B,C, С. І. Ільченко^{id} *E,F, А. О. Фіалковська^{id} C,D

Дніпровський 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:

муковісцидоз, ген CFTR, «м'який» генотип, «важкий» генотип, предиктори, діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 674-680

*E-mail: ilchensv@gmail.com

Мета роботи – вивчити гетерогенність фенотипічних проявів муковісцидозу (МВ) у дітей залежно від стану мутації гена CFTR і визначити предиктори тяжкості перебігу захворювання для персоналізації програм лікування, профілактики виникнення ускладнень.

Матеріали та методи. Обстежили 59 дітей, хворих на МВ, віком від 1 до 18 років (середній вік – 12,0 (8,5; 15,0) року). Усім пацієнтам виконали загальноклінічне, молекулярно-генетичне, лабораторне та мікробіологічне обстеження. Інструментальні методи дослідження передбачали спірометрію, рентгенографію та комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, ультразвукову денситометрію. Залежно від функціональних ефектів CFTR-мутацій хворих поділили на дві групи. У групу пацієнтів із «важкими» генотипами (n = 40) залучили осіб, які мали дві мутації I та/або II класів; у групу з «м'якими» генотипами (n = 10) – дітей, котрі мали принаймні одну мутацію IV або V класів. У 9 хворих мутації не ідентифіковано.

Результати. Аналіз спектра генетичних варіантів гена CFTR показав, що у 10 хворих (20,0 %) визначили «м'який» генотип, у 40 (80,0 %) пацієнтів – «важкий». Найпоширеніша мутація – F508del переважно в компаунд-гетерозиготному стані (42,4 %). Встановили, що пацієнти з «м'яким» генотипом мали сприятливіший перебіг захворювання, ніж хворі з «важким» генотипом. Статистично вірогідні фенотипічні особливості перебігу МВ у дітей залежно від стану мутації F508del (F508del/F508del або F508del/nonF508del) не виявили, крім більш раннього формування легеневої гіпертензії у хворих із гомозиготним станом (47,1 % проти 16,0 %, p < 0,05). На підставі результатів логістичного регресійного аналізу встановили найбільш значущі предиктори тяжкого перебігу захворювання.

Висновки. Вивчення взаємозв'язку між CFTR генотипом і фенотипом дає змогу виявити асоціації між CFTR мутаціями та тяжкістю ураження травної та бронхолегеневої систем. Виявлення предикторів тяжкості захворювання може дати точніший прогноз перебігу захворювання, а отже визначить тактику ведення пацієнтів і сприятиме запобіганню ускладненням.

Key words:

cystic fibrosis, CFTR gene, "mild" genotype, "severe" genotype, predictors, children.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 674-680

Heterogeneity of phenotypic manifestations of cystic fibrosis in children and predictors of the disease severity

K. V. Skriabina, S. I. Ilchenko, A. O. Fialkovska

The aim of the study was to investigate the heterogeneity of phenotypic manifestations of cystic fibrosis (CF) in children depending on the CFTR gene mutation and to determine predictors of the disease severity for the personalization of treatment and prevention of complications.

Materials and methods. Fifty-nine children with CF, aged 1 to 18 years (mean age was 12.0 (8.5; 15.0) years), were examined. All patients underwent general clinical, genetic, laboratory and microbiological examination. Instrumental methods of examination included spirometry, chest X-ray and computed tomography, ultrasound densitometry. According to the functional effects of CFTR mutations, the patients were divided into two groups. The group with "severe" genotypes (n = 40) included patients with two class I and/or II mutations, and the group with "mild" genotypes (n = 10) included patients with at least one class IV or V mutation. Mutations were not identified in 9 patients.

Results. Analysis of the spectrum of genetic variants in the CFTR gene showed that 10 patients (20.0 %) were identified with the "mild" genotype, and 40 patients (80.0 %) with the "severe" genotype. The most common mutation was F508del predominantly in the compound heterozygous state (42.4 %). It was found that patients with the "mild" genotype were characterized by a more favorable course of the disease than patients with the "severe" genotype. No statistically significant phenotypic features of the CF course in children depending on the F508del mutation status (F508del/F508del or F508del/nonF508del) were found, except for earlier formation of pulmonary hypertension in patients with the homozygous condition (47.1% vs 16.0 %, P < 0.05).

Conclusions. Examination of the relationship between CFTR genotype and phenotype has revealed associations between CFTR mutations and lesion severity of both the digestive and bronchopulmonary systems. Identification of disease severity predictors can provide a more accurate prediction of the disease course, that will determine the patient management and prevent the development of complications.

Муковісцидоз (МВ) – моногенне захворювання з ауто-сомно-рецесивним типом успадкування, що зумовлене мутацією гена муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – CFTR) та характеризується

ураженням усіх екзокринних залоз (передусім дихальної та травної систем), продукцією густого в'язкого секрету [1]. МВ має широкий клінічний поліморфізм від відносно легкого перебігу хвороби з моносимптомними проявами до тяжких поліорганичних уражень [2].

Неоднорідність клінічної картини МВ у різних пацієнтів описано ще за 20 років до відкриття гена CFTR [3]. Розвиток ДНК-діагностики МВ і виявлення різноманітності мутацій гена CFTR частково пояснили гетерогенність фенотипічних проявів хвороби. Нині описано понад 2000 патологічних варіантів гена CFTR, 352 із них клінічно значущі, тобто спричиняють захворювання [4,5]. Сучасні класифікації мутації гена CFTR згруповані в 6 функціональних класів патогенності, що визначають тяжкість проявів хвороби залежно від механізмів, які порушують функцію білка CFTR: порушення синтезу (I клас), дозрівання (II клас), регуляції білка (III клас), зниження його провідності (IV клас), кількості нормальних фракцій (V клас), стабільності (VI клас) [6].

У клінічній практиці доцільно розрізняти «важкий» і «м'який» генотипи. Генотип, що включає 2 мутації I–III класів, формує «важкий» фенотип, асоційований із ранньою панкреатичною недостатністю; генотип хоча б з однією «м'якою» мутацією формує «м'який» фенотип, для якого характерна збережена функція підшлункової залози або пізніше виникнення панкреатичної недостатності [7]. Хворі на МВ, які мають в обох алелях однакові мутації, є гомозиготами, а ті, які мають різні види мутацій в двох алелях CFTR гена, – компаундними (збірними) гетерозиготами.

Науковий інтерес до вивчення генетичних особливостей МВ зумовлений удосконаленням методів виявлення патогенних варіантів гена, а також перспективністю патогенетичної терапії, що заснована на генотипі пацієнтів. Тип мутації певною мірою впливає на характер і тяжкість перебігу захворювання, однак лише за генотипом CFTR неможливо прогнозувати особливості захворювання в конкретного пацієнта.

Отже, для науковців і клініцистів вкрай актуальними є вивчення характеру та поширеності мутацій гена CFTR, вплив генотипу на особливості клінічного перебігу та виявлення інших предикторів тяжкості перебігу захворювання.

Мета роботи

Вивчити гетерогенність фенотипічних проявів муковісцидозу у дітей залежно від стану мутації гена CFTR і визначити предиктори тяжкості перебігу захворювання для персоналізації програм лікування, профілактики виникнення ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 59 дітей, хворих на МВ, віком від 1 до 18 років. Пацієнти перебували на лікуванні у міському дитячому пульмонологічному центрі м. Дніпра. Серед обстежених 32 (54,2 %) хлопці і 27 (45,8 %) дівчат. Середній вік дівчат становив 12,0 (8,0; 15,0) року, хлопців – 12,0 (8,8; 15,0) року; медіана віку в загальній групі – 12,0 [8,5; 15,0] року.

Критерії залучення – вік менше ніж 18 років, підтверджений діагноз МВ, наявність письмової інформованої згоди пацієнта та його батьків на участь у дослідженні.

Діагноз МВ верифікували на підставі діагностичних критеріїв, згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Муковісцидоз»

(наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.). Ступінь тяжкості стану хворих визначали за оцінювальною шкалою Швахмана–Кульчицького. Підсумовували бали за 4 основними параметрами: загальна активність хворого, клінічні прояви МВ, показники фізичного розвитку дитини, рентгенологічні зміни в легенях. Кожну ознаку оцінювали за шкалою від 5 до 25 балів. Стан визначали як відмінний, коли сума становила 86–100 балів, хороший – 71–85, задовільний – 56–70, середньої тяжкості – 41–55, тяжкий – 40 балів і менше.

Молекулярно-генетичне дослідження здійснили в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», застосували метод полімеразної ланцюгової реакції. Матеріал для дослідження – ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. Діагностику мутацій гена CFTR виконали за допомогою панелі ДНК-діагностики МВ: F508del, CFTRdele2,3, 2143delT, W1282X, N1303K, IVS12+2T^C, 3849+10kbC>T, 2184insA, G542X, G551D, G551S, 1677delTA, 3821delT, R334W, R117C, R334W, R347H, R347L, R347C, R347P, D1270N, I336K, R560T, S549I, R553X, 17171G-A, Y122X, 621+1G-T.

Стан ендокринної функції підшлункової залози оцінювали за клінічними ознаками панкреатичної недостатності (синдром мальдигестії, мальабсорбції), рівнем нейтрального жиру в фекаліях, активністю фекальної панкреатичної еластази-1. Рівень фекальної панкреатичної еластази-1 визначали методом імуноферментного аналізу. Лабораторні критерії оцінювання результатів визначення активності фекальної панкреатичної еластази-1: норма – понад 200 мкг/г калу; помірна панкреатична недостатність – 100–200 мкг/г калу; тяжка панкреатична недостатність – менше ніж 100 мкг/г калу.

Дослідження мікробіоти дихальних шляхів здійснили в рамках сумісної НДР кафедри пропедевтики дитячих хвороб і кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету.

Для оцінювання функції зовнішнього дихання та визначення ступеня тяжкості бронхолегеневих уражень пацієнтам віком понад 5 років виконали спірометрію на сучасному спірографі MicroLab 3500 MK8 (Велика Британія) за відомою методикою з визначенням швидкісних та об'ємних показників, обов'язково застосовували індивідуальні антибактеріальні фільтри. Для виявлення гіперреактивності бронхів виконали бронхопровокаційні проби з розчинами хлориду натрію (NaCl) різних концентрацій: стерильний 0,9 % розчин, стерильний 3 % розчин, стерильний 7 % розчин NaCl.

Для оцінювання мінеральної щільності кісток усім хворим виконали ультразвукову денситометрію на апараті Sunlight MiniOmniTM.

Опрацювання даних і статистичний аналіз виконали, застосувавши пакет програм LibreOffice (версія 4.1.2). Оцінювали кількісні та якісні показники. Тип розподілу кількісних показників визначали за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Враховуючи, що понад 50 % кількісних показників мали непараметричний тип розподілу, їх навели як медіану й інтерквартильний розмах (Me [25 %; 75 %]). Кількісні показники у групах порівняли, застосувавши тест Манна–Вітні. Якісні дані наведено як n (%). Якісні дані зіставляли, використовуючи тест хі-квадрат Пірсона без поправки Єйтса на безперервність. Під

Таблиця 1. Спектр генетичних варіантів гена CFTR у групі дослідження (n = 59)

«Важкий» генотип (n = 40)		«М'який» генотип (n = 10)	
Генотип	Частота	Генотип	Частота
F508del/2143delT	3,4 (n = 2)	3849+10kbC>T/N	1,7 (n = 1)
F508del/2184insA	11,9 (n = 7)	3849+10kbC>T/N1303K	1,7 (n = 1)
F508del/CFTRdele2,3	5,1 (n = 3)	F508del/IVS12+2T>C	5,1 (n = 3)
F508del/F508del	28,8 (n = 17)	R117C/CFTRdel2,3	1,7 (n = 1)
F508del/G542X	1,7 (n = 1)	R117C/N	1,7 (n = 1)
F508del/N1303K	11,9 (n = 7)	R334W/2143delT	1,7 (n = 1)
F508del/W1282R	3,4 (n = 2)	R334W/CFTRdele2,3	1,7 (n = 1)
N1303K/N1303K	1,7 (n = 1)	R334W/N	1,7 (n = 1)

Таблиця 2. Генотип-фенотипічні особливості перебігу МВ у дітей, Ме [25 %; 75 %], n (%)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		p
	«М'який» (n = 10)	«Важкий» (n = 40)	
Вік на час встановлення діагнозу, місяці	60,0 [48,0; 84,0]	6,0 [4,0; 22,0]	<0,001
Тяжкий перебіг	1 (10,0)	33 (82,5)	<0,001
Рівень хлоридів поту, мгекв/л	81,0 [72,0; 94,5]	97,0 [85,8; 111,0]	<0,05
Меконіальний ілеус в анамнезі	0 (0,0)	6 (15,0)	>0,05
Тяжка панкреатична недостатність	0 (0,0)	23 (57,5)	≤0,001
Терапевтична доза Креону, Од./кг	1225,5 [877,0; 2272,0]	7143,0 [4990,0; 9175,0]	<0,001
ІМТ, кг/м ²	19,4 [16,8; 21,2]	15,1 [14,0; 16,5]	<0,001
БЕН	3 (30,0)	33 (82,5)	≤0,001
Вторинний хронічний бронхіт	3 (30,0)	39 (97,5)	<0,001
Бронхоектази	3 (30,0)	39 (97,5)	<0,001
Ателектази	0 (0,0)	6 (15,0)	>0,05
Пневмофіброз	0 (0,0)	16 (40,0)	<0,05
ОФВ1, %	102,0 [101,0; 108,0]	74,0 [60,5; 92,0]	<0,01
ФЖЕЛ, %	102,0 [95,0; 104,0]	80,1 [63,0; 95,0]	<0,01
Хронічна синьогнійна інфекція	1 (10,0)	28 (70,0)	≤0,001
Алергічний бронхолегеневий аспергілез	0 (0,0)	15 (37,5)	<0,05
Пневмоторакс в анамнезі	0 (0,0)	3 (7,5)	>0,05
Дихальна недостатність у період загострення	1 (10,0)	19 (47,5)	<0,05
Дихальна недостатність у період ремісії	0 (0,0)	12 (30,0)	<0,05
SaO ₂ у період ремісії	97,5 [97,0; 98,0]	97,0 [95,0; 98,0]	>0,05
Легенева гіпертензія	0 (0,0)	12 (30,0)	<0,05
Деформація дистальних відділів кінцівок за типом «барабанних паличок»	2 (20,0)	33 (82,5)	<0,001
Остеопороз за даними денситометрії	0 (0,0)	14 (35,0)	<0,05
Гіперреактивність бронхів	0 (0,0)	14 (35,0)	<0,05
Поліпозний пансинусит	0 (0,0)	3 (7,5)	>0,05
Ураження гепатобіліарного тракту	6 (60,0)	29 (72,5)	>0,05

час обчислень пропущені значення виключали. Під час перевірки статистичних гіпотез критичним значенням p вважали $<0,05$. Для виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання використовували уніваріантний логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів і 95 % довірчого інтервалу (ВШ (95 % ДІ)). Для встановлення дискримінаційної здатності до прогнозування тяжкого перебігу значущі предиктори оцінювали за допомогою ROC-аналізу.

Дослідження здійснили з дозволу локальної комісії з питань біомедицини етики відповідно до основоположних морально-етичних принципів, вимог щодо дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження, що забезпечені нормативними документами:

Гельсінською декларацією, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, Якісною клінічною практикою (GCP), Загальною декларацією про біоетику і права людини ЮНЕСКО, Конституцією України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основами законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1).

Результати

У результаті молекулярно-генетичного дослідження в 50 (84,7 %) хворих виявили мутації гена CFTR. У 9 (15,3 %) дітей мутації не ідентифікували, проте діагноз встановлено на підставі типової клінічної картини та двох позитивних потових проб; це відповідає сучасним критеріям діагностики МВ. Відомо, що у зв'язку з великою кількістю можливих мутацій у гені CFTR в обстежених не можна виключати невстановлені мутації.

Аналіз спектра генетичних варіантів гена CFTR (табл. 1) показав, що у 10 хворих (20,0 % від загальної кількості генотипованих) ідентифіковано «м'який» генотип, у 40 (80,0 % від кількості генотипованих) пацієнтів – «важкий». Найпоширеніша мутація в дітей м. Дніпра з МВ – F508del (71,2 %). Її виявили в 17 (28,8 %) хворих у гомозиготному стані, в 25 (42,4 %) – у компаунд-гетерозиготному стані. Серед останніх частіше визначали комбінації F508del/2184insA (n = 7, 11,9 %) та F508del/N1303K (n = 7, 11,9 %), що також належать до «важких» генотипів. Дітей із мутацією F508del/IVS12+2T>C (n = 3, 5,1 %) включили в групу з «м'яким» генотипом внаслідок наявності другої «м'якої» мутації.

Здійснили порівняльний аналіз клінічного перебігу МВ у дітей із «м'яким» і «важким» генотипами (табл. 2). Встановили, що пацієнти з «м'яким» генотипом мали більш сприятливий перебіг захворювання, ніж хворі з «важким» генотипом. Так, тяжкий перебіг захворювання визначили в 10,0 % дітей із «м'яким» генотипом і 82,5 % пацієнтів із «важким» генотипом ($p < 0,001$). Меконіальний ілеус в анамнезі мали тільки діти з «важким» генотипом (n = 6; 15,0 %). Привертає увагу вірогідно нижчий рівень хлоридів поту (81,0 [72,0; 94,5] проти 97,0 [85,8; 111,0] мгекв/л, $p < 0,05$) у пацієнтів із «м'яким» генотипом; це прояв менш вираженої дисфункції хлорного каналу. Вірогідно відрізнявся вік пацієнтів на час встановлення діагнозу. Так, у групі хворих із «важким» генотипом медіана віку на час визначення діагнозу значно нижча, ніж у групі з «м'яким» генотипом (6,0 [4,0; 22,0] міс. проти 60,0 [48,0; 84,0] міс., $p < 0,001$), а отже захворювання в них манифестувало раніше.

У результаті порівняння глибини уражень та ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту й органів дихання також виявили вірогідні зміни. Зокрема, тяжку панкреатичну недостатність діагностували тільки у хворих із «важким» генотипом (n = 23; 57,5 %). У групі пацієнтів із «м'яким» генотипом виявляли здебільшого помірну панкреатичну недостатність (n = 9; 90,0 %). Відповідно, терапевтична доза Креону істотно вища в хворих із «важким» генотипом, становила 7143,0 [4990,0; 9175,0] проти 1225,5 [877,0; 2272,0] Од./кг ($p < 0,001$). Оцінили нутритивний статус, використавши індекс маси тіла (ІМТ). Виявили достовірні відмінності середніх значень ІМТ у групах хворих із різними генотипами. Так, у пацієнтів із «важким» генотипом ІМТ вірогідно нижчий

Таблиця 3. Предиктори тяжкого перебігу МВ у дітей

Предиктор	ВШ (95% ДІ)	p	AUC (95% ДІ)	Se	Sp
Хронічна бронхолегенева патологія	45,50 (7,70–879,23)	<0,01	0,77 (0,66–0,88)	0,97	0,57
Бронхоектази	45,50 (7,70–879,23)	<0,01	0,77 (0,66–0,88)	0,97	0,57
«Важкий» генотип	25,14 (6,44–132,14)	<0,01	0,81 (0,70–0,91)	0,92	0,70
Хронічна синьогнійна інфекція	22,50 (5,95–115,00)	<0,01	0,82 (0,72–0,92)	0,77	0,87
Наявність мутації F508del	17,11 (4,48–87,16)	<0,01	0,76 (0,65–0,87)	0,92	0,61
Тяжка панкреатична недостатність	16,50 (4,01–113,69)	<0,01	0,76 (0,66–0,86)	0,61	0,91
Дихальна недостатність у період загострення	10,50 (2,56–71,91)	<0,01	0,71 (0,60–0,81)	0,50	0,91
Пневмофіброз	9,39 (2,29–64,34)	0,01	0,69 (0,59–0,79)	0,47	0,91
БЕН	7,78 (2,42–28,02)	<0,01	0,72 (0,60–0,84)	0,83	0,61
Гіперреактивність бронхів	7,00 (1,55–50,55)	0,02	0,69 (0,56–0,82)	0,52	0,87
Алергічний бронхолегеневий аспергілез	6,68 (1,61–45,92)	0,02	0,65 (0,55–0,75)	0,39	0,91
Остеопороз	5,25 (1,25–36,29)	0,04	0,62 (0,53–0,72)	0,33	0,91

порівняно з особами з «м'яким» генотипом, становить 15,1 [14,0; 16,5] проти 19,4 [16,8; 21,2] кг/м² ($p < 0,001$). Білково-енергетичну недостатність (БЕН) мали 33 (82,5 %) хворих із «важким» генотипом і 3 (30,0 %) дитини з «м'яким» генотипом ($p \leq 0,001$).

Ураження бронхолегеневої системи, зокрема вторинний хронічний бронхіт, виявили у 3 (30,0 %) хворих із «м'яким» генотипом, 26 (65,0 %) пацієнтів із «важким» генотипом ($p < 0,05$). За результатами рентгенографії та комп'ютерної томографії легень також визначили достовірні відмінності. Так, у хворих із «важким» генотипом частіше виявляли циліндричні, мішководні або змішані бронхоектази (97,5 % проти 30,0 %, $p < 0,001$) та ознаки пневмофіброзу (40,0 % проти 0,0 %, $p < 0,05$). Ателектази встановили тільки у хворих ($n = 6$; 15,0 %) із «важким» генотипом; це свідчить про обтурацію бронхів в'язким мокротинням.

Важливий критерій прогнозу захворювання та фактор, що визначає інтенсивність антибактеріальної терапії у хворих на МВ, – характер колонізації бронхів мікробною флорою. У пацієнтів із «важким» генотипом вірогідно частіше, ніж у хворих із «м'яким» генотипом виявляли хронічну колонізацію дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* (70,0 % проти 10,0 %; $p \leq 0,001$) та алергічний бронхолегеневий аспергілез (37,5 % проти 0,0 %, $p < 0,05$).

Об'єктивний критерій оцінювання ефективності терапії та прогнозу захворювання – дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД). Вивчивши залежність показників ФЗД від генотипу, виявили: у хворих із «важким» генотипом достовірно нижчі медіана ОФВ1 (74,0 [60,5; 92,0] проти 102,0 [101,0; 108,0] %, $p < 0,01$) та ФЖЄЛ (80,1 [63,0; 95,0] проти 102,0 [95,0; 104,0] %, $p < 0,01$).

У дітей із «важким» генотипом вірогідно частіше реєстрували такі ускладнення, як дихальна недостатність у період ремісії (30,0 % проти 0,0 %, $p < 0,05$) та загострення (47,5 % проти 10,0 %, $p < 0,05$), легенева гіпертензія (30,0 % проти 0,0 %, $p < 0,05$). Ознаки хронічної гіпоксії, як-от деформації дистальних фаланг пальців за типом «барабанних паличок» і нігтьових пластин за типом «годинникового скла», виявили у 33 (82,5 %) хворих із «важким» генотипом, лише у 2 (20,0 %) пацієнтів із «м'яким» генотипом ($p < 0,001$). За результатами денситометрії остеопороз діагностували в 14 (35,0 %) хворих із «важким» генотипом.

Гіперреактивність бронхів зареєстрували тільки у хворих із «важким» генотипом (35,0 % проти 0,0 %, $p < 0,05$).

$p < 0,05$). Відомо, що у хворих на МВ вона істотно погіршує перебіг захворювання, ускладнює інгаляційну терапію гіпертонічними розчинами NaCl, що передбачена сучасними протоколами лікування.

Порівняли фенотипічні особливості перебігу МВ у дітей залежно від стану мутації F508del. У 17 (28,8 %) хворих її виявили в гомозиготному стані (F508del/F508del), у 25 (42,4 %) – у компаунд-гетерозиготному стані (F508del/nonF508del). В обох підгрупах переважали випадки тяжкого перебігу (82,4 % проти 76,0 % відповідно, $p > 0,05$). Зареєстрували також окремі випадки нетяжкого перебігу, але статистично достовірність не підтверджена. Визначили, що достовірних фенотипічних особливостей в групах порівняння майже не було, крім швидшого формування легеневої гіпертензії у хворих із гомозиготним станом (47,1 % проти 16,0 %, $p < 0,05$).

Наступний етап роботи – виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання. За результатами логістичного регресійного аналізу, найбільш значущими предикторами тяжкого перебігу захворювання виявилися хронічна бронхолегенева патологія (ВШ = 45,50; 95 % ДІ (7,70–879,23)), бронхоектази (ВШ = 45,50; 95 % ДІ (7,70–879,23)), «важкий» генотип (ВШ = 25,14; 95 % ДІ (6,44–132,14)), хронічна синьогнійна інфекція (ВШ = 22,50; 95 % ДІ (5,95–115,00)), мутація F508del (ВШ = 17,11; 95 % ДІ (4,48–87,16)), тяжка панкреатична недостатність (ВШ = 16,50; 95 % ДІ (4,01–113,69)), дихальна недостатність у період загострення (ВШ = 10,50; 95 % ДІ (2,56–71,91)), пневмофіброз (ВШ = 9,39; 95 % ДІ (2,29–64,34)), БЕН (ВШ = 7,78; 95 % ДІ (2,42–28,02)), гіперреактивність бронхів (ВШ = 7,00; 95 % ДІ (1,55–50,55)), алергічний бронхолегеневий аспергілез (ВШ = 6,68; 95 % ДІ (1,61–45,92)) та остеопороз (ВШ = 5,25; 95 % ДІ (1,25–36,29)) (табл. 3).

Згідно з результатами ROC-аналізу, найбільш впливові предиктори тяжкого перебігу захворювання – хронічна синьогнійна інфекція (чутливість – 77,0 %, специфічність – 87,0 %) і «важкий» генотип (чутливість – 92,0 %, специфічність – 70,0 %), що мали значення площі під ROC-кривою більше ніж 0,8.

Обговорення

Результати дослідження показали, що мутації гена CFTR виявили в 50 (84,7 %) хворих, у 9 (15,3 %) дітей вони ідентифіковані. За даними Європейського реєстру МВ, мутації не виявляють у 5–10 % хворих, незважаючи на

використання провідних методів діагностики в генетиці. Це пов'язано з тим, що ген CFTR відносно великий за розміром, має високий ступінь генетичної гетерогенності, тому складно виявити мутації, що пов'язані з некодуючими, промоторними ділянками гена, а також ті, що розташовані в місцях, віддалених від генів [8].

За даними, що отримали, найпоширеніша мутація в дітей із м. Дніпра, які хворі на МВ, – F508del (71,2 %), здебільшого (42,4 %) – у компаунд-гетерозиготному стані. Мутація F508del гена CFTR є найпоширенішою у хворих на МВ із різними частотами виявлення у світі. У дослідженні M. Singh et al. показано: приблизна частота F508del становила 31 % в Індії, 15 % – у Саудівській Аравії, 36 % – у Лівані, 31 % – у Туреччині [9]. В іншому дослідженні, що здійснили в країнах Європи та Північної Африки, частота F508del досягала 70–90 % [10].

Порівняли клінічний перебіг МВ у дітей із різними генотипами. Відповідно до функціональних ефектів CFTR-мутацій хворих поділили на дві групи. У групу хворих із «важкими» генотипами (n = 40) залучили дітей, які мали дві мутації I та/або II класів, у групу з «м'якими» генотипами (n = 10) – пацієнтів, які мали принаймні одну мутацію IV або V класів. Наші результати, як і дані більшості досліджень із цієї теми, визначили певні особливості перебігу захворювання у носіїв «м'яких» мутацій [11,12]. Показали, що пацієнти з «м'яким» генотипом були старшими на час встановлення діагнозу, мали достовірно нижчі показники потової проби, менші порушення функції підшлункової залози, а отже кращі показники нутритивного статусу та функції дихання, в них зафіксували меншу частоту виникнення таких ускладнень, як дихальна недостатність, легенева гіпертензія та остеопороз. Виникнення хронічної інфекції *Pseudomonas aeruginosa* визначали пізніше та з меншою частотою, ніж у хворих із «важким» генотипом. У низці робіт показано: пацієнти з «м'якими» генотипами мають сприятливіший мікробіологічний фон і найчастіше інфіковані *S. aureus* [8]. Такі результати можна пояснити тяжкою дисфункцією CFTR у хворих із «важким» генотипом, що призводить до глибокого порушення реологічних властивостей мокротиння та посилення його в'язкості. Це збільшує ризик інфікування патологічними мікроорганізмами.

Оцінили фенотипічні особливості перебігу МВ у дітей залежно від стану мутації F508del. У підгрупах хворих і з гомозиготним (28,8 %), і з компаунд-гетерозиготним (42,4 %) станом мутації F508del переважали випадки тяжкого перебігу (82,4 % проти 76,0 % відповідно, $p > 0,05$), але зареєстрували й окремі випадки нетяжкого перебігу. Втім, статистично вірогідність не підтверджено. Достовірних фенотипічних особливостей у групах порівняння майже не було, крім швидшого формування легеневої гіпертензії у хворих із гомозиготним станом (47,1 % проти 16,0 %, $p < 0,05$). За даними інших досліджень, у пацієнтів із гомозиготною мутацією F508del зазвичай спостерігають тяжкий перебіг. Santos C. de S., Steemburgo T. [13] та Farra C. et al. [14] повідомили про вищий рівень потової проби, більш ранній початок і вищу смертність у пацієнтів із МВ, гомозиготних за F508del, порівняно з хворими на МВ з іншими варіантами гена CFTR. Проте в іншому дослідженні, що здійснили Y. Gökdemir et al. у Туреч-

чині, тяжкі респіраторні розлади з майже однаковою частотою виявляли в гомозиготних і гетерозиготних носіїв мутації F508del [15]. Відсутність достовірних фенотипічних особливостей можна пояснити ймовірною наявністю другої «важкої» мутації в обстежених із гетерозиготним станом мутації F508del. Друга «м'яка» мутація в компаунд-гетерозиготному стані домінує над ефектом «важкої», формує «м'який» фенотип, що характеризується сприятливішим перебігом.

За результатами логістичного регресійного аналізу серед найбільш значущих предикторів тяжкого перебігу захворювання підтвердили роль «важкого» генотипу, мутації F508del навіть у компаунд-гетерозиготному стані, хронічної бронхолегеневої патології з формуванням бронхоектазів і пневмофіброзу, хронічної інфекції *Pseudomonas aeruginosa*, порушень нутритивного статусу, а також уточнили роль досі недостатньо вивчених факторів, як-от гіперреактивність бронхів на інгаляції сольових розчинів, алергічний бронхолегеневий аспергільоз, остеопороз.

Гіперреактивність бронхів на інгаляції сольових розчинів у хворих на МВ різко ускладнює перебіг бронхолегеневого процесу: призводить до інтенсифікації інфекційного процесу та формування «замкнутого кола» обструкція – інфекція – запалення з пошкодженням тканин легень, що клінічно виявляється як прогресивне зниження функціональних показників дихання [16].

Порушення мукоциліарного кліренсу, особливості імунної відповіді, тривала антибактеріальна терапія у хворих на МВ можуть призвести до виникнення алергічного бронхолегеневого аспергільозу, що значно погіршує функцію дихання. Доведено, що приєднання грибкової інфекції, спричиненої *Aspergillus fumigatus*, погіршує прогноз основного захворювання, спричиняючи бронхоспазм, появу бронхоектазів, зумовлюючи прогресування фіброзу легень і виникнення кровохаркання [17].

Остеопороз можна вважати невід'ємним ускладненням МВ, що асоційоване з дорослішанням пацієнтів [18]. Порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на МВ має мультифакторний характер. Одна з найважливіших причин порушень кісткового метаболізму при МВ – дефіцит вітаміну D. Основними причинами дефіциту вітаміну D у пацієнтів із МВ вважають мальабсорбцію, що зумовлена екзокринною недостатністю підшлункової залози, порушення метаболізму вітаміну D через патологію печінки, зниження інсоляції, географічну широту проживання пацієнта, низький нутритивний статус, а також підвищені витрати вітаміну D у результаті хронічного запалення, що персистує [19]. Порушення процесів метаболізму кісткової тканини, типове для пацієнтів із МВ, може не лише спричинити уповільнення темпів лінійного зростання дитини, але й супроводжуватися низькотравматичними переломами кісток скелета, призводячи до тривалої іммобілізації пацієнта, а отже і виникнення бронхолегеневого загострення [18].

В епідеміологічних і клінічних дослідженнях показано зв'язок статусу вітаміну D із легеневою функцією, виразністю запалення, частотою загострень [20].

Отже, вивчення взаємозв'язку між CFTR генотипом і фенотипом дає змогу виявити асоціації між CFTR мутаціями та тяжкістю ураження травної та бронхолегеневої

систем. Виявлення предикторів тяжкості захворювання може дати точніший прогноз перебігу захворювання, а отже визначить тактику ведення пацієнтів і сприятиме запобіганню ускладненням.

Висновки

1. Аналіз спектра генетичних варіантів гена CFTR показав, що у дітей із МВ переважали «важкі» генотипи. Найпоширеніша мутація – F508del, здебільшого в компаунд-гетерозиготному стані; частіше виявляли комбінації F508del/2184insA та F508del/N1303K, що належать до «важких» генотипів, але були клінічні випадки і з «м'яким» генотипом внаслідок наявності другої «м'якої» мутації (F508del/IVS12+2T>C). На практиці слід враховувати, що «важким» генотип може бути і без наявності мутації F508del.

2. У результаті порівняльного аналізу клінічного перебігу МВ у дітей із «м'яким» і «важким» генотипами встановили: пацієнти з «м'яким» генотипом мали сприятливіший перебіг захворювання, ніж хворі з «важким» генотипом.

3. Не виявили статистично достовірні фенотипічні особливості перебігу МВ у дітей залежно від стану мутації F508del (F508del/F508del або F508del/nonF508del), крім більш раннього формування легеневої гіпертензії у хворих із гомозиготним станом (47,1 % проти 16,0 %, $p < 0,05$).

4. За результатами логістичного регресійного аналізу серед найбільш значущих предикторів тяжкого перебігу захворювання підтверджено роль «важкого» генотипу, мутації F508del навіть у компаунд-гетерозиготному стані, хронічної бронхолегеневої патології з формуванням бронхоектазії і пневмофіброзу, хронічної синьогнійної інфекції, порушень нутритивного статусу, а також уточнено роль недостатньо вивчених факторів: гіперреактивності бронхів на інгаляції сольових розчинів, алергічного бронхолегеневого аспергілозу й остеопорозу.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні персоналізованих програм лікування, що сприятиме запобіганню ускладненням.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Дніпровського державного медичного університету: «Бронхіти у дітей з коморбідними станами: клінічний перебіг та їх сучасна етіологія», № держреєстрації 0116U004962.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 21.06.2022

Відомості про авторів:

Скрябіна К. В., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9792-6269](https://orcid.org/0000-0002-9792-6269)

Ільченко С. І., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики дитячих хвороб, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8052-8678](https://orcid.org/0000-0002-8052-8678)

Фіалковська А. О., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6004-8418](https://orcid.org/0000-0001-6004-8418)

Information about authors:

Skriabina K. V., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Ilchenko S. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Fialkovska A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- Березенко В. С., Резніков Ю. П., Крат В. В. Муковісцидоз у дітей. Своєчасна діагностика як важливий предиктор ефективності лікування (клінічний випадок). *Перинатологія і педіатрія. Україна*. 2017. № 3. С. 74-80. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.71.74>
- Роль генетичних та медико-соціальних факторів у перебігу муковісцидозу. Клінічне спостереження / Г. С. Сенаторова та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 2. С. 173-180.
- Gurwitz, D., Corey, M., Francis, P. W., Crozier, D., & Levison, H. (1979). Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatric clinics of North America*, 26(3), 603-615. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)33752-x](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)33752-x)
- Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). URL : <http://genet.sickkids.on.ca>
- The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). URL : <https://www.cfr2.org>
- Dechecchi M. C., Tamanini A., Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Annals of translational medicine*. 2018. Vol. 6, Iss. 17. P. 334. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.48>
- Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani et al. *Journal of cystic*. 2008. Vol. 7, Iss. 3. P. 179-196. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
- Rafeey M., Jabarpour-Bonyadi M., Vahedi L. Genotype-Phenotype Correlation for Cystic Fibrosis According to Registry Center of Cystic Fibrosis. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. 2020. Vol. 7, Iss. 1. P. 124-129.
- Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: In preparation for the next-generation treatments / M. Singh, C. Rebordosa, J. Bernholz, N. Sharma. *Respirology*. 2015. Vol. 20, Iss. 8. P. 1172-1181. <https://doi.org/10.1111/resp.12656>
- An evolutionary approach to the high frequency of the Delta F508 CFTR mutation in European populations / M. A. Alfonso-Sánchez, A. M. Pérez-Miranda, S. García-Obregón, J. A. Peña. *Medical hypotheses*. 2010. Vol. 74, Iss. 6. P. 989-992. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.12.018>
- Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *American journal of medical genetics*. 2002. Vol. 111, Iss. 1. P. 88-95. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10461>
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2020 / Cystic Fibrosis Foundation. URL : <https://www.cff.org>
- Santos C. de S., Steemburgo T. Nutritional status and dietary factors in cystic fibrosis patients with delta F508 mutation. *Revista de Nutricao*. 2015. Vol. 28, Iss. 4. P. 359-369. <https://doi.org/10.1590/1415-52732015000400003>
- Mutational spectrum of cystic fibrosis in the Lebanese population / C. Farra et al. *Journal of cystic fibrosis*. 2010. Vol. 9, Iss. 6. P. 406-410. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.08.001>
- Other risk factors associated with mortality in moderate and severe cystic fibrosis patients / Y. Gökdemir et al. *Türk Pediatri Arsivi*. 2012. Vol. 47, Iss. 4. P. 267-271. <https://doi.org/10.4274/tpa.901>
- Порівняння ефективності та переносимості інгаляційних гіпертонічних розчинів хлориду натрію в педіатричній практиці / С. І. Ільченко та ін. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 1. С. 136-142. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227953>
- Janahi I. A., Rehman A., Al-Naimi A. R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Annals of thoracic medicine*. 2017. Vol. 12, Iss. 2. P. 74-82. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_231_16
- Guide to bone health and disease in cystic fibrosis / R. M. Aris et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005. Vol. 90, Iss. 3. P. 1888-1896. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>

- [19] Chesdachai S., Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016. Vol. 164. P. 36-39. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.013>
- [20] Elyashar-Earon, H., Shoseyov, D., Cohen-Cymbarknoh, M., Armoni, S., Kerem, E., & Wilschanski, M. (2015). WS04.5 Vitamin D influence on respiratory exacerbations and hospitalizations in cystic fibrosis patients / Y. Abu-Fraiha et al. *Journal of Cystic Fibrosis*. Vol. 14. S8. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(15\)30025-4](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(15)30025-4)

References

- [1] Berezenko, V. S., Reznikov, Yu. P., & Krat, V. V. (2017). Mukovistsydoz u ditei. Svoiechasna diahnostyka yak vazhlyvyi predyktor efektyvnosti likuvannya (klinichniy vypadok). [Cystic fibrosis in children. Early diagnosis as important predictor of treatment efficiency (clinical case)]. *Perinatology and pediatric. Ukraine*, (3), 74-80. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.71.74>
- [2] Senatorova, G. S., Tel'nova, L. G., Chernenko, L. N., Polyakov, V. V., Bashkirova, N. V., & Strelkova, M. I. (2019). Rol henetychnykh ta medyko-sotsialnykh faktoriv u perebihu mukovistsydozu. Klinichne sposterezhenia [The Role of Genetic and Medical-social Factors in the Course of Cystic Fibrosis. Clinical Cases]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, 4(2), 173-180. [in Ukrainian].
- [3] Gurwitz, D., Corey, M., Francis, P. W., Crozier, D., & Levison, H. (1979). Perspectives in cystic fibrosis. *Pediatric clinics of North America*, 26(3), 603-615. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)33752-x](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)33752-x)
- [4] Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). <http://genet.sickkids.on.ca>
- [5] The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). <https://www.cftr2.org>
- [6] Dececchi, M. C., Tamanini, A., & Cabrini, G. (2018). Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Annals of translational medicine*, 6(17), 334. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.48>
- [7] Castellani, C., Cuppens, H., Macek, M., Jr, Cassiman, J. J., Kerem, E., Durie, P., Tullis, E., Assael, B. M., Bombieri, C., Brown, A., Casals, T., Claustres, M., Cutting, G. R., Dequeker, E., Dodge, J., Doull, I., Farrell, P., Ferec, C., Girodon, E., Johannesson, M., ... Elborn, J. S. (2008). Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic*, 7(3), 179-196. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009>
- [8] Rafeey, M., Jabarpoor-Bonyadi, M., & Vahedi, L. (2020). Genotype-Phenotype Correlation for Cystic Fibrosis According to Registry Center of Cystic Fibrosis. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 7(1), 124-129.
- [9] Singh, M., Rebordosa, C., Bernholz, J., & Sharma, N. (2015). Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: In preparation for the next-generation treatments. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 20(8), 1172-1181. <https://doi.org/10.1111/resp.12656>
- [10] Alfonso-Sánchez, M. A., Pérez-Miranda, A. M., García-Obregón, S., & Peña, J. A. (2010). An evolutionary approach to the high frequency of the Delta F508 CFTR mutation in European populations. *Medical hypotheses*, 74(6), 989-992. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.12.018>
- [11] Salvatore, F., Scudiero, O., & Castaldo, G. (2002). Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *American journal of medical genetics*, 111(1), 88-95. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10461>
- [12] Cystic Fibrosis Foundation. (2020). *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2020*. <https://www.cff.org>
- [13] Santos, C. de S., & Steemburgo, T. (2015). Nutritional status and dietary factors in cystic fibrosis patients with delta F508 mutation. *Revista de Nutricao*, 28(4), 359-369. <https://doi.org/10.1590/1415-52732015000400003>
- [14] Farra, C., Menassa, R., Awwad, J., Morel, Y., Salameh, P., Yazbeck, N., Majdalani, M., Wakim, R., Yunis, K., Mroueh, S., & Cabet, F. (2010). Mutational spectrum of cystic fibrosis in the Lebanese population. *Journal of cystic fibrosis*, 9(6), 406-410. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.08.001>
- [15] Gökdemir, Y., Erdem, E., Akpınar, I. N., Ersu, R., Karadağ, B., & Karakoç, F. (2012). Other risk factors associated with mortality in moderate and severe cystic fibrosis patients. *Turk Pediatri Arsivi*, 47(4), 267-271. <https://doi.org/10.4274/tpa.901>
- [16] Ilchenko, S. I., Fialkowska, A. O., Cherhinet, V. I., & Skriabina, K. V. (2021). Porivniannia efektyvnosti ta perenosymosti inhaliatsiynykh hipertonichnykh rozchyniv khlorydu natriu v pediatrichnii praktytsi [Comparison of the efficacy and tolerability of inhaled hypertonic salines of sodium chloride in pediatric practice]. *Medychni perspektivy*, 26(1), 136-142. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227953>
- [17] Janahi, I. A., Rehman, A., & Al-Naimi, A. R. (2017). Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Annals of thoracic medicine*, 12(2), 74-82. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_231_16
- [18] Aris, R. M., Merkel, P. A., Bachrach, L. K., Borowitz, D. S., Boyle, M. P., Elkin, S. L., Guise, T. A., Hardin, D. S., Haworth, C. S., Holick, M. F., Joseph, P. M., O'Brien, K., Tullis, E., Watts, N. B., & White, T. B. (2005). Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(3), 1888-1896. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>

- [19] Chesdachai, S., & Tangpricha, V. (2016). Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 164, 36-39. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.013>
- [20] Abu-Fraiha, Y., Elyashar-Earon, H., Shoseyov, D., Cohen-Cymbarknoh, M., Armoni, S., Kerem, E., & Wilschanski, M. (2015). WS04.5 Vitamin D influence on respiratory exacerbations and hospitalizations in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14, S8. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(15\)30025-4](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(15)30025-4)

Frequency of night eating syndrome and melatonin levels in the urine of adolescents

T. V. Sorokman *A-F, L. Yu. Khlunovska B,C,D,E

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Aim. The aim is to study the frequency of night eating syndrome (NES) and its correlation with melatonin levels in the daily urine of adolescents.

Materials and methods. Primary screening of 486 adolescents (15–18 years) with complaints of eating disorders, overweight, obesity, which included a survey (test “Depressive Disorders in Adolescents”, Night Eating Questionnaire (NEQ), Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) and anthropometry (BMI) was conducted. In the second stage, a sample of 56 adolescents (11.5 %) who met the NES criteria of DSM-5 (main group) and 50 adolescents who did not have NES (comparison group) was formed. The urine concentration of 6-sulfatoxymelatonin (6-COMT) was determined by enzyme immunoassay (Buhlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA Kit, Switzerland).

Results. Deficit of body weight had 3 (8.8 %) of adolescent boys, 20 (58.8 %) were overweight, 1 (2.9 %) – obese and only 10 (29.4 %) had the average normative values of body weight; among female adolescents, 1 (4.5 %) – body weight deficit and obesity, 10 (45.5 %) – overweight and average normative indicators. According to the DEBQ, restrictive eating behaviors were identified in 15 (26.8 %) adolescents; in 30 (53.6 %) adolescents – emotional and in 11 (19.6 %) adolescents – external. The mean score of the NEQ was 28.4 ± 2.2 and positively correlated with BMI ($r = +0.62$, $P < 0.05$). Participants who exceeded the screening threshold for NES ($n = 56$, 11.5 %) had increased BMI ($P < 0.01$), likelihood of overweight/obesity ($P = 0.001$), consumption of sugary drinks ($P < 0.001$), daytime sleep less than twice a week ($P < 0.01$), shorter sleep duration ($P < 0.01$), high and moderate levels of depression, lower levels of melatonin, which were inversely correlated with the results of the NEQ ($r = -0.68$, $P < 0.05$).

Conclusions. The prevalence of NES among teenagers was 11.5 %. Among the types of eating behavior, the most common was the emotional type (53.6 %). Adolescents with NES had a significantly higher total depression score (96.7 ± 8.06 , $P < 0.001$) and a lower level of 6-COMT (22.89 ± 3.44 , $P < 0.001$), which was inversely correlated with the degree of NES ($r = -0.68$, $P < 0.05$), BMI ($r = -0.74$; $P < 0.01$) and depression level ($r = -0.65$; $P < 0.01$).

Key words:

adolescents, night eating syndrome, melatonin.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 681-686

*E-mail:

t.sorokman@gmail.com

Частота синдрому нічного переїдання та рівень мелатоніну в сечі підлітків

Т. В. Сорокман, Л. Ю. Хлуновська

Проблеми порушень харчової поведінки в сучасній медицині та психології належить особливе місце.

Мета роботи – вивчити частоту синдрому нічного переїдання та його кореляцію з рівнем мелатоніну в добовій сечі в підлітків.

Матеріали та методи. Здійснили первинний скринінг 486 підлітків віком 15–18 років зі скаргами на порушення харчової поведінки, надлишок маси тіла, ожиріння. Скринінг передбачав опитування, застосували тест «Депресивні розлади у підлітків» (ДРП), опитувальник нічного прийому їжі (Night Eating Questionnaire, NEQ), Нідерландський опитувальник харчової поведінки (DEBQ), а також антропометрію (індекс маси тіла, ІМТ). На другому етапі сформувавши вибірку з 56 підлітків, які відповідали критеріям синдрому нічного переїдання за DSM-5 (основна група), та 50 підлітків, у яких не було ознак синдрому (група порівняння). Визначили концентрацію метаболіту мелатоніну – 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у сечі методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-набору Buhlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA Kit (Швейцарія).

Результати. У 3 (8,8 %) підлітків-хлопців виявили дефіцит маси тіла, у 20 (58,8 %) – надлишкову масу тіла, у 1 (2,9 %) – ожиріння, тільки в 10 (29,4 %) осіб зареєстрували середні нормативні значення маси тіла. Серед підлітків-дівчат визначили по 1 (4,5 %) випадку з дефіцитом маси тіла й ожирінням, по 10 (45,5 %) – із надлишком маси тіла та середніми нормативними показниками. Згідно з опитувальником DEBQ, обмежувальний тип харчової поведінки виявили у 15 (26,8 %) підлітків, емоційний – у 30 (53,6 %), екстернальний – у 11 (19,6 %) випадках. Середній бал опитувальника NEQ становив $28,4 \pm 2,2$, позитивно корелював з ІМТ ($r = +0,62$, $p < 0,05$). Учасники, що перевищили поріг скринінгу для синдрому нічного переїдання ($n = 56$, 11,5 %), мали збільшений ІМТ ($p < 0,01$), підвищену ймовірність надлишкової ваги/ожиріння ($p = 0,001$), понаднормово споживали цукровмісні напої ($p < 0,001$), мали денний сон менше ніж двічі на тиждень ($p < 0,01$), меншу тривалість сну ($p < 0,01$), а також у них виявили високий і середній рівень депресії за тестом ДРП, нижчий рівень мелатоніну, що зворотно корелював з результатами опитувальника NEQ ($r = -0,68$, $p < 0,05$).

Висновки. Поширеність NES у підлітків становить 11,5 %. Серед типів харчової поведінки найчастіше виявляли емоційний тип (53,6 %). Підлітки з синдромом нічного переїдання мали вірогідно вищий загальний бал депресії ($96,7 \pm 8,06$, $p < 0,001$) і нижчий рівень 6-COMT ($22,89 \pm 3,44$, $p < 0,001$), що зворотно корелював зі ступенем синдрому нічного переїдання ($r = -0,68$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,74$; $p < 0,01$) та рівнем депресії ($r = -0,65$; $p < 0,01$).

Ключові слова:

підлітки, синдром нічного переїдання, мелатонін.

Зaporізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 681-686

The problem of eating disorders in modern medicine and psychology has a special place [1]. Every year, in Ukraine, the number of people with various variants of eating behavior is slowly but steadily growing, the number of requests for medical and psychological help is also growing [2]. Today, the issue of behavioral disorders in adolescence is one of the most pressing problems in the world [3,4]. It attracts the attention of psychologists and psychiatrists.

Eating disorders require close attention, as they can lead to severe mental and physical consequences [5–8], in particular, to the “Night Eating Syndrome” (NES). This syndrome was described in 1955 by A. J. Stunkard, W. J. Grace, H. G. Wolff [9] and was characterized by morning anorexia, evening hyperphagia and insomnia. In 2013, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) was published [10], in which the NES was first reflected in the section “Other specified nourishment disorders or eating disorders” (307.59, F50.8), that was recommended by the Ministry of Health of Ukraine for implementation in 2016 [11].

The prevalence of NES in different samples usually ranges from 0.3 % to 94.0 % [12–15]. Current NES diagnostic criteria include: nocturnal meals and/or evening hyperphagia at least twice a week, initial insomnia, and nocturnal awakenings. In addition, at least three of the following symptoms should be involved: morning anorexia, a strong desire to eat between dinner-to-bed time, insomnia, a belief that one needs to eat in order to get to sleep, and a worsened mood in the evening.

The relationship between NES and depressed mood and/or depression has been emphasized in the literature [16]. Some authors view the NES as a “circadian delay in food intake”. People with nocturnal eating disorders may suffer from hormonal imbalances, including melatonin dysfunction, because melatonin induces and supports sleep [17]. Studies [18] have shown that in children, there is a delay in the peak of melatonin levels, which is associated with more fragmented sleep during the night and suggested that melatonin plays an important role in the development of sleep-wake rhythm.

Taking into account the insufficient number of studies on the prevalence of NES among adolescent children, in particular in Ukraine, the wide range of its fluctuations, which may be due to the use of different diagnostic criteria, the presence of only separate studies on the possible role of melatonin in strengthening violations of the circadian regime of food consumption, especially in adolescence age, the study on the level of this hormone in persons with eating disorders is relevant.

Aim

The aim of this study was to examine the frequency of nocturnal overeating syndrome and its correlation with the level of melatonin in daily urine in adolescents.

Materials and methods

A sample of children was formed in stages. Primary screening (486 adolescents aged 15–18 years, who were selected on an outpatient basis according to the results of appeals to specialists of the Chernivtsi Regional Children’s

Clinical Hospital regarding complaints of eating disorders, overweight, obesity), included a survey (all participants filled out a socio-demographic questionnaire, the Depressive Disorders in Adolescents (DDA) test, developed on the basis of ATQ (The Automatic Thoughts Questionnaire for Children) [19], the Night Eating Questionnaire (NEQ) [20,21] containing 14 questions, from of which, all participants completed the first nine questions of the questionnaire, questions 10–12 were filled out by participants who woke up at night, and questions 13 and 14 were filled out by participants who snack before bed. With the exception of the seventh item of the questionnaire, all others were rated on a five-point Likert scale from 0 to 4. The seventh item asked for mood swings during the day and those who did not notice them rated this item as 0. Ukrainian study of validity and reliability was conducted by F. Laniush, A. Urbanovych [22]. The study was conducted using the Dutch Food Behavior Questionnaire (DEBQ), which contained subscales for emotional, external and limited food intake and anthropometry (determined by Body Mass Index (BMI)).

In the second stage, a sample of 56 (34 boys and 22 girls) was formed of adolescents who met the NES criteria inclusion: 15–18 years, NES according to DSM-5 (main group) and 50 adolescents (15–18 years old, 25 boys and 25 girls) who did not have NES (comparison group).

Exclusion criteria were serious physical or emotional illness, including diabetes and other endocrine disorders; use of psychotropic drugs, steroids, diuretics or hypnotics; concomitant eating disorders; participation in a weight loss program. Tobacco, caffeine and drug use were not evaluated.

Determination of the urine concentration of melatonin metabolite – 6-sulfatoxymelatonin (6-COMT) was performed (Ukrainian-German laboratory “Bukintermed”, Chernivtsi). To do this, the first morning portion of urine was collected (06:00) in sterile containers. Quantitative determination of urine 6-COMT was performed by ELISA using a set of reagents Buhlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA Kit (Switzerland) on an analyzer ImmunoChem-2100, HTI, USA.

Statistical processing of the results obtained was carried out on a personal computer ACER Intel® Core™ i3-7020 CPU @ 2.30GHz in the Windows 10 operating system using the programs “Microsoft Office Excel” and “Statistica 10” with standard methods of variational statistics. Quantitative and ordinal indicators were presented as an average value (M) ± standard deviation (s), qualitative – in the form of an absolute number of observations and a share (in %) of the total number of patients in the sample as a whole or in the corresponding group. A significance of the results was determined by the Student’s t-test (with a parametric data distribution) and the Mann-Whitney test (with a non-parametric data distribution). The normality of the distribution was determined by the Shapiro–Wilk test. The non-parametric Pearson test (χ^2) was used to check the significance of the overall relationship measure. The Fisher’s exact method was used to compare percentage data. Correlation analysis was performed using Spearman’s coefficients (r). Results were presented as M ± σ . Differences were considered statistically significant at P < 0.05.

Patient studies were conducted in accordance with the provisions of the 1975 Declaration of Helsinki, revised and amended in 2002, by the directives of the National Re-

search Ethics Committees. During the tests, all participants received informed consent and all measures were taken to ensure the anonymity of the participants.

Results

The subjects were divided into subgroups by age and sex (Table 1). At the initial examination, BMI was determined (Fig. 1). BMI in adolescents of the main group was 27.5 ± 2.5 kg/m², and in adolescents of the control group – 27.2 ± 3.9 kg/m². Among male adolescents, significantly higher rates of deviations from the normative mean values were found.

Thus, a deficit of body weight was in 8.8 %, overweight – in 58.8 %, obesity – in 2.9 % and the average normative values of body weight – only in 29.4 %. A slightly different distribution of BMI indicators was found among female respondents, in particular, 4.5 % – body weight deficit and obesity, 45.5 % – overweight and average normative indicators.

According to the DEBQ questionnaire, restrictive eating behaviors were identified in 15 adolescents; this type of eating behavior was characterized by deliberate efforts to achieve or maintain the desired weight through self-restriction in nutrition. Emotional type of eating behavior was identified in 30 adolescents; with this type of eating behavior, the desire to eat arises in response to negative emotional states. External type of eating behavior was identified in 11 adolescents; with this type of eating behavior, the desire to eat was stimulated not by a real feeling of hunger, but by the appearance of food, its smell, texture or contemplation of how others eat.

The distribution of adolescents by type of eating disorders depending on sex is presented in Fig. 2.

When analyzing the results of the questionnaire, it was found that eating disorders occurred in almost all adolescents with overweight or obesity. In the group of adolescents without excess body weight, eating disorders were found in 27.8 % of respondents. A combination of several types of eating disorders occurred in 61 % of overweight adolescents.

In total, according to the NEQ questionnaire, 56 adolescents (11.5 %) met the NES criteria (main group). The threshold value for the diagnosis of NES according to the NEQ was >25 points (the total score ranged from 0 to 52). The mean score of the questionnaire was 28.4 ± 2.2 and moderately positively correlated with BMI ($r = +0.62$, $P < 0.05$) (Fig. 3).

The amount of food consumed by adolescents in the main and comparison groups differed only moderately. Those who ate at night had 8.4 ± 0.6 episodes of food in 24 hours compared with 4.4 ± 0.3 in adolescents of the control group ($P < 0.001$).

The analysis included assessment on the following scales: eating at night (mean score 8.5 ± 1.1), evening hyperphagia (mean score 9.4 ± 1.6), morning anorexia (7.8 ± 1.8) and disorders of mood and sleep (mean score 6.3 ± 1.1).

Adolescents in the main group, woke up at night significantly more often (3.7 ± 1.1 times) than adolescents in the comparison group (0.30 ± 0.09 times, $P < 0.001$). In 84 % of cases, waking up at night in the main group of adolescents was related to eating. Among adolescents in the comparison

Table 1. Distribution of surveyed adolescents by sex and age

Age	Boys (n = 59)		Girls (n = 47)		Total, n/%
	Main group, n/%	Comparison group, n/%	Main group, n/%	Comparison group, n/%	
15	6/17.6	4/16.0	4/18.2	6/24.0	20/18.9
16	8/23.5	7/28.0	6/27.3	7/28.0	28/26.4
17	9/26.5	8/32.0	5/22.7	5/20.0	27/25.5
18	11/32.4	6/24.0	7/31.8	7/28.0	31/29.2
Total	34/100.0	25/100.0	22/100	25/100	106/100

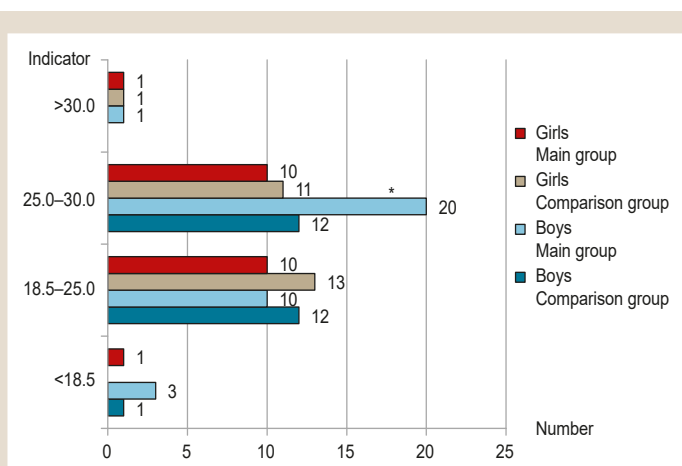


Fig. 1. Distribution of respondents by BMI.

*: $P < 0.05$.

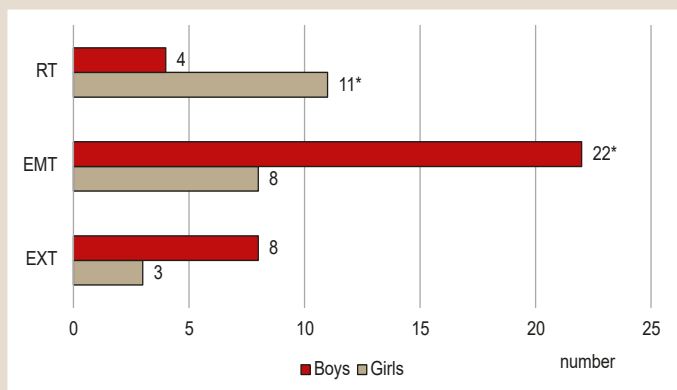


Fig. 2. Distribution of adolescents by type of eating disorders depending on sex.

EXT: external type of eating behavior; EMT: emotional type of eating behavior; RT: restrictive type of eating behavior; *: $P < 0.05$.

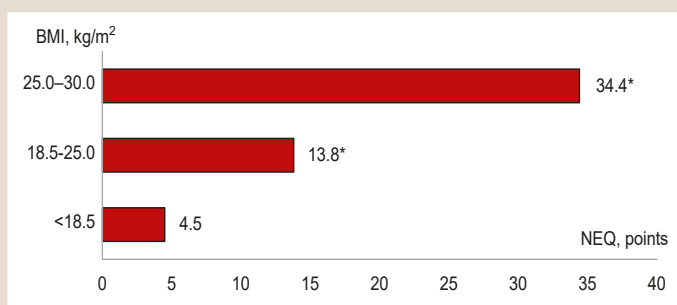


Fig. 3. Night Eating Questionnaire scores based on Body Mass Index.

*: $P < 0.05$.

Table 2. Indicators of 6-sulfatoxymelatonin in the urine of adolescents

6-COMT, ng/ml (n = 106)			
Boys (n = 59)		Girls (n = 47)	
Comparison group (n = 25)	Main group (n = 34)	Comparison group (n = 25)	Main group (n = 22)
47.23 ± 3.62	23.51 ± 4.16*	45.22 ± 2.91	22.34 ± 4.21*

*: the difference is significant, $P < 0.01$.

Table 3. Indicators of 6-sulfatoxymelatonin in the urine of adolescents with NES

NEQ, points	6-COMT, ng/ml	
	Boys (n = 34)	Girls (n = 22)
0–10, (n = 5)	31.51 ± 3.11, (n = 3)	30.44 ± 3.91, (n = 2)
11–25, (n = 20)	25.14 ± 2.12, (n = 10)	24.25 ± 2.77, (n = 10)
26–52, (n = 31)	14.17 ± 2.09*, (n = 21)	13.09 ± 2.11*, (n = 10)

*: $P < 0.01$

group, 64.0 % reported snacks after dinner, while 92.8 % of adolescents in the main group reported snacks after dinner and at bedtime ($\chi^2 = 6.34$, $P < 0.001$). Morning anorexia was reported by 21.4 % of those who ate at night and 16 % of those who did not eat at night ($\chi^2 = 2.23$, $P > 0.05$).

NES was significantly associated with sleep duration ($\chi^2 = 6.77$, $P < 0.01$). Adolescents with NES reported less sleep time and had a higher overall DDA score (96.7 ± 8.06) than adolescents in the comparison group (25.3 ± 2.4 , $P < 0.001$).

Participants who exceeded the screening threshold for NES (n = 56, 11.5 %) had increased BMI ($\chi^2 = 6.68$, $P < 0.01$), likelihood of overweight / obesity ($\chi^2 = 25.23$, $P = 0.001$), consumption of sugary drinks ($P < 0.001$), daytime sleep less than twice a week ($\chi^2 = 7.11$, $P < 0.01$), shorter sleep duration ($\chi^2 = 7.11$, $P < 0.01$). Among adolescents in the main group, 5 people (8.9 %) had a score on the DDA 102.6 ± 11.2 , which corresponded to a high level of depression, 31 people (57.1 %) – 46.4 ± 5.9 points, which corresponded to the average level of depression, the remaining 19 (33.9 %) had an average score corresponding to a low level of depression (23.3 ± 3.2).

People with nocturnal eating disorders may suffer from hormonal imbalances. In particular, the level of melatonin, a hormone that helps regulate sleep, can change dramatically during the night in such people. According to the results of our studies, the urine level of 6-COMT in the adolescents with NES, both overweight and normal weight, was significantly lower (22.89 ± 3.44) than in the comparison group (46.44 ± 4.26 , $P < 0.001$) (Table 2).

A moderate inverse relationship was established between melatonin and BMI in children with excess body weight ($r = -0.74$; $P < 0.01$) and the level of depression ($r = -0.65$; $P < 0.01$).

It should be noted that the urine level of 6-COMT in the adolescents depended on the degree of eating disorder. Thus, according to the NEQ results, the greater the number of points was scored by a teenager, the lower the 6-COMT was (Table 3).

An inverse correlation between melatonin and BMI in overweight children was established ($r = -0.7436$; $P < 0.01$).

There was no difference between the comparison group and main group in terms of the estimated time of falling asleep ($\chi^2 = 2.34$, $P > 0.05$), caloric content of the diet ($\chi^2 = 2.23$, $P > 0.05$) and a significant correlation between these indicators and the level of melatonin ($\chi^2 = 2.41$, $P > 0.05$).

Discussion

NES is associated with adverse health effects. NES is a form of eating disorder and can often coexist with the symptoms of other eating disorders [23–25]. The prevalence of NES is quite variable among adolescents and university students: from 2.9 % to 5.7 % among US college students to 13.8 % among Turkish university students [26–29], and studies [30,31] indicate an even greater NES prevalence in connection with COVID-19 infection. In this study, the prevalence of NES was 11.5 %, which is slightly higher than in other studies [32,33]. The difference can be explained by the fact that adolescents have higher levels of stress and more sleep problems than other age groups.

We evaluated the relationship between NES severity, body weight, depression, and melatonin in adolescent urine. The NES was first studied in a cohort of children aged 8–10 years [34] using the NEQ. In addition to the main symptoms (excessive evening snacks and night meals), other important clinical symptoms were identified: morning anorexia, insomnia, depressed mood, strong desire to eat in the evening and at night, the belief that one needs to eat in order to get to sleep [35].

Studies [36] have shown that American university students, due to eating disorders, had a high prevalence of anorexia nervosa, risk of self-harm, alcoholism, history of psychiatric disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder in the last year before the study. Individuals with NES were significantly more likely to have a history of underweight than overweight. Another study reported that individuals with NES showed increased anxiety about body shape and weight compared with the healthy control group. Adolescents who demonstrated the criteria for both overeating disorder and NES had a higher risk of eating and mood disorders than those who had a single disorder, and this may indicate the possibility of some synergy between these conditions. Studies demonstrated that NES had similar characteristics to other known eating disorders, including bulimia nervosa and overeating disorders [37]. Adolescents with common comorbidities such as depression, sleep disorders, other eating disorders, and those in periods of increased stress should be screened by the NEQ. Nocturnal meals are of interest because of the possible role in the development and maintenance of obesity [38,39] and the association with pathologies such as overeating, psychological distress [40,41], sleep disorders [42] and diabetes [43].

In our study, adolescents with NES symptoms also had the higher overall score on the depressive disorder scale, shorter sleep duration ($P < 0.01$), elevated BMI ($P < 0.01$), and the higher probability of obesity ($P = 0.001$). Our previous studies [44] found decreased melatonin levels in overweight children. Another study indicated increased melatonin levels in obese people [45]. The authors attributed this to the fact that melatonin, which is involved in antioxidant and anti-inflammatory protection, may be activated in the context of obesity as a compensatory mechanism. The body will start producing it to increase drowsiness and promote behaviors aimed at getting time to sleep, or to counteract the pro-inflammatory and oxidative stress effects of obesity and sleep deprivation. It is known that melatonin plays an important role in the development of sleep-wake rhythm [46].

A number of studies have shown that melatonin and melatonergic agents are effective in treating wakefulness because they can accelerate the onset of sleep, increase sleep duration, and slightly alter sleep patterns [47]. Melatonin agonists [48,49] have been approved by the EU and the US for the treatment of wakefulness and resynchronization of circadian rhythms. In this regard, it is possible to assume that melatonin plays a role in the development of NES. In our study, urinary melatonin levels in adolescents with NES were significantly lower than in adolescents without NES and correlated negatively with the severity of NES symptoms and BMI. Attenuation of nocturnal elevations in melatonin may be associated with the effects of corticotropin-releasing hormone (CRH), which inhibits melatonin secretion [50]. We did not measure CRH, but the results [51] indicated that CRH levels were increased.

Despite the fact that the NES remains an understudied condition, there is quite enough information about the identified comorbidities and complications that can be prevented in later life. Understanding the best treatment for patients who develop NES can be critical to preventing significant morbidity and potentially helping to halt its progression.

Conclusions

1. The prevalence of NES among adolescents is 11.5 %.
2. The results suggest a link between Body Mass Index, depression and melatonin levels in adolescents with NES.

Prospects for further research. Despite great efforts to find an effective diagnosis of this syndrome, further research is needed to distinguish between Night Eating Syndrome and other eating disorders, as well as the use of a multidisciplinary approach as a more promising management of these conditions.

Funding

This article is a fragment of the complex scientific research work of the Bukovinian State Medical University Ministry of Health of Ukraine: "Early diagnosis, treatment and prevention of associated pathology of gastrointestinal tract and thyroid gland in children", state registration No. 0116U002937.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.06.2022
Після доопрацювання / Revised: 09.08.2022
Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Information about authors:

Sorokman T. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7615-3466](https://orcid.org/0000-0001-7615-3466)

Khlunovska L. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9285-2336](https://orcid.org/0000-0002-9285-2336)

Відомості про авторів:

Сорокман Т. В., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Хлуновська Л. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії та медичної генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

References

- [1] Riccobono, G., Iannitelli, A., Pompili, A., Iorio, C., Stratta, P., Rossi, R., Bersani, G., & Pacitti, F. (2020). Night Eating Syndrome, circadian rhythms and seasonality: a study in a population of Italian university students. *Rivista di psichiatria*, 55(1), 47-52. <https://doi.org/10.1708/3301.32719>
- [2] Nyankovsky, S. L., Yatsula, M. S., Nyankovsky, O. S., & Tytusa, A. B. (2021). Dynamika stanu zdorovia shkoliariv v Ukraini za danymy anketnoho opytuvannya [The dynamics of the health of schoolchildren in Ukraine according to the questionnaire survey]. *Zdorov'e rebenka*, 13(5), 425-431. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141554>
- [3] Magai, D. N., Malik, J. A., & Koot, H. M. (2018). Emotional and Behavioral Problems in Children and Adolescents in Central Kenya. *Child psychiatry and human development*, 49(4), 659-671. <https://doi.org/10.1007/s10578-018-0783-y>
- [4] Giulio, P., & Gianfranco, F. (2021). Behavioural disorders in children and adolescents: Definition, clinical contexts, neurobiological profiles and clinical treatments. *Open Journal of Pediatrics and Child Health*, 6(1), 005-015. <https://doi.org/10.17352/ojpc.000030>
- [5] Laniush, F. V., & Urbanovych, A. M. (2020). Eating disorders in patients with type 2 diabetes. *Problemi Endokrinnoi Patologii*, 73(3), 119-125. <https://doi.org/10.21856/J-PEP.2020.3.15>
- [6] Sun, M., Hu, X., Li, F., Deng, J., Shi, J., & Lin, Q. (2020). Eating Habits and Their Association with Weight Status in Chinese School-Age Children: A Cross-Sectional Study. *International journal of environmental research and public health*, 17(10), 3571. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103571>
- [7] Guentcheva, I., Dugas, E. N., Hanusaik, N., Drapeau, V., Sylvestre, M. P., & O'Loughlin, J. (2020). Depression symptoms and night eating in young adulthood. *Eating and weight disorders : EWD*, 25(6), 1593-1600. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00796-4>
- [8] Lepley, T., Schwager, Z., & Khalid, Z. (2022). Identification and Management of Night Eating Syndrome in the Adolescent and Young Adult Population. *The primary care companion for CNS disorders*, 24(1), 21r03062. <https://doi.org/10.4088/PCC.21r03062>
- [9] Stunkard, A. J., Grace, W. J., & Wolff, H. G. (1955). The night-eating syndrome; a pattern of food intake among certain obese patients. *The American journal of medicine*, 19(1), 78-86. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(55\)90276-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(55)90276-x)
- [10] American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision (DSM-5-TR) (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (2016, December 5). *Pro vprovadzhennia u robotu zakladiv okhorony zdorovia Ukrainy piatoho vydannia Diahnostychnoho ta statystychnoho kerivnytstva z psichichnykh rozladiv* [On the implementation of health care institutions of Ukraine in the fifth edition of the Diagnostic and statistical guide to mental disorders (No. 1305)]. <http://consultant.parus.ua/?doc=0AJ7DC6950>
- [12] Latzer, Y., Tzischinsky, O., Hason Rozenstein, M., & Allison, K. (2014). Reliability and cross-validation of the Night Eating Questionnaire (NEQ): Hebrew version. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 51(1), 68-73.
- [13] Kaur, J., Dang, A. B., Gan, J., An, Z., & Krug, I. (2022). Night Eating Syndrome in Patients With Obesity and Binge Eating Disorder: A Systematic Review. *Frontiers in psychology*, 12, 766827. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.766827>
- [14] Bruzas, M. B., & Allison, K. C. (2019). A Review of the Relationship between Night Eating Syndrome and Body Mass Index. *Current obesity reports*, 8(2), 145-155. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00331-7>
- [15] He, J., Huang, F., Yan, J., Wu, W., Cai, Z., & Fan, X. (2018). Prevalence, demographic correlates, and association with psychological distress of night eating syndrome among Chinese college students. *Psychology, health & medicine*, 23(5), 578-584. <https://doi.org/10.1080/13548506.2017.1400669>
- [16] Farhangi, M. A. (2019). Night Eating Syndrome and Its Relationship with Emotional Eating, Sleep Quality and Nutritional Status Among Adolescents' Boys. *Community mental health journal*, 55(8), 1411-1418. <https://doi.org/10.1007/s10597-019-00395-8>
- [17] McDonagh, M. S., Holmes, R., & Hsu, F. (2019). Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *Journal of child neurology*, 34(5), 237-247. <https://doi.org/10.1177/0883073818821030>
- [18] Rodríguez-Cortés, F. J., Morales-Cané, I., Rodríguez-Muñoz, P. M., Cappadona, R., De Giorgi, A., Manfredini, R., Rodríguez-Borrego, M. A., Fabbian, F., & López-Soto, P. J. (2022). Individual Circadian

- Preference, Eating Disorders and Obesity in Children and Adolescents: A Dangerous Liaison? A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Children*, 9(2), 167. <https://doi.org/10.3390/children9020167>
- [19] Schniering, C. A., & Rapee, R. M. (2002). Development and validation of a measure of children's automatic thoughts: the children's automatic thoughts scale. *Behaviour research and therapy*, 40(9), 1091-1109. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(02\)00022-0](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(02)00022-0)
- [20] Allison, K. C., Lundgren, J. D., O'Reardon, J. P., Martino, N. S., Sarwer, D. B., Wadden, T. A., Crosby, R. D., Engel, S. G., & Stunkard, A. J. (2008). The Night Eating Questionnaire (NEQ): psychometric properties of a measure of severity of the Night Eating Syndrome. *Eating behaviors*, 9(1), 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2007.03.007>
- [21] Allison, K. C., Lundgren, J. D., O'Reardon, J. P., Geliebter, A., Gluck, M. E., Vinai, P., Mitchell, J. E., Schenck, C. H., Howell, M. J., Crow, S. J., Engel, S., Latzer, Y., Tzischinsky, O., Mahowald, M. W., & Stunkard, A. J. (2010). Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *The International journal of eating disorders*, 43(3), 241-247. <https://doi.org/10.1002/eat.20693>
- [22] Laniush, F., & Urbanovych, A. (2021). Opytuvalnyk dlia vyznachennia syndromu nichnoho pereidannia (NEQ) – validatsiia ta adaptatsiia dlia ukrainskoi populiatzii [Night-Eating Questionnaire (NEQ) – validation and adaptation for the Ukrainian population]. *Endocrinologia*, 26(3), 311-318. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.311>
- [23] Zou, M., Northstone, K., Perry, R., Johnson, L., & Leary, S. (2022). The association between later eating rhythm and adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 80(6), 1459-1479. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab079>
- [24] Cha, K. (2022). A Longitudinal Approach to the Relationships Among Sleep, Behavioral Adjustment, and Maternal Depression in Preschoolers. *Frontiers in psychology*, 13, 819657. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.819657>
- [25] He, J., Ji, F., Zhang, X., & Fan, X. (2019). Psychometric properties and gender invariance of the simplified Chinese version of Night Eating Questionnaire in a large sample of mainland Chinese college students. *Eating and weight disorders : EWD*, 24(1), 57-66. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0553-7>
- [26] Pruessner, L., Hartmann, S., Rubel, J. A., Lalk, C., Barnow, S., & Timm, C. (2022). Integrating a web-based intervention into routine care of binge-eating disorder: Study protocol for a randomized controlled trial. *Internet interventions*, 28, 100514. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2022.100514>
- [27] Da Silva, F., Pinto, T. F., de Souza, E. A., de Bruin, V., & de Bruin, P. (2020). Adaptation of the night eating questionnaire for Brazilian adolescents. *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)*, 13(2), 103-106. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200002>
- [28] Chan, Y. L., Samy, A. L., Tong, W. T., Islam, M. A., & Low, W. Y. (2020). Eating Disorder Among Malaysian University Students and Its Associated Factors. *Asia-Pacific journal of public health*, 32(6-7), 334-339. <https://doi.org/10.1177/1010539520947879>
- [29] Oğur, S., Aksoy, A., & Selen, H. (2016). Tendency of university students to eating behavior disorder: The case of Bitlis Eren University. *BEÜ Sci J*, 5, 14-26.
- [30] Yıldız, M., Sarıkaya, S., Temin, S., Dener, B., Kocaturk, R., Sariyer, E., ... Karahan, M. (2021). Night eating syndrome and sleep quality among Turkish university students in COVID-19 pandemic. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 8(2), 135. https://doi.org/10.4103/jnbs.jnbs_27_21
- [31] Rodgers, R. F., Lombardo, C., Cerolini, S., Franko, D. L., Omori, M., Fuller-Tyszkiewicz, M., Linardon, J., Courtet, P., & Guillaume, S. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *The International journal of eating disorders*, 53(7), 1166-1170. <https://doi.org/10.1002/eat.23318>
- [32] Matsui, K., Komada, Y., Nishimura, K., Kuriyama, K., & Inoue, Y. (2020). Prevalence and Associated Factors of Nocturnal Eating Behavior and Sleep-Related Eating Disorder-Like Behavior in Japanese Young Adults: Results of an Internet Survey Using Munich Parasomnia Screening. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 1243. <https://doi.org/10.3390/jcm9041243>
- [33] Tucker, J. M., Siegel, R., Murray, P. J., Han, J. C., Boyer, K., Reed, N., Allenby, T., & Novick, M. (2022). Acceptability of Time-Limited Eating in Pediatric Weight Management. *Frontiers in endocrinology*, 13, 811489. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.811489>
- [34] Lundgren, J. D., Drapeau, V., Allison, K. C., Gallant, A. R., Tremblay, A., Lambert, M. A., Lemieux, S., O'Loughlin, J. L., Pérusse, L., & Stunkard, A. J. (2012). Prevalence and familial patterns of night eating in the Québec adipose and lifestyle investigation in youth (QUALITY) study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(8), 1598-1603. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.80>
- [35] Moustafa, A. F., Quigley, K. M., Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., & Chao, A. M. (2021). A systematic review of binge eating, loss of control eating, and weight loss in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(8), 1259-1271. <https://doi.org/10.1002/oby.23185>
- [36] Mitchison, D., Mond, J., Bussey, K., Griffiths, S., Trompeter, N., Lovern, A., Pike, K. M., Murray, S. B., & Hay, P. (2020). DSM-5 full syndrome, other specified, and unspecified eating disorders in Australian adolescents: prevalence and clinical significance. *Psychological medicine*, 50(6), 981-990. <https://doi.org/10.1017/S003329719000898>
- [37] He, J., Song, J., Chen, G., Cai, Z., & Niu, R. (2022). Patterns of perceived parenting styles and associations with night eating syndrome symptoms and correlates among Chinese adolescents: a latent profile analysis. *Eating and weight disorders : EWD*, 27(3), 1001-1010. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01265-7>
- [38] Sutcu, C., Pamuk, G., & Ongel, K. (2021). Evaluation of night eating syndrome in individuals with and without obesity. *Endokrynologia Polska*, 72(5), 539-544. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0046>
- [39] Kansra, A. R., Lakkunarajah, S., & Jay, M. S. (2021). Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Frontiers in pediatrics*, 8, 581461. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>
- [40] Yahia, N., Brown, C., Potter, S., Szymanski, H., Smith, K., Pringle, L., Herman, C., Uribe, M., Fu, Z., Chung, M., & Geliebter, A. (2017). Night eating syndrome and its association with weight status, physical activity, eating habits, smoking status, and sleep patterns among college students. *Eating and weight disorders : EWD*, 22(3), 421-433. <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0403-z>
- [41] Tzischinsky, O., Tokatly Latzer, I., Alon, S., & Latzer, Y. (2021). Sleep Quality and Eating Disorder-Related Psychopathologies in Patients with Night Eating Syndrome and Binge Eating Disorders. *Journal of clinical medicine*, 10(19), 4613. <https://doi.org/10.3390/jcm10194613>
- [42] Matsui, K., Komada, Y., Okajima, I., Takaesu, Y., Kuriyama, K., & Inoue, Y. (2021). A Cross-Sectional Study of Evening Hyperphagia and Nocturnal Ingestion: Core Constituents of Night Eating Syndrome with Different Background Factors. *Nutrients*, 13(11), 4179. <https://doi.org/10.3390/nu13114179>
- [43] Petroni, M. L., Barbanti, F. A., Bonadonna, R., Bruno, G., Caletti, M. T., Croci, M., D'Eusebio, C., Dei Cas, A., Invitti, C., Merlo, F., Molteni, A., Pontiroli, A., Trento, M., Veronelli, A., Vigili di Kreutzenberg, S., & Marchesini, G. (2019). Dysfunctional eating in type 2 diabetes mellitus: A multicenter Italian study of socio-demographic and clinical associations. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 29(9), 983-990. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.06.006>
- [44] Sorokman, T. V., Makarova, O. V., & Kolesnik, D. I. (2019). Stan melatonin-asotioivanoi hormonalnoi systemy v ditei iz nadmirnoiu masoiu tila [The state of the melatonin-associated hormonal system in children with overweight]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 15(6), 469-474. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.6.2019.185409>
- [45] Gombert, M., Martin-Carbonell, V., Pin-Arboledas, G., Carrasco-Luna, J., Carrasco-García, Á., & Codoñer-Franch, P. (2021). Melatonin Levels in Children with Obesity Are Associated with Metabolic Risk and Inflammatory Parameters. *Nutrients*, 13(10), 3629. <https://doi.org/10.3390/nu13103629>
- [46] Zapp, A. A., Fischer, E. C., & Deuschle, M. (2017). The effect of agomelatine and melatonin on sleep-related eating: a case report. *Journal of medical case reports*, 11(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1438-5>
- [47] Nikolaev, G., Robeva, R., & Konakchieva, R. (2021). Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 471. <https://doi.org/10.3390/ijms23010471>
- [48] Cecon, E., Oishi, A., & Jockers, R. (2018). Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *British journal of pharmacology*, 175(16), 3263-3280. <https://doi.org/10.1111/bph.13950>
- [49] Delaney, C. L., & Byrd-Bredbenner, C. (2022). Family Social Support and Weight-Related Behaviors of School-Age Children: An Exploratory Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 19(14), 8501. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148501>
- [50] Checa-Ros, A., Muñoz-Hoyos, A., Molina-Carballo, A., Muñoz-Gallego, A., Narbona-Galdó, S., Jerez-Calero, A., & Augustin-Morales, M. (2017). Analysis of Different Melatonin Secretion Patterns in Children With Sleep Disorders: Melatonin Secretion Patterns in Children. *Journal of child neurology*, 32(12), 1000-1008. <https://doi.org/10.1177/0883073817726680>
- [51] Wu, Z., Xiao, L., Wang, H., & Wang, G. (2021). Neurogenic hypothesis of positive psychology in stress-induced depression: Adult hippocampal neurogenesis, neuroinflammation, and stress resilience. *International Immunopharmacology*, 97, 107653. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107653>

Зв'язок стану скелетних м'язів і порушень ліпідного обміну в виникненні інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Г. О. Леженко ^{id}A,E,F, О. Є. Пашкова ^{id}*C,D, Н. І. Чудова ^{id}B,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

Мета роботи – встановити можливий взаємозв'язок між станом скелетних м'язів, змінами ліпідного обміну та виникненням інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали та методи. Обстежили 98 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 11 до 17 років. Залежно від стану скелетних м'язів пацієнтів поділили на 3 групи: перша – 22 дитини без порушень з боку м'язової системи; друга – 42 хворих на динапенію; третя – 34 пацієнти з діабетичною міопатією. Контрольна група включала 30 умовно здорових дітей. Групи репрезентативні за віком, статтю та індексом маси тіла. В усіх дітей визначили масу скелетної мускулатури, жирову масу, надалі обчислили індекс скелетної мускулатури та відсоток жиру в організмі. Здійснили сономіографію передньої групи м'язів стегна, визначили їхню товщину, ступінь і коефіцієнт гіпотрофії м'язів. Встановили рівень глюкози крові натще, холестерину, тригліцеридів у сироватці крові, а також тригліцерид-глюкозний індекс (TyG-індекс). Інсулінорезистентність діагностували, якщо TyG-індекс становив понад 4,33 ум. од.

Результати. При розвитку діабетичної міопатії, крім зменшення м'язової маси, спостерігали перерозподіл компонентного складу тіла шляхом збільшення частки жирової маси. Ці зміни супроводжувалися порушенням ліпідного обміну: підвищенням рівня холестерину, тригліцеридів у сироватці крові, а також підвищенням TyG-індексу. Так, останній показник перевищував пороговий рівень (4,33 ум. од.) у 32,4 % дітей із діабетичною міопатією, 9,5 % пацієнтів із динапенією; жодного випадку не зареєстрували серед осіб із нормальним станом м'язової системи. Зіставлення клініко-лабораторних показників залежно від TyG-індексу показало, що у дітей, у яких цей показник перевищував 4,33 ум. од., збільшена частка жирової маси, порушено глікемічний контроль, більша добова доза інсуліну, виявлено комбіновану гіперліпідемію та феномен «ранкової зорі»; це свідчило про наявність у них інсулінорезистентності.

Висновки. У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дисфункція скелетних м'язів є фактором ризику виникнення інсулінорезистентності, а її чутливий маркер – TyG-індекс. Простота обчислення цього показника сприяє його використанню в щоденній клінічній практиці.

Ключові слова:

діти, цукровий діабет, діабетична міопатія, дисліпідемія, інсулінорезистентність.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 687-694

*E-mail:

elenapashkova0901@gmail.com

The association between the skeletal muscle state, lipid metabolism disorders and the development of insulin resistance in children with type 1 diabetes mellitus

H. O. Lezhenko, O. Ye. Pashkova, N. I. Chudova

The aim of the study. To establish a possible association between the skeletal muscles state, changes in lipid metabolism and the development of insulin resistance in children with type I diabetes mellitus.

Materials and methods. 98 children with type 1 diabetes, aged from 11 to 17 years, were examined. Children were divided into 3 groups depending on the state of skeletal muscles: the first group – 22 children without disorders of the muscular system; the second group – 42 children with dynapenia; the third group – 34 patients with diabetic myopathy. The control group – 30 conditionally healthy children. The groups were representative by age, sex, and body mass index.

Children were subjected to examinations of skeletal muscle mass and fat mass, followed by calculation of the skeletal muscle index and body fat percentage, sonomyography of the anterior group of thigh muscles with their thickness determination, measurements of the degree and coefficient of muscle hypotrophy, fasting blood glucose level, serum cholesterol, triglycerides and triglyceride-glucose (TyG) index. Insulin resistance was diagnosed when the TyG index was higher than 4.33 c. u.

Results. It was found that the development of diabetic myopathy, in addition to a decrease in muscle mass, was characterized by a redistribution of the body component composition due an increase in the fat mass proportion. These changes were accompanied by a disturbance of lipid metabolism in the form of increase in serum cholesterol level, triglycerides and TyG index, which was 4.33 c. u. higher in 32.4 % of children with diabetic myopathy, and in 9.5 % of children with dynapenia, while among patients with normal state of the muscular system, the TyG index exceeded the threshold value in no case. Comparison of clinical and laboratory indicators depending on the TyG index level found an increase in the fat mass proportion, a violation of glycemic control, an increase in the daily dose of insulin, appearance of combined hyperlipidemia and the dawn phenomenon in children with an indicator that was higher than 4.33 c. u. All these were indicative of the insulin resistance development.

Conclusions. Skeletal muscle dysfunction in children with type 1 diabetes is a causal risk factor for the development of insulin resistance, a sensitive marker of which is the TyG index. The simplicity of calculating this indicator allows it to be used in daily clinical practice.

Key words:

children, diabetes mellitus, diabetic myopathy, dyslipidemia, insulin resistance.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 687-694

Відомо, що інсулінорезистентність, пов'язана з підвищеним ризиком виникнення мікро- та макросудинних ускладнень, – важливий метаболічний компонент ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу. Цей стан є досі недооціненим аспектом діабету 1 типу, коли інсулінорезистентність може виникати незалежно від наявності ожиріння та метаболічного синдрому, особливо в підлітковому віці [1].

Інсулін регулює гомеостаз глюкози, діючи передусім на печінкову, м'язову та жирову тканини. І якщо в печінковій тканині інсулін пригнічує глікогеногенез і глікогеноліз, знижуючи вироблення глюкози та індукуючи накопичення глікогену, то в м'язовій і жировій тканинах він спричиняє поглинання, зберігання та використання глюкози [2]. Через свою велику масу скелетні м'язи є основним місцем поглинання глюкози та одним із найважливіших органів-мішеней, на який впливає передача сигналів інсуліну; вони «відповідальні» за чутливість усього організму до інсуліну [3,4] та відіграють провідну роль у виникненні інсулінорезистентності, зокрема при цукровому діабеті 1 типу у хворих без ожиріння [5,6].

Формування м'язової інсулінорезистентності призводить до порушення метаболізму глюкози та жирних кислот [7]. Це підтверджено в нещодавніх дослідженнях, результати яких довели: спричинена дієтою втрата ваги швидко покращує печінкову, але не м'язову резистентність до інсуліну [4]. Показано також, що фізичні вправи можуть більше впливати на поліпшення чутливості до інсуліну шляхом синтезу м'язового глікогену, а отже стимульованого інсуліном видалення глюкози, ніж ізольоване зниження індексу маси тіла [8].

Відомо, що один із механізмів виникнення м'язової інсулінорезистентності, крім порушення на рівні внутрішньоклітинних переносників глюкози GLUT-4, що супроводжується зниженням потрапляння та споживання глюкози міоцитами [9], – накопичення надмірної кількості вільних жирних кислот, які є субстратом для надлишкового синтезу тригліцеридів [10]. З виникненням інсулінорезистентності асоціюється також комбінована гіперліпідемія – розлад, що пов'язаний із підвищенням рівня загального холестерину та тригліцеридів [1]. Встановили, що саме у хворих на цукровий діабет 1 типу підлітків дисліпідемія поширеніша, ніж у дорослих із цукровим діабетом 1 типу [11]. Це пов'язано передусім із гіршим глікемічним контролем у підлітків [12]. Отже, саме ліпотоксичність і глюкозотоксичність – ключові фактори виникнення інсулінорезистентності [13,14].

Незважаючи на те, що здійснили чимало досліджень різних аспектів інсулінорезистентності в дітей і підлітків, багато питань залишаються відкритими. Зокрема, до кінця не визначено зв'язок між дисфункцією м'язової системи та формуванням інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Для оцінювання інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 1 типу використовують інсуліновий супресивний тест, інсуліновий тест толерантності та еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп, який вважають «золотим» стандартом визначення чутливості до інсуліну. Проте ці методи застосовують, як правило, з науковою метою та майже не використовують у клінічній практиці. Тому пошук методів діагностики інсулінорезистентності продовжується.

Враховуючи, що інсулінорезистентність часто супроводжується порушеннями ліпідного та глюкозного обміну, як альтернативний метод визначення чутливості до інсуліну запропонували тригліцерид-глюкозний індекс. Він має щільну кореляцію з еуглікемічним гіперінсулінемічним клемпом і вищу діагностичну точність, ніж індекс НОМА. Це дає змогу виявляти інсулінорезистентність на ранніх стадіях, у тому числі в дітей без ожиріння [15].

Мета роботи

Встановити можливий взаємозв'язок між станом скелетних м'язів, змінами ліпідного обміну та виникненням інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

Під наглядом перебували 98 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 11 до 17 років. Пацієнти перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР.

Залежно від стану скелетних м'язів обстежених поділили на 3 групи: перша – 22 дітей, які не мали порушень з боку м'язової системи; друга – 42 пацієнти, у котрих стан м'язової системи відповідав динапенії; третя – 34 хворих на діабетичну міопатію. Контрольну групу склали 30 умовно здорових дітей. Усі групи репрезентативні за віком і статтю дітей, індексом маси тіла (ІМТ). У дослідження на залучали осіб, котрі не дали письмову інформовану згоду на участь, пацієнтів з ожирінням або надмірною масою тіла, гострими запальними процесами або вродженими вадами в стадії декомпенсації, а також дітей, які професійно займалися спортом.

Усім обстеженим виміряли зріст і масу тіла. Масу скелетної мускулатури в дітей віком менше ніж 15 років визначили за формулою А. М. Peters [16]. У старших за 15 років пацієнтів для розрахунку м'язової маси використали формулу Р. Воег, що враховує стать [17]. Для кількісного оцінювання стану м'язової маси застосували індекс скелетної мускулатури (ІСМ) [18]. Крім того, визначили відсоток жиру в організмі (ВЖ) [19] та жирову масу [20].

Силу скелетної мускулатури оцінювали за допомогою кистьового пружинного динамометра ДК-50. Для нівелювання впливу віку дитини на м'язову силу обчислювали її відносний показник – індекс кистьової сили (ІКС), який розраховували за формулою: $ІКС = (\text{сила кисти} / m) \times 100 \%$ (сила кисти, кгс; m – маса тіла, кг).

Діабетичну міопатію діагностували у хлопців, якщо індекс кистьової сили дорівнював менше ніж 49,6 %, у дівчат – менше ніж 43,0 %, а індекс скелетної мускулатури становив менше ніж 75,3 % незалежно від статі. Якщо знижений лише індекс кистьової сили, а ІСМ становив 75,3 % і більше, діагностували динапенію [21].

Усім пацієнтам основної та контрольної груп здійснили сономіографію, застосувавши ультразвуковий діагностичний доплерівський апарат SA 8000 Live з лінійним датчиком із частотою 6–12 МГц. За допомогою ультразвукового дослідження оцінювали товщину передньої групи м'язів стегна. М'язи стегна вивчали на рівні верхньої та середньої третини, чітко по попе-

Таблиця 1. Індекс скелетної мускулатури та індекс жирової маси в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від стану скелетних м'язів, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група, n = 22	Друга група, n = 42	Третя група, n = 34	Контрольна група, n = 30
ІСМ, %	81,52 (79,53; 84,27)	81,06 (78,67; 85,71)	70,57 (68,30; 72,59) ^{1,2,3}	81,38 (77,12; 84,05)
ВЖ, %	15,71 (13,77; 20,44)	18,66 (13,46; 22,41)	24,73 (19,75; 26,87) ^{1,2,3}	16,37 (11,60; 18,81)
М'язова маса/жирова маса, ум. од.	5,26 (3,93; 6,16)	4,47 (3,50; 6,10)	2,93 (2,60; 3,67) ^{1,2,3}	5,14 (4,39; 7,45)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показників дітей першої групи; ³: p < 0,05 – порівняно з показниками дітей другої групи.

Таблиця 2. Товщина передньої групи м'язів стегна та коефіцієнт гіпотрофії в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від стану скелетних м'язів, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група, n = 22	Друга група, n = 42	Третя група, n = 34	Контрольна група, n = 30
Товщина передньої групи м'язів стегна, см	2,9 (2,6; 2,3)	2,8 (2,2; 3,1)	2,7 (1,8; 2,8) ^{1,2}	2,85 (2,50; 3,35)
Коефіцієнт гіпотрофії, %	-7,31 (-14,06; 3,51)	-3,52 (-16,79; 12,75)	14,35 (7,1; 34,9) ^{1,2,3}	-0,01 (-9,60; 9,83)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показників дітей першої групи; ³: p < 0,05 – порівняно з показниками дітей другої групи.

речному зрізу (перпендикулярно сигналу від поверхні стегнової кістки).

Для визначення ступеня гіпотрофії (СГ) м'язів, що характеризує відносне зменшення товщини м'яза щодо норми, використали формулу [22]:

$$СГ = Тцд / Тк \times 100 \%,$$

де Тцд – товщина м'яза хворого на цукровий діабет, мм;

Тк – товщина м'яза в нормі, мм;

Для мінімізації впливу віку та статі показник товщини м'язів співвідносили до ІМТ дитини у відсотках. Отже, ступінь гіпотрофії м'язів розраховували за формулою:

$$СГ = (Тцд / ІМТцд) / (Тк / ІМТк) \times 100 \%,$$

де Тцд – товщина м'яза хворого на цукровий діабет, мм;

Тк – товщина м'яза в нормі, мм;

ІМТцд – індекс маси тіла хворого на цукровий діабет, кг/м²;

ІМТк – індекс маси тіла в нормі, кг/м².

За норму (Тк, ІМТк) взяли медіану показника в контрольній групі.

Застосувавши значення СГ, обчислили коефіцієнт гіпотрофії (КГ) (%) м'яза [22]: КГ = 100 – СГ.

Усім дітям виконали біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози крові натще, холестерину, тригліцеридів, білірубіну та рівня печінкових трансаміназ.

Для оцінювання інсулінорезистентності визначили тригліцерид-глюкозний індекс (ТуG) за формулою [23]: ТуG = ln [тригліцериди натще (дг/мл) × глюкоза натще (дг/мл)] / 2.

Інсулінорезистентність діагностували, якщо ТуG-індекс становив понад 4,33 ум. од. [24].

Статистично результати опрацювали за допомогою пакету статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Нормальність розподілу перевірили за тестом асиметрії Шапіро-Вілка. Порівнюючи ознаки, використали медіану та квартилі Me (Q25; Q75). Достовірність відмінностей результатів для різних груп визначили за критерієм Стюдента. Кореляційні зв'язки встановили за коефіцієнтом Пірсона. Відмінності вважали вірогідними при p < 0,05.

Під час планування дослідження отримали дозвіл локальної комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Всі процедури, здійснені протягом дослідження за участю дітей, відповідали етичним стандартам інституційного, національного комітетів,

а також Гельсінської декларації 1964 року з пізнішими поправками або зіставним етичним стандартам. Інформовану згоду на участь надав кожен з учасників дослідження та офіційні опікуни.

Результати

За даними, що наведені в таблиці 1, у дітей, хворих на цукровий діабет, у разі виникнення діабетичної міопатії визначали перерозподіл компонентного складу тіла – збільшення частки жирової маси. Про це свідчило вірогідне збільшення ВЖ і зменшення співвідношення м'язової та жирової маси.

Враховуючи, що з дослідження виключили дітей з ожирінням, припустили: збільшення жирової маси в дітей із діабетичною міопатією відбувалося шляхом збільшення міжм'язової жирової тканини, яка може бути ключовим фактором регуляції чутливості скелетних м'язів до інсуліну та виникнення метаболічної дисфункції [25]. Це підтверджено результатами визначення товщини передньої групи м'язів стегна, що в пацієнтів із діабетичною міопатією вірогідно менша, ніж у дітей і контрольної, і першої групи (табл. 2).

Коефіцієнт гіпотрофії в дітей із діабетичною міопатією у 16 разів вищий за відповідне значення в групі контролю (p < 0,05), а в пацієнтів першої та другої груп не мав статистично значущої різниці порівняно з контролем (p > 0,05).

Надалі оцінили показники ліпідного обміну в дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від стану м'язової системи (табл. 3). В усіх групах пацієнтів із цукровим діабетом визначили підвищення рівня загального холестерину порівняно з обстеженими контрольної групи. Вміст тригліцеридів у сироватці крові пацієнтів першої групи, тобто у яких не виявлено зміни з боку м'язової системи, співвідносний із таким у контрольній групі.

З прогресуванням порушень стану скелетної мускулатури спостерігали поступове збільшення рівнів тригліцеридів у сироватці крові з максимальними значеннями в третій групі дітей (в 1,4 раза вище, ніж у контрольній групі, p < 0,05). Отже, діагностували комбіновану гіперліпідемію, що супроводжувалася порушенням співвідношення тригліцеридів і холестерину. В першій групі дітей це співвідношення – на рівні контрольної групи, а в другій групі спостерігали лише тенденцію до його збільшення.

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від стану м'язової системи, Me (Q25; Q75)

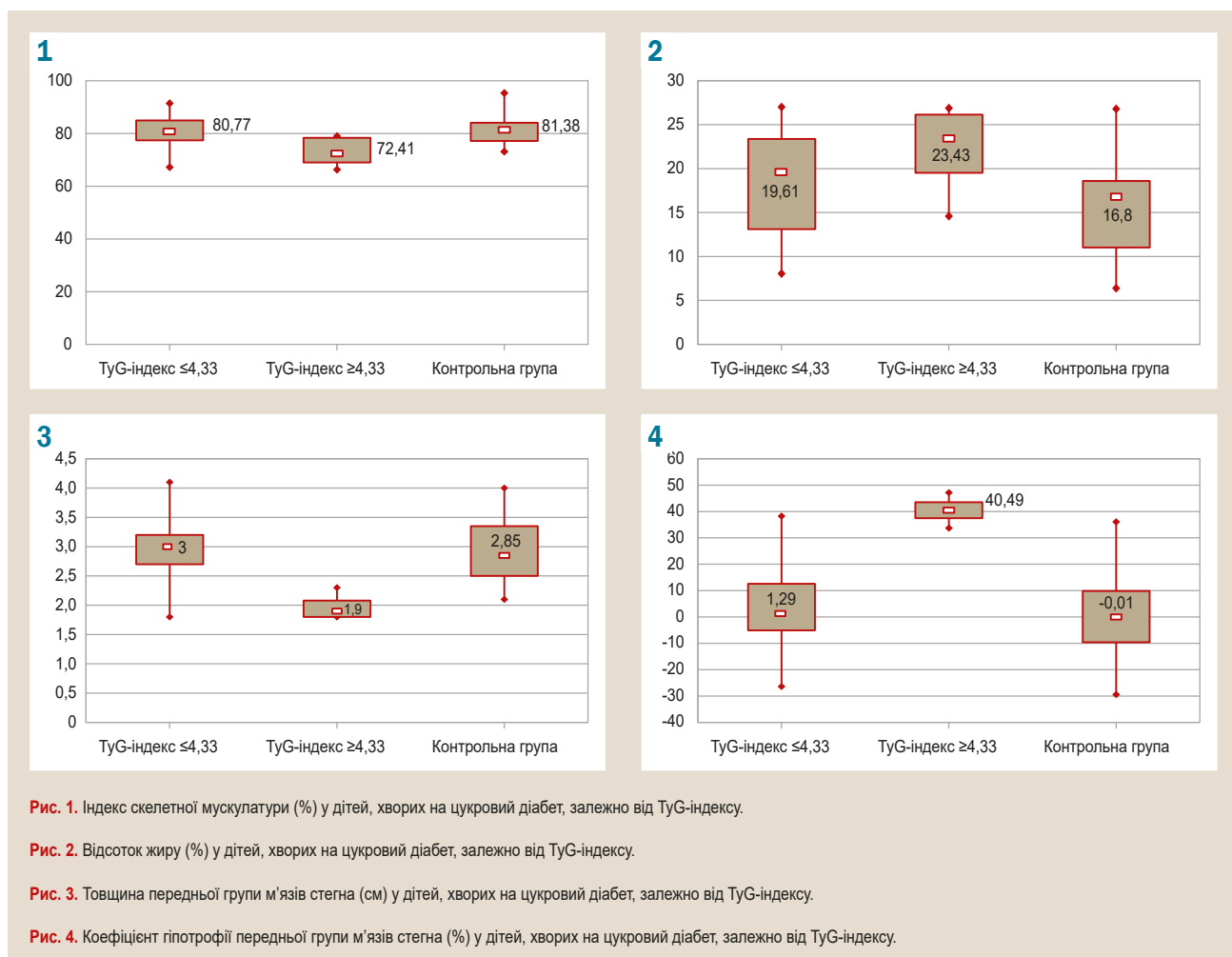
Показник, одиниці вимірювання	Перша група, n = 22	Друга група, n = 42	Третя група, n = 34	Контрольна група, n = 30
Холестерин, ммоль/л	4,64 (4,23; 4,98) ¹	4,42 (3,85; 5,09) ¹	4,49 (4,09; 5,02) ¹	3,97 (3,50; 4,47)
Тригліцериди, ммоль/л	0,83 (0,64; 1,02)	0,90 (0,70; 1,22) ¹	1,24 (0,83; 1,76) ^{1,2}	0,79 (0,64; 1,03)
Тригліцериди/холестерин, ум. од.	0,17 (0,14; 0,25)	0,21 (0,15; 0,30)	0,29 (0,19; 0,35) ^{1,2,3}	0,20 (0,18; 0,26)
TyG-індекс, ум. од.	3,77 (3,59; 4,03) ¹	3,87 (3,68; 4,10) ¹	4,13 (3,81; 4,35) ^{1,2}	3,57 (3,51; 3,71)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показників дітей першої групи; ³: p < 0,05 – порівняно з показниками дітей другої групи.

Таблиця 4. Показники ліпідного обміну в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від TyG-індексу

Показник, одиниці вимірювання	Діти, хворі на цукровий діабет		Контрольна група, n = 30
	TyG-індекс ≤4,33 ум. од., n = 83	TyG-індекс ≥4,33 ум. од., n = 15	
Холестерин, ммоль/л	4,49 (3,97; 5,02) ¹	5,75 (4,92; 6,41) ^{1,2}	3,97 (3,5; 4,47)
Тригліцериди, ммоль/л	0,84 (0,69; 1,10)	2,26 (1,80; 2,85) ^{1,2}	0,79 (0,64; 1,03)
Тригліцериди/холестерин, ум. од.	0,19 (0,14; 0,25)	0,43 (0,33; 0,50) ^{1,2}	0,20 (0,18; 0,26)

¹: p < 0,05 – порівняно з показниками контрольної групи; ²: p < 0,05 – щодо показника дітей, хворих на цукровий діабет, із TyG-індексом ≤4,33 ум. од.



Наступний етап роботи передбачав оцінювання змін TyG-індексу. Встановили, що навіть у хворих на цукровий діабет дітей, у яких не було порушень з боку м'язової системи, спостерігали достовірне підвищення TyG-індексу порівняно з контрольною групою (p < 0,05). Найвищі значення TyG-індексу встановили в групі пацієнтів із діабетичною міопатією. Зазначимо, що серед пацієнтів з діабетичною міопатією майже у кожній третій дитини (32,4%) TyG-індекс був вищим за 4,33 ум. од., тобто, на нашу думку, у цих дітей були ознаки інсулінорезистент-

ності. У групі дітей із динапенією таких пацієнтів лише 4 (9,5%), а в групі пацієнтів із нормальним станом м'язової системи в жодному випадку TyG-індекс не перевищував порогове значення.

У результаті аналізу виявили, що підвищення TyG-індексу не впливало на ІМТ дітей, хворих на цукровий діабет. Не встановили статистично вірогідну різницю за показником ІМТ між пацієнтами з нормальним TyG-індексом та хворими, у яких він перевищував порогові значення (20,10 (18,10; 21,92) кг/м² і 21,37 (21,02; 23,10) кг/м²

відповідно, $p > 0,05$). Індекс скелетної мускулатури в групі дітей, у яких виявили ознаки інсулінорезистентності, достовірно нижчий, ніж у пацієнтів, у котрих TyG -індекс не перевищував 4,33 ум. од. (72,41 (69,00; 78,37) % і 79,73 (75,43; 83,12) % відповідно, $p < 0,05$) (рис. 1).

Одночасно зі зниженням частки м'язової маси в пацієнтів з ознаками інсулінорезистентності відбувалося збільшення жирової маси та відсотка жиру в організмі, що становив 23,43 (19,50; 26,12) % проти 19,61 (13,09; 23,35) % у дітей без ознак інсулінорезистентності ($p < 0,05$) (рис. 2).

Визначення товщини м'язів передньої групи стегна та коефіцієнта гіпотрофії залежно від величини TyG -індексу підтвердило роль діабетичної міопатії в виникненні інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет дітей. У пацієнтів із цукровим діабетом, у яких TyG -індекс становив менше ніж 4,33 ум. од., середні показники товщини м'язів передньої групи стегна та коефіцієнта гіпотрофії статистично не відрізнялися від значень контрольної групи та становили 3,0 (2,7; 3,2) см проти 2,85 (2,5; 3,35) см та 1,29 (-5,08; 12,56) % проти -0,01 (-9,60; 9,83) % відповідно, $p > 0,05$. А в дітей, у яких TyG -індекс перевищував порогове значення, товщина м'язів передньої групи стегна в 1,5 раза менша за показники контрольної групи – 1,90 (1,80; 2,08) см, коефіцієнт гіпотрофії – 40,49 (37,44; 43,52) % ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).

У попередніх роботах показано: у хворих на цукровий діабет дітей, якщо не було оптимального глікемічного контролю, визначали достовірне підвищення TyG -індексу порівняно з контрольною групою [26].

Серед пацієнтів, у яких TyG -індекс відповідав нормі, оптимальний глікемічний контроль мали 20,6 %, субоптимальний – 30,9 %, у 48,5 % хворих визначили глікемічний контроль із високим ризиком для життя. Водночас серед хворих на цукровий діабет дітей, у яких TyG -індекс перевищував 4,33 ум. од., 78,6 % мали глікемічний контроль із високим ризиком для життя, у 21,6 % – субоптимальний глікемічний контроль, у жодному випадку не визначили оптимальний глікемічний контроль. Рівень глікованого гемоглобіну становив 9,00 (7,70; 10,58) % у пацієнтів без ознак інсулінорезистентності та 12,18 (10,98; 12,73) % у хворих, у яких TyG -індекс перевищував порогове значення ($p < 0,05$). Зазначимо, що з-поміж дітей без ознак інсулінорезистентності феномен «ранкової зорі» зареєстрували лише у 8 (9,6 %) випадках, а серед дітей, у яких TyG -індекс перевищував нормативні показники, ранкову гіперглікемію виявляли шестеро частіше (9 (60,0 %) пацієнтів, $p < 0,05$). Показники глікемії натще при цьому становили 7,8 (6,0; 9,2) ммоль/л проти 12,0 (9,8; 12,3) ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Показники ліпідного обміну в дітей, у яких TyG -індекс становив понад 4,33 ум. од., статистично вірогідно вищі не тільки за відповідні в контрольній групі, але й перевищували значення в пацієнтів, у котрих TyG -індекс відповідав нормі (табл. 4). Співвідношення тригліцериди/холестерин у цій групі вдвічі перевищувало показник і контрольної групи, і пацієнтів, у яких TyG -індекс становив менше ніж 4,33 ум. од. ($p < 0,05$). Це може свідчити про виникнення комбінованої гіперліпідемії та вказувати на формування інсулінорезистентності.

Встановили, що TyG -індекс прямо пов'язаний із добовою дозою інсуліну, яку отримувала дитина, хвора

на цукровий діабет ($r = +0,43$, $p < 0,05$). Так, у пацієнтів із нормальним значенням TyG -індексу добова доза інсуліну становила $0,85 \pm 0,04$ Од./кг, а в дітей, у котрих цей показник становив понад 4,33 ум. од., добова доза інсуліну в 1,4 раза більша – $1,16 \pm 0,07$ Од./кг ($p < 0,05$).

Обговорення

Дослідження, що здійснили, дало підстави припустити, що в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дисфункція скелетних м'язів є фактором виникнення інсулінорезистентності.

Механізм формування інсулінорезистентності при розвитку діабетичної міопатії можна пояснити кількома причинами. По-перше, індуковане інсуліном поглинання глюкози відбувається в скелетних м'язах [27], тому недостатня м'язова маса призводила до порушення контролю рівня глюкози. Це припущення зробили, ґрунтуючись на результатах дослідження, які показали: глікемічний контроль із високим ризиком для життя виявляли в 4,3 раза частіше у пацієнтів із діабетичною міопатією, ніж у хворих без відхилень з боку м'язової системи [21]. По-друге, зниження м'язової маси спричиняє збільшення частки жирової тканини, а отже накопичення ліпідів у м'язах. Доведено, що вільні жирні кислоти, білки та цитокіни, які секретуються міжм'язовою жировою тканиною, зумовлюють розвиток резистентності до інсуліну шляхом порушення передачі сигналів інсуліну до скелетних м'язів [25,28]. Чутливість транспорту глюкози до дії інсуліну безпосередньо пов'язана з відсотковим вмістом жиру в організмі. Важливим ефектом інсуліну на жирові клітини є стримування ліполізу. При зниженні поглинання та утилізації глюкози ліполіз відбувається без обмежень, спричиняючи підвищення концентрації циркулюючих вільних жирних кислот [29]. У разі надмірного рівня вільних жирних кислот, що секретуються жировою тканиною, організм починає використовувати їх як джерело енергії замість глюкози, внаслідок чого глюкоза не утилізується тканинами, а отже її рівень у крові підвищується [30].

Встановили, що у хворих на цукровий діабет дітей із діабетичною міопатією відбувалося підвищення рівнів і тригліцеридів, і загального холестерину в сироватці крові. Отже, спостерігали виникнення комбінованої гіперліпідемії з порушенням співвідношення їхніх рівнів у бік тригліцеридів. Саме підвищені рівні тригліцеридів впливають на метаболізм глюкози у м'язах і є фактором ризику виникнення інсулінорезистентності [1,31].

Чутливий маркер під час визначення групи ризику щодо розвитку інсулінорезистентності – TyG -індекс, запропонований як її альтернативний індикатор через значущість для ліпотоксичності та глюкозотоксичності [32,33]. Порівняно з іншими показниками TyG -індекс переважно кількісно визначає саме м'язову інсулінорезистентність і є найкращим індикатором периферичної інсулінорезистентності [34]. З'ясували, що найвищий TyG -індекс встановили у групі пацієнтів із діабетичною міопатією, де у 32,4 % випадків цей показник перевищував 4,33 ум. од. Це свідчило про виникнення інсулінорезистентності, підтверджене низкою факторів: збільшенням частки жирової маси, порушенням глікемічного контролю, збільшенням добової дози інсуліну та

появою комбінованої гіперліпідемії. Додаткове свідчення інсулінорезистентності – феномен «ранкової зорі» [35], зареєстрований у 60,0 % пацієнтів, у котрих ТyG-індекс перевищував порогове значення. Дослідження останніх років підтвердили: причиною виникнення ранкової гіперглікемії є підвищення рівня контрінсулярних гормонів (передусім гормона росту) в ранкові години, внаслідок чого відбувається пошкодження сигнальних систем інсуліну та поліпшення ліполізу; це ще більше посилює резистентність до інсуліну, збільшує ендогенну продукцію глюкози (включаючи глікогеноліз і глюконеогенез) та послаблює дію інсуліну в периферичних тканинах [36].

Вважають, що ТyG-індекс прямо пов'язаний із рівнем ендотеліальної дисфункції, окислювального стресу та виникненням запальної реакції [13,37]. У попередніх роботах показали, що саме виникнення діабетичної міопатії супроводжується активацією окислювального стресу та формуванням хронічного низькоінтенсивного запалення [21]. Хронічне підвищення концентрації циркулюючого прозапального ІL-6 має пряму негативну дію на скелетні м'язи внаслідок пригнічення внутрішньоклітинної передачі сигналів; це приводить до втрати міофібрилярного білка та атрофії м'язів [38].

У низці досліджень підтверджено, що ІL-6 знижує дію та передачу сигналів інсуліну в скелетні м'язи, а отже спричиняє зниження транспорту до них глюкози та, як наслідок, виникнення інсулінорезистентності [39]. Остання зумовлює необхідність введення більших доз інсуліну, зокрема для пригнічення метаболізму жирової тканини [40]. Як показали нещодавні дослідження, введення інсуліну в периферичний кровообіг уникає кліренсу інсуліну першого проходження через печінку, спричиняючи ятрогенну периферичну гіперінсулінемію внаслідок порушення неокиснювальної утилізації глюкози м'язами [41] та стимулюючи резистентність до інсуліну при діабеті 1 типу більше, ніж будь-який інший фактор [40]. Так формується «замкнуте» коло.

Висновки

1. У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, дисфункція скелетних м'язів є фактором виникнення інсулінорезистентності.

2. ТyG-індекс – чутливий маркер під час визначення групи ризику щодо виникнення інсулінорезистентності, про яку додатково свідчили збільшення частки жирової маси, порушення глікемічного контролю, збільшення добової дози інсуліну та поява комбінованої гіперліпідемії. Простота розрахунку цього показника сприяє його використанню в щоденній клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні дослідження патогенетичних механізмів виникнення інсулінорезистентності в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, для своєчасного вжиття лікувально-профілактичних заходів із запобігання виникненню та прогресуванню цього патологічного стану.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР «Прогнозування виникнення, діагностика та терапія порушень кістково-м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет», держреєстрація № 0119U100456.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 31.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 16.09.2022

Відомості про авторів:

Леженко Г. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0851-4586](https://orcid.org/0000-0003-0851-4586)

Пашкова О. Є., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3935-5103](https://orcid.org/0000-0002-3935-5103)

Чудова Н. І., PhD, асистент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5641-1843](https://orcid.org/0000-0001-5641-1843)

Information about authors:

Lezhenko H. O., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pashkova O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chudova N. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- Bjornstad P., Eckel R. H. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review. *Current diabetes reports*. 2018. Vol. 18, Iss. 12. P. 127. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1101-6>
- Tagi V. M., Giannini C., Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- Synergistic actions of vitamin D and metformin on skeletal muscles and insulin resistance of type 2 diabetic rats / S. N. Amin et al. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. Vol. 233, Iss. 8. P. 5768-5779. <https://doi.org/10.1002/jcp.26300>
- Dynamic changes of muscle insulin sensitivity after metabolic surgery / S. Gancheva et al. *Nature communications*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12081-0>
- Features of hepatic and skeletal muscle insulin resistance unique to type 1 diabetes / B. C. Bergman et al. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 2012. Vol. 97, Iss. 5. P. 1663-1672. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3172>
- Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015. Vol. 64, Iss. 12. P. 1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.002>
- Garneau L., Aguer C. Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2019. Vol. 45, Iss. 6. P. 505-516. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.006>
- Associations of objective physical activity with insulin sensitivity and circulating adipokine profile : the Framingham Heart Study / N. L. Spartano et al. *Clinical obesity*. 2017. Vol. 7, Iss. 2. P. 59-69. <https://doi.org/10.1111/cob.12177>
- Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications / D. Haddad et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. ID 9761539. <https://doi.org/10.1155/2020/9761539>
- Sushko O. O., Iskra R. J., Ponkalo L. I. Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10, N 2. P. 209-214. <https://doi.org/10.15421/0219231>
- Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study / J. Guy et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32, Iss. 3. P. 416-420. <https://doi.org/10.2337/dc08-1775>
- Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States / S. N. DuBose et al. *The Journal of pediatrics*. 2015. Vol. 167, Iss. 3. P. 627-632. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046>
- Petersen M. C., Shulman G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. 2018. Vol. 98, Iss. 4. P. 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

- [14] Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [15] Diagnostic accuracy of Triglyceride/ glucose and Triglyceride/HDL index as predictors of insulin resistance in children with and without obesity / A. G. Garcia et al. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019. Vol. 13, Iss. 4. P. 2329-2334. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>
- [16] Estimation of Lean Body Mass in Children / A. M. Peters et al. *Survey of Anesthesiology*. 2012. Vol. 56 (1), P. 26-27. <https://doi.org/10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f>
- [17] Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1984. Vol. 247, Iss. 4. P. F632-F636. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632>
- [18] Janssen I., Heymsfield S., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002. Vol. 50, Iss. 5. P. 889-896. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>
- [19] Deurenberg P., Weststrate J. A., Seidell J. C. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas. *British journal of nutrition*. 1991. Vol. 65, Iss. 2. P. 105-114. <https://doi.org/10.1079/bjn19910073>
- [20] Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success / A. F. Akay et al. *International urology and nephrology*. 2007. Vol. 39, Iss. 3. P. 727-730. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9133-2>
- [21] Чудова Н. І. Рання діагностика, прогнозування виникнення та обґрунтування підходів до профілактики порушень м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет : дис. ... д-ра філософії : 228 – Педіатрія, 22 – Охорона здоров'я / Запорізький держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2021. 243 с. URL: https://zsmu.edu.ua/upload/updisert/dfpediatr/12022022_dis_chudova.pdf
- [22] Сокол В. К. Оцінка структурно-функціонального стану м'язів у разі наслідків переломів кісток голімки за даними ультразвукового дослідження. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18, № 2. С. 148-153. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.28>
- [23] Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents / E. Dikaiakou et al. *Endocrine*. 2020. Vol. 70, Iss. 1. P. 58-64. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02374-6>
- [24] The triglyceride/glucose index as an insulin resistance marker in the pediatric population and its relation to eating habits and physical activity / V. Sánchez-Escudero et al. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2021. Vol. 68, Iss. 5. P. 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.08.015>
- [25] Intermuscular adipose tissue directly modulates skeletal muscle insulin sensitivity in humans / S. Sachs et al. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 316, Iss. 5. P. E866-E879. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00243.2018>
- [26] Пашкова О. Є., Чудова Н. І., Литвиненко О. С. Роль міокінів у розвитку інсулінорезистентності у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2021. № 2. С. 19-26. <https://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-19>
- [27] Kim K., Park S. M. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21168-5>
- [28] Shou J., Chen P. J., Xiao W. H. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020. Vol. 12, Iss. 1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>
- [29] Adipose tissue and skeletal muscle insulin-mediated glucose uptake in insulin resistance: role of blood flow and diabetes / E. Ferrannini et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2018. Vol. 108, Iss. 4. P. 749-758. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy162>
- [30] Wolosowicz M., Lukaszuk B., Chabowski A. The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: is there a place for quaternary prevention? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. Vol. 17, Iss. 22. P. 8651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228651>
- [31] Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinorresistencia / G. Unger et al. *Endocrinología y Nutrición*. 2014. Vol. 61, Iss. 10. P. 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.11.006>
- [32] The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp / F. Guerrero-Romero et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010. Vol. 95, Iss. 7. P. 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
- [33] Simental-Mendia L. E., Rodríguez-Moran M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008. Vol. 6, Iss. 4. P. 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- [34] The triglyceride-glucose index, an insulin resistance marker, was non-linear associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population / X. C. Liu et al. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 7. ID 628109. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.628109>
- [35] Dose-response between frequency of interruption of sedentary time and fasting glucose, the dawn phenomenon and night-time glucose in Type 2 diabetes / A. C. Paing et al. *Diabetic Medicine*. 2019. Vol. 36, Iss. 3. P. 376-382. <https://doi.org/10.1111/dme.13829>
- [36] Clinical diagnosis for dusk phenomenon of diabetes. / S. Du, M. J. Shi, Z. Z. Sun, W. Li. *Medicine*. 2018. Vol. 97, Iss. 34. P. e11873-e11873. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011873>
- [37] Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal et al. *Cardiovascular diabetology*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 122. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01883-2>
- [38] Giha H. A., Alamin O. A., Sater M. S. Diabetic sarcopenia: metabolic and molecular appraisal. *Acta Diabetologica*. 2022. Vol. 59. P. 989-1000. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01883-2>
- [39] Leukotriene Involvement in the Insulin Receptor Pathway and Macrophage Profiles in Muscles from Type 1 Diabetic Mice / J. P. T. Guimarães, L. R. Filgueiras, J. O. Martins, S. Jancar. *Mediators of Inflammation*. 2019. Vol. 2019. ID 4596127. <https://doi.org/10.1155/2019/4596127>
- [40] Gregory J. M., Cherrington A. D., Moore D. J. The peripheral peril: injected insulin induces insulin insensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2020. Vol. 69, Iss. 5. P. 837-847. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0026>
- [41] Effect of chronic hyperglycemia on glucose metabolism in subjects with normal glucose tolerance / C. Shannon et al. *Diabetes*. 2018. Vol. 67, Iss. 12. P. 2507-2517. <https://doi.org/10.2337/db18-0439>

References

- [1] Bjornstad, P., & Eckel, R. H. (2018). Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Current diabetes reports*, 18(12), 127. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1101-6>
- [2] Tagi, V. M., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2019). Insulin resistance in children. *Frontiers in endocrinology*, 10, 342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- [3] Amin, S. N., Hussein, U. K., Yassa, H. D., Hassan, S. S., & Rashed, L. A. (2018). Synergistic actions of vitamin D and metformin on skeletal muscles and insulin resistance of type 2 diabetic rats. *Journal of Cellular Physiology*, 233(8), 5768-5779. <https://doi.org/10.1002/jcp.26300>
- [4] Gancheva, S., Ouni, M., Jelenik, T., Koliaki, C., Szendroedi, J., Toledo, F. G., & Roden, M. (2019). Dynamic changes of muscle insulin sensitivity after metabolic surgery. *Nature communications*, 10(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12081-0>
- [5] Bergman, B. C., Howard, D., Schauer, I. E., Maahs, D. M., Snell-Bergeon, J. K., Eckel, R. H., & Rewers, M. (2012). Features of hepatic and skeletal muscle insulin resistance unique to type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 97(5), 1663-1672. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3172>
- [6] Kaul, K., Apostolopoulou, M., & Roden, M. (2015). Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*, 64(12), 1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.002>
- [7] Garneau, L., & Aguer, C. (2019). Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*, 45(6), 505-516. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.006>
- [8] Spartano, N. L., Stevenson, M. D., Xanthakis, V., Larson, M. G., Andersson, C., Murabito, J. M., & Vasan, R. S. (2017). Associations of objective physical activity with insulin sensitivity and circulating adipokine profile: the Framingham Heart Study. *Clinical obesity*, 7(2), 59-69. <https://doi.org/10.1111/cob.12177>
- [9] Haddad, D., Al Madhoun, A., Nizam, R., & Al-Mulla, F. (2020). Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 9761539. <https://doi.org/10.1155/2020/9761539>
- [10] Sushko, O. O., Iskra, R. J., & Ponkalo, L. I. (2019). Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 209-214. <https://doi.org/10.15421/0219231>
- [11] Guy, J., Ogden, L., Wadwa, R. P., Hamman, R. F., Mayer-Davis, E. J., Liese, A. D., & Dabelea, D. (2009). Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes care*, 32(3), 416-420. <https://doi.org/10.2337/dc08-1775>
- [12] DuBose, S. N., Hermann, J. M., Tamborlane, W. V., Beck, R. W., Dost, A., DiMeglio, L. A., & Criego, A. (2015). Obesity in youth with type 1 diabetes in Germany, Austria, and the United States. *The Journal of pediatrics*, 167(3), 627-632. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046>

- [13] Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- [14] Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [15] García, A. G., Treviño, M. V. U., Sánchez, D. C. V., & Aguilar, C. A. (2019). Diagnostic accuracy of triglyceride/glucose and triglyceride/HDL index as predictors for insulin resistance in children with and without obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), 2329-2334. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.020>
- [16] Peters, A. M., Snelling, H. L. R., Glass, D. M., & Bird, N. J. (2012). Estimation of Lean Body Mass in Children. *Survey of Anesthesiology*, 56(1), 26-27. <https://doi.org/10.1097/01.SA.0000410700.55371.0f>
- [17] Boer, P. (1984). Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 247(4), F632-F636. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1984.247.4.F632>
- [18] Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 889-896. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>
- [19] Deurenberg, P., Weststrate, J. A., & Seidell, J. C. (1991). Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *British journal of nutrition*, 65(2), 105-114. <https://doi.org/10.1079/bjn19910073>
- [20] Akay, A. F., Gedik, A., Tutus, A., Şahin, H., & Bircan, M. K. (2007). Body mass index, body fat percentage, and the effect of body fat mass on SWL success. *International urology and nephrology*, 39(3), 727-730. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9133-2>
- [21] Chudova, N. I. (2021). *Rannia diahnozyka, prohnozuvannia vynykennia ta obruntuvannia pidkhodiv do profilaktyky porushen miazovoi systemy u ditei, khvorykh na tsukrovoyi diabet* [Early diagnosis, prediction and objectives of approaches to the prevention of muscular system disorders in children suffering from diabetes mellitus (PhD Thesis)]. Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia. https://zsmu.edu.ua/upload/updisert/dfpediatr/12022022_dis_chudova.pdf
- [22] Sokol, V. K. (2019). Otsinka strukturno-funktsionalnoho stanu miaziv u razi naslidkiv perelomiv kistok homilky za danymy ultrazvukovoho doslidzhennia [Evaluation of the muscles structural and functional state during the outcome of fracture of the shin bones according to ultrasound data]. *Clinical and experimental pathology*, 18(2), 148-152. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.28>
- [23] Dikaikou, E., Vlachopapadopoulou, E. A., Paschou, S. A., Athanasoulis, F., Panagiotopoulos, I., Kafetzi, M., & Michalacos, S. (2020). Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents. *Endocrine*, 70(1), 58-64. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02374-6>
- [24] Sánchez-Escudero, V., García Lacalle, C., González Vergaz, A., Mateo, L. R., & Marqués Cabrero, A. (2021). The triglyceride/glucose index as an insulin resistance marker in the pediatric population and its relation to eating habits and physical activity. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 68(5), 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.08.015>
- [25] Sachs, S., Zarini, S., Kahn, D. E., Harrison, K. A., Perreault, L., Phang, T., Newsom, S. A., Strauss, A., Kerege, A., Schoen, J. A., Bessesen, D. H., Schwarzmayr, T., Graf, E., Lutter, D., Krumsiek, J., Hofmann, S. M., & Bergman, B. C. (2019). Intermuscular adipose tissue directly modulates skeletal muscle insulin sensitivity in humans. *American journal of physiology: Endocrinology and metabolism*, 316(5), E866-E879. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00243.2018>
- [26] Pashkova, O. Ye., Chudova, N. I., & Litvinenko, O. S. (2021). Rol miokinin u rozvytku insulinorezystentnosti u ditei, khvorykh na tsukrovoyi diabet 1 typu [The role of myokines in the development of insulin resistance in children, with type 1 diabetes mellitus]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynolohii*, (2), 19-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30978/UJPE2021-2-19>
- [27] Kim, K., & Park, S. M. (2018). Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21168-5>
- [28] Shou, J., Chen, P. J., & Xiao, W. H. (2020). Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>
- [29] Ferrannini, E., Iozzo, P., Virtanen, K. A., Honka, M. J., Bucci, M., & Nuutila, P. (2018). Adipose tissue and skeletal muscle insulin-mediated glucose uptake in insulin resistance: role of blood flow and diabetes. *The American journal of clinical nutrition*, 108(4), 749-758. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy162>
- [30] Wolosowicz, M., Lukaszuk, B., & Chabowski, A. (2020). The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: is there a place for quaternary prevention?. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228651>
- [31] Unger, G., Benozzi, S. F., Perruzza, F., & Pennacchiotti, G. L. (2014). Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinorresistencia. *Endocrinología y Nutrición*, 61(10), 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.11.006>
- [32] Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L. E., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Ramos-Zavala, M. G., Hernández-González, S. O., & Rodríguez-Morán, M. (2010). The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
- [33] Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, 6(4), 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- [34] Liu, X. C., He, G. D., Lo, K., Huang, Y. Q., & Feng, Y. Q. (2021). The triglyceride-glucose index, an insulin resistance marker, was non-linear associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 628109. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.628109>
- [35] Paing, A. C., McMillan, K. A., Kirk, A. F., Collier, A., Hewitt, A., & Chastin, S. F. M. (2019). Dose-response between frequency of interruption of sedentary time and fasting glucose, the dawn phenomenon and night-time glucose in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 36(3), 376-382. <https://doi.org/10.1111/dme.13829>
- [36] Du, S., Shi, M. J., Sun, Z. Z., & Li, W. (2018). Clinical diagnosis for dusk phenomenon of diabetes. *Medicine*, 97(34), e11873-e11873. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011873>
- [37] Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [38] Giha, H. A., Alamin, O. A., Sater, M. S. (2022). Diabetic sarcopenia: metabolic and molecular appraisal. *Acta Diabetologica*, 59, 989-1000. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01883-2>
- [39] Guimarães, J. P. T., Figueiras, L. R., Martins, J. O., & Jancar, S. (2019). Leukotriene Involvement in the Insulin Receptor Pathway and Macrophage Profiles in Muscles from Type 1 Diabetic Mice. *Mediators of inflammation*, 2019, 4596127. <https://doi.org/10.1155/2019/4596127>
- [40] Gregory, J. M., Cherrington, A. D., & Moore, D. J. (2020). The peripheral peril: injected insulin induces insulin insensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes*, 69(5), 837-847. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0026>
- [41] Shannon, C., Merovci, A., Xiong, J., Tripathy, D., Lorenzo, F., McClain, D., DeFronzo, R. A. (2018). Effect of chronic hyperglycemia on glucose metabolism in subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes*, 67(12), 2507-2517. <https://doi.org/10.2337/db18-0439>

Пост-COVID-синдром у дітей: чи є зміна вмісту лімфоцитів фактором ризику його виникнення?

О. Л. Личковська ^{1,A-F}, Д. І. Квіт ^{2,A,F}, І. Ю. Кулачківська ^{1,B-F}, О. М. Садова ^{1,B-E},
Л. Я. Живко ^{1,B-D}, М. І. Дац-Опока ^{1,B-D}, Н. С. Косминіна ^{1,B-D}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», 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 – пошук факторів ризику формування пост-COVID-синдрому в дітей на основі аналізу динаміки рівня лейкоцитів, відносного й абсолютного вмісту лімфоцитів у крові.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб дітей віком 10–17 років, які госпіталізовані під час другої хвилі пандемії (січень – липень 2021 року) в КНП Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит» із діагнозом COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Обрали 46 випадків: 26 дітей (група пост-COVID(-)), які не мали жодних симптомів після COVID-19, і 20 пацієнтів (група пост-COVID(+)), які мали різні скарги, що порушували звичне життя, з боку різних органів і систем.

Результати. Всі опитані діти з групи пост-COVID(+) скаржилися на втому, майже третина дітей (30 %) – на головний біль, якого не було до захворювання, кожна четверта дитина (25 %) мала проблеми з концентрацією уваги, кожна п'ята (20 %) – періодично відчувала невмотивовану тривогу. Проаналізували динаміку загальної кількості лейкоцитів, абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів при контролі через тиждень ± 2 дні. Встановили, що в групі дітей пост-COVID(-) не виявлено вірогідні зміни названих показників, а в групі пост-COVID(+) при незначному лейкоцитозі (підвищення від $3,9 \times 10^9/\text{л}$ до $4,05 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,13$) визначили достовірне зниження рівня лімфоцитів – і відносного (з 27 % до 16 %, $p = 0,002$), й абсолютного (з $1,51 \times 10^9/\text{л}$ до $0,51 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$).

Висновки. Пацієнти з лімфопенією чи гіперлімфоцитозом, що зберігалися протягом 7 ± 2 днів у гострому періоді COVID-19, належать до групи ризику щодо тривалого персистування симптоматики, зокрема вираженої тривалої астенії. Тенденцію до нормалізації кількості лімфоцитів можна вважати протекторним фактором щодо формування пост-COVID-синдрому, а негативна динаміка чи її відсутність – фактор ризику тривалого персистування симптомів.

Ключові слова:

COVID-19, постковідний синдром, діти, лімфоцити, адаптаційні реакції.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 695-700

*E-mail: kulachkovska.ir@gmail.com

Post-COVID syndrome in children: whether a change in lymphocyte count is a risk factor for its development?

O. L. Lychkovska, D. I. Kvit, I. Yu. Kulachkovska, O. M. Sadova, L. Ya. Zhyvko, M. I. Dats-Opoka, N. S. Kosmylina

The aim of the study: to find risk factors for post-COVID syndrome formation based on the analysis of the dynamic leukocyte count, the relative and absolute blood lymphocyte contents.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of children, aged 10–17 years, who were hospitalized during the second wave of the pandemic (January – July 2021) to the CNE "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Oxmatdyt" with a diagnosis of moderate COVID-19. A total of 46 children were selected, among them 26 children (post-COVID(-) group), who had no symptoms after COVID-19 and 20 children (post-COVID(+)) group) who described various complaints related to disfunction of different organ systems, which affected a normal child's life.

Results. All children from the post-COVID(+) group complained of fatigue, about a third of children – headache (30 %), which were not observed before the disease, quarter of children (25 %) had problems with concentrating, one fifth (20 %) – periodically felt unmotivated anxiety. Analysis of the leukocytosis dynamics, absolute and relative lymphocytosis in the control after one week ± 2 days revealed no significant changes in these indicators in the post-COVID(-) group of children. While in the post-COVID(+) group, a slight increase in leukocytosis (from $3.9 \times 10^9/\text{L}$ to $4.05 \times 10^9/\text{L}$, $P = 0.13$) was accompanied by a significant decrease in the number of lymphocytes, both relative (from 27 % to 16 %, $P = 0.002$) and absolute (from $1.51 \times 10^9/\text{L}$ to $0.51 \times 10^9/\text{L}$, $P = 0.001$).

Conclusions. Patients with persistent lymphopenia or hyperlymphocytosis (one week ± 2 days) during acute period of COVID-19 represent a "vulnerable cohort" concerning long-term persistence of symptoms, including severe asthenia. The tendency towards normalization of lymphocyte number can be considered as a protective factor for the formation of post-COVID syndrome, while the negative dynamics or its absence – as a risk factor for prolonged persistence of symptoms.

Key words:

COVID-19, Post-Acute COVID-19 syndrome, children, lymphocytes, adaptive reactions.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 695-700

Пандемію COVID-19 визнано найбільшою кризою людства з часів Другої світової війни. Вже понад століття жодне інфекційне захворювання не мало такого руйнівного впливу на людське життя. Зареєстровано понад пів мільярда хворих та більше ніж 6 мільйонів смертей, спричинених COVID-19 інфекцією.

Під час першої та другої хвиль пандемії діти хворіли рідко [1,2], здебільшого мали легкий чи навіть безсимптомний перебіг інфекції. Причинами легшого перебігу COVID-19 у дітей вважають незрілість імунної системи, меншу кількість ACE2-рецепторів, нижчий рівень активації Т-клітин порівняно з дорослими [5]. Дослідження

останніх місяців доводять, що зараження дітей коронавірусом відбувається так само легко, як і дорослих, однак дитячий організм має більші шанси елімінації збудника на рівні слизової оболонки дихальних шляхів завдяки секреторному імуноглобуліну А (IgA). Cervia C. et al. [6] виявили в дітей із легким перебігом COVID-19 нейтралізуючі антитіла класу IgA на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. Крім цього, у дітей і підлітків спостерігають підвищену активність бронхоасоційованої лімфоїдної тканини, що активується при інфекції [6], а в дорослих таке явище не виявили [7]. Втім, у дітей також визначали випадки тяжкого ураження легень, позалегенових проявів, мультисистемного запального синдрому [3,4].

У дітей, як і в дорослих, симптоматика може тривало персистувати після гострого періоду COVID-19. За даними фахової літератури, постковідний синдром виникав у 10–35 % хворих, які не потребували госпіталізації [8,9], а серед госпіталізованих пацієнтів та осіб із тяжкими фоновими захворюваннями тривалу персистенцію симптомів спостерігали у 80 % випадків [10,11]. Чітких даних щодо дітей немає, частоту пост-COVID-синдрому оцінюють у межах від 3–5 % до понад 50 % [12,13]. Таку різницю можна пояснити відмінностями методик під час оцінювання зв'язку симптомів саме з перенесеною інфекцією або наслідками суворих карантинних заходів, преморбідним психоемоційним станом тощо [14].

Суперечливими є також дані щодо прогностичних критеріїв тривалого персистування симптомів після COVID-19. У дорослих індикатором тяжкого перебігу COVID-19 вважають лімфопенію <20 %, зниження частки лімфоцитів менше ніж 5 % спричиняло критичний стан, часто з летальним завершенням хвороби [15]. Лімфопенія під час гострого періоду в дорослих також має прогностичний потенціал щодо персистенції симптомів у постінфекційному періоді [18]. У дослідженні L. Liang et al. [16] доведено, що ступінь лімфопенії має щільний кореляційний зв'язок із виникненням впродовж 3 місяців після COVID-19 таких симптомів, як порушення серцевого ритму та стискаючі болі в грудній клітці. У дітей не визначили чітку залежність тяжкості та частоти постковідних проявів залежно від перебігу власне інфекції, однак встановлено їхній зв'язок із несприятливим преморбідним фоном [17].

Мета роботи

Пошук факторів ризику формування пост-COVID-синдрому в дітей на основі аналізу динаміки рівня лейкоцитів, відносного й абсолютного вмісту лімфоцитів у крові.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб дітей віком 10–17 років, госпіталізованих під час другої хвилі пандемії (січень – липень 2021 року) в КНП Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит» (ЛОДКЛ «Охматдит») із діагнозом COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Діагноз встановили на підставі даних епідеміологічного анамнезу, типової клініки та позитивного ПЛР-тесту. Лабораторні дослідження здійснили в лабораторії ЛОДКЛ «Охматдит» під час перебування

дитини в стаціонарі. Загальний аналіз крові виконали на гематологічному аналізаторі H18 LIGHT за допомогою реактивів фірми SFRI (Франція). Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки та нирок, не аналізували, оскільки відхилень не виявили.

Оцінювали рівень лейкоцитів, абсолютний і відносний вміст лімфоцитів під час надходження та на час виписки зі стаціонара (через 7 ± 2 дні). Динаміку відсоткового вмісту лімфоцитів у периферичній крові визначали також із позицій теорії стресу та неспецифічних адаптаційних реакцій [25,26]. При реакції тренування/активації (тривоги, за Н. Selye) рівень лімфоцитів сягає верхньої межі норми або перевищує її (до 48 %); реакція гіперактивації (опору, за Н. Selye) характеризується гіперлімфоцитозом ≥ 49 %; реакція стресу (виснаження, за Н. Selye) виявляється як лімфопенія (<18 %).

Обрали 46 дітей, батьки яких погодилися на опитування, що стосувалося скарг, пов'язаних зі станом здоров'я, навчанням, щоденною активністю дитини через 4 тижні після гострого періоду COVID-19. Супутня патологія, діагностована до перенесеної COVID-19 інфекції, – критерій виключення з дослідження. Опитування здійснили без застосування формалізованих анкет чи опитувальників, оскільки перелік імовірних симптомів перед дослідженням не відомий. Основні запитання стосувалися соматичних скарг, проявів астеничного синдрому, психоемоційних і поведінкових змін.

Пацієнтів поділили на 2 групи: 26 дітей (група пост-COVID(-)), які не мали жодних симптомів після COVID-19, та 20 осіб (група пост-COVID(+)), котрі мали різні скарги, що порушували звичне життя, з боку різних органів і систем.

Статистичні обрахунки здійснили, застосувавши програмне забезпечення RStudio v. 1.1.442 і R Commander v.2.4-4. Для перевірки нормальності розподілу використали критерій Шапіро–Вілка. Оскільки визначили, що розподіл даних відрізнявся від нормального, кількісні дані наведено як Me (25 %; 75 %), тобто медіана, 25 і 75 перцентилі. Для виявлення достовірності різниці між двома групами (пост-COVID(-) та пост-COVID (+)) використали U-критерій Манна–Вітні. Для перевірки значущості різниці між пов'язаними групами (наприклад, до та після лікування) застосували W-критерій Вілкоксона. Різницю між групами категорійних (номінальних) показників визначили за допомогою таблиці частот, оцінили наявність вірогідності за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо очікуване значення в одній із комірок таблиці частот становило менше ніж 5, використали точний критерій Фішера. Різницю вибірок вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

3-поміж обстежених 25 (54,3 %) хлопців і 21 (45,7 %) дівчина, середній вік дітей становив $12,6 \pm 2,6$ року. Тривалість перебування у стаціонарі – $6,4 \pm 1,4$ дня. Серед клінічних проявів гострого періоду за частотою домінували гарячка понад 38°C , кашель, катаральні явища, часто з втратою нюху та смаку (табл. 1). У понад половини дітей визначили слабкість (63,0 %) та головний біль (52,2 %). Пневмонію діагностували в третини (34,8 %) пацієнтів, лише в 11,0 % випадків вона

супроводжувалася ознаками дихальної недостатності. Рідше діти скаржилися на болі в суглобах і м'язях (23,9 %), гастроінтестинальні розлади зареєстрували в 17,4 % випадків.

У результаті аналізу частоти названих клінічних симптомів у дітей, які після COVID-19 не мали ознак перенесеної хвороби, та в дітей із пост-COVID-синдромом не визначили вірогідну різницю за жодною з цих характеристик.

Після гострого періоду COVID-19 симптоматичними залишалися 20 (43,5 %) дітей із 46. Але цей показник не можна вважати частотою пост-COVID-19-синдрому в дітей, які перенесли середньотяжку форму коронавірусної хвороби, адже згоду на опитування давали не всі сім'ї, дослідження охопило пацієнтів тільки однієї вікової групи (препубертат – пубертат). На опитування погоджувалися частіше родини, де діти залишалися симптоматичними, оскільки батькам потрібна була консультація щодо необхідності обстеження, лікування та реабілітації дитини.

Серед симптомів, що зберігалися в дітей після COVID-19, домінувала слабкість (табл. 1) – на неї скаржилися всі опитані діти з групи пост-COVID(+). Найчастіші скарги астеничного спектра – втома, швидке відчуття виснаження після будь-яких навантажень, неувважність, нестійкі увага та настрої, знижена толерантність до гучних звуків, різких запахів. Майже третина дітей повідомили про головний біль, якого не було до захворювання, кожна четверта дитина мала проблеми з концентрацією уваги, кожна п'ята періодично відчувала невмотивовану тривогу. Рідше реєстрували порушення сну, сонливість удень, болі в животі.

Лабораторні показники одержали під час ретроспективного вивчення історій хвороб. Усім пацієнтам виконали загальний аналіз крові під час надходження та перед виписуванням (через 7 ± 2 дні) та визначили рівень С-реактивного білка; інші параклінічні обстеження призначали залежно від потреби. Проаналізували рівень лейкоцитів (L), відсотковий та абсолютний вміст лімфоцитів (Ly %, Ly abs).

У дітей з обох груп під час надходження виявили тенденцію до лейкопенії, нижчого рівня відсоткового й абсолютного вмісту лімфоцитів, однак групи вірогідно не відрізнялися за жодним із показників (табл. 2).

Зазначимо, що відсотковий вміст лімфоцитів коливався в межах 3–70 %. Під час надходження в стаціонар в обстежених виявляли і лімфопенію (19,2 % дітей із пост-COVID(-) групи та 25,0 % осіб із пост-COVID(+) групи), і лімфоцитоз (38,5 % і 30,0 % відповідно за групами). Достовірну різницю за частотою лімфопенії та лімфоцитозу у групах не виявили.

Разом із тим, відрізнялася динаміка рівня лейкоцитів, абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів під час контролю через тиждень ± 2 дні, здебільшого на час виписування зі стаціонара (табл. 2). Так, у групі дітей, які залишалися безсимптомними після COVID-19, не встановили вірогідні зміни за жодним із названих показників. У групі пост-COVID(+) при незначному посиленні лейкоцитозу, що сягнув нижньої межі норми, спостерігали достовірне зниження кількості лімфоцитів (і відносного, й абсолютного).

Отже, групи дітей відрізнялися за динамікою рівня лімфоцитів впродовж першого тижня захворювання:

Таблиця 1. Клінічна картина пост-COVID-19 періоду в дітей (n = 20)

Симптоми	Абсолютна кількість	%
Астенічний синдром	20	100,0
Головний біль	6	30,0
Складності з концентрацією уваги	5	25,0
Тривожність	4	20,0
Сонливість удень	3	15,0
Порушення сну	2	10,0
Болі в животі	2	10,0

Таблиця 2. Порівняння рівня лейкоцитів і лімфоцитів у динаміці в групах дітей пост-COVID(-) і пост-COVID(+)

Показник, одиниці вимірювання	Під час надходження	Через 7 ± 2 дні	p ₂
Пост-COVID(-), n = 26			
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	4,89 (4,30; 6,08)	5,57 (4,92; 5,88)	0,15
Лімфоцити, %	38,00 (22,00; 52,00)	36,00 (33,00; 40,00)	0,37
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,84 (1,27; 2,73)	1,94 (1,62; 2,10)	0,47
Пост-COVID(+), n = 20			
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	3,90 (3,00; 5,53), p ₁ = 0,05	4,05 (3,20; 4,25)	0,13
Лімфоцити, %	27,00 (14,00; 58,00), p ₁ = 0,16	16,00 (7,00; 33,00)	0,002*
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,51 (0,62; 1,98), p ₁ = 0,06	0,51 (0,30; 1,60)	0,001*

p₁: вірогідність різниці між групами на час надходження; p₂: достовірність відмінностей у динаміці.

Таблиця 3. Порівняння частоти адаптаційних реакцій у пацієнтів обох груп на початку захворювання та в динаміці, n (%)

Реакція	Пост-COVID(-), n = 26	Пост-COVID(+), n = 20	p загальне	p попарне
Під час надходження				
Реакція активації	14 (53,85)	7 (35,00)	>0,05	0,20
Реакція гіперактивації	8 (30,77)	6 (30,00)		0,96
Стрес	4 (15,38)	7 (35,00)		0,12
Через 7 днів				
Реакція активації	26 (100,00)	4 (20,00)	<0,05	<0,001
Реакція гіперактивації	0 (0,00)	4 (20,00)		0,02
Стрес	0 (0,00)	12 (60,00)		<0,001

тенденція до нормалізації кількості лімфоцитів – протекторний фактор щодо формування пост-COVID-синдрому, а негативна динаміка чи її відсутність – фактор ризику тривалого персистування симптомів.

Проаналізували динаміку відсоткового вмісту лімфоцитів у крові з позицій теорії стресу та неспецифічних адаптаційних реакцій [26,27] (табл. 3).

Серед обстежених на початку захворювання оптимальну реакцію активації виявили в 21 дитини (45,7 %), реакції надмірної активації та стресу – в 25 (54,3 %) випадках. За частотою відповідних реакцій не виявили вірогідну різницю між групами порівняння (табл. 3). У процесі лікування в усіх пост-COVID-негативних дітей реакції адаптації нормалізувалися, а в дітей із пост-COVID-синдромом домінували реакції переактивації та стресу з високим ступенем достовірності.

Обговорення

Дослідження, що здійснили, підтвердило: найчастішою скаргою після коронавірусної хвороби в дітей є постійне відчуття втоми, незалежно від навантажень [22]. Відомо, що патогенез постковідного синдрому багатфактор-

ний, але провідну роль відіграє тривала чи неадекватна запальна реакція [1]. Запалення, асоційоване з COVID-19, може призвести до ГАМК-ергічних порушень (гамма-аміномасляна кислота), що, можливо, є основою постійного відчуття рухової та когнітивної втоми. Дійсно, експериментальні моделі на тваринах показали, що активація синтезу IL-6 на фоні гіперзапальної реакції може зменшити щільність рецепторів ГАМК [16,23,24].

Повідомляли про прогностичний потенціал абсолютної та відносної лімфопенії щодо тяжкого перебігу COVID-19, можливого летального наслідку, а також щодо формування пост-COVID-синдрому в дорослих [15,19]. Імовірні механізми виникнення лімфопенії під час COVID-19 у дорослих – безпосередній вплив вірусу на лімфоцити (через рецептор ACE2), тимус і селезінку, посилений апоптоз лімфоцитів, спричинений підвищенням рівня прозапальних цитокинів (TNF- α , IL-6), пригнічення проліферації лімфоцитів через лактацидемію, пов'язану з гіпоксією. За даними L. Tan et al. [15], вміст лімфоцитів менше ніж 5 % у дорослих асоціюється з дуже тяжким перебігом COVID-19 і високою імовірністю летального завершення хвороби. У дітей дані менш однозначні, оскільки під час гострого періоду коронавірусної хвороби часто виявляють і лімфопенію, і лімфоцитоз [20,21]. Серед обстежених нами дітей у трьох осіб рівень лімфоцитів під час надходження становив ≤ 3 %, але стан усіх хворих відповідав критеріям середньої важкості, а пост-COVID-синдром сформувався лише в одного пацієнта. Отже, за нашими даними, лейкопенію, відносно чи абсолютну лімфопенію в дебюті захворювання у дітей не можна вважати надійним предиктором тяжкого перебігу COVID-19 і виникнення пост-COVID-синдрому.

Динаміка рівня лейкоцитів, абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів впродовж 7 \pm 2 дні після початку захворювання відрізнялася в дітей із пост-COVID-синдромом і безсимптомних пацієнтів (табл. 2, 3). Проаналізувавши динаміку цих змін із позиції теорії стресу та неспецифічних адаптаційних реакцій, виявили: у групі пост-COVID-негативних дітей реакції адаптації нормалізувалися, а в пацієнтів із пост-COVID-синдромом спостерігали негативну динаміку, тобто домінували реакції гіперактивації та стресу. Реакція тренування/активації (тривоги, за Н. Selye) відповідає оптимальному рівню захисної відповіді. Реакція гіперактивації (опору, за Н. Selye) характеризується гіперлімфоцитозом і надмірною реакцією організму на подразник. Переактивція адаптаційних систем організму спричиняє їх виснаження, що відповідає реакції стресу (виснаження, за Н. Selye) та проявляється лімфопенією.

Отже, оцінювання адаптаційних реакцій за аналізом лейкограми можна використовувати в клінічній практиці як інтегральний, достатньо інформативний і доступний прогностичний критерій щодо формування пост-COVID-синдрому в дітей. Імовірно, неадекватна реактивність – один із чинників реалізації надмірної запальної відповіді та глибшої альтерації тканин, що лежить в основі тривалого персистування симптомів, а оптимальна реактивність має протективну дію.

Чи є проблемою пост-COVID у дітей? Ми не знаємо, оскільки пандемія COVID-19 – унікальна геосоціальна проблема, і не відомо, якою буде динаміка постковідної симптоматики. Не можемо бути впевненими, чи виявля-

на нами симптоматика справді пов'язана з COVID-19. За даними J. Matta et al. [27], у дорослих такі симптоми частіше пов'язані з переконанням, що вони мають бути, а не з реальним ураженням органів і систем, тобто мають, імовірно, психосоматичну природу. З іншого боку, астеничний синдром, який домінував за частотою та впливом на якість життя обстежених дітей, є низькоспецифічним, може бути першим проявом серйозного соматичного чи психічного захворювання, що проявиться через місяці або навіть роки специфічними симптомами. Тому діти, госпіталізовані в гострому періоді COVID-19, потребують ретельного обстеження.

Для цього деякі медичні центри у США створили багатопрофільні відділення для реалізації мультидисциплінарного підходу до оцінювання тяжкості постковідних симптомів, їхнього впливу на якість життя дитини з метою планування подальшого обстеження, лікування та реабілітації (C. S. Mott Children's Hospital at the University of Michigan in Ann Arbor, University Hospitals Rainbow Babies and Children's Hospital in Cleveland тощо). Таким шляхом іде клініка ЛОДКЛ «Охматдит» (директор – Д. І. Квіт), на базі якої виконано це дослідження. З травня 2022 року тут функціонує «Клініка захворювань дітей старшого віку та лікування постковідних станів». У відділенні передбачено співпрацю педіатра, вузьких спеціалістів (кардіолога, гастроентеролога, нефролога, невролога), психологів і реабілітологів. Результатом перебування дитини в цьому відділенні мають бути чіткі рекомендації для сімейного лікаря щодо ведення пацієнта надалі.

Висновки

1. Лейкопенію, відносно чи абсолютну лімфопенію, що виникає в дебюті COVID-19 у дітей, не можна вважати надійним предиктором тяжкого перебігу захворювання та формування пост-COVID-синдрому.
2. Пацієнти з лімфопенією чи гіперлімфоцитозом, що зберігалися протягом 7 \pm 2 дні в гострому періоді COVID-19, належать до групи ризику щодо тривалого персистування симптоматики. Тенденцію до нормалізації кількості лімфоцитів можна вважати протекторним фактором щодо формування пост-COVID-синдрому, а негативна динаміка чи її відсутність – фактор ризику тривалого персистування симптомів.
3. Оцінювання адаптаційних реакцій за аналізом лейкограми можна використовувати в клінічній практиці як інтегральний, достатньо інформативний і доступний прогностичний критерій щодо формування пост-COVID-синдрому в дітей.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку методів реабілітації здоров'я та адаптації до звичного життя дітей із постковідними симптомами, що передбачає застосування мультидисциплінарного підходу, залучення фахівців різних педіатричних спеціальностей, а також психологів і реабілітологів. Кінцевим результатом цих досліджень стане розроблення практичних рекомендацій для сімейних лікарів щодо моніторингу таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 13.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2022

Відомості про авторів:

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)

Квіт Д. І., директор КНП Львівської обласної ради «Львівська
обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», заслужений лікар
України.

ORCID ID: [0000-0001-8104-2736](https://orcid.org/0000-0001-8104-2736)

Кулачковська І. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6740-4347](https://orcid.org/0000-0002-6740-4347)

Садова О. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6077-1144](https://orcid.org/0000-0002-6077-1144)

Живко Л. Я., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної
генетики, Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0620-9433](https://orcid.org/0000-0002-0620-9433)

Дац-Опока М. І., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2797-2462](https://orcid.org/0000-0002-2797-2462)

Косминіна Н. С., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0422-7002](https://orcid.org/0000-0003-0422-7002)**Information about authors:**

Lychkovska O. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of
the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics,
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Kvit D. I., MD, Director of the Communal Non-commercial
Establishment of the Lviv Regional Council "Lviv Regional
Children's Clinical Hospital "Oxmatdyt", Ukraine.

Kulachkovska I. Yu., MD, PhD, Associate Professor of
the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics,
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Sadova O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department
of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky
Lviv National Medical University, Ukraine.

Zhyvko L. Ya., MD, Assistant of the Department of Propaedeutic
Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National
Medical University, Ukraine.

Dats-Opoka M. I., MD, PhD, Associate Professor of
the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics,
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Kosmyrina N. S., MD, PhD, Assistant of the Department of
Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky
Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China / C. Chen et al. *SSRN Electronic Journal*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546071>
- [2] Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads / H. C. Maltezos et al. *The Pediatric infectious disease journal*, 2020. Vol. 39, Iss. 12. P. e388-e392. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002899>
- [3] Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan et al. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, Iss. 18. P. 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- [4] Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations / P. A. Pousa, T. Mendonça, E. A. Oliveira, A. C. Simões-E-Silva. *Jornal de pediatria*. 2021. Vol. 97, Iss. 2. P. 116-139. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.007>
- [5] Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults / D. Moratto et al. *European journal of immunology*. 2020. Vol. 50, Iss. 9. P. 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/eji.2020048724>
- [6] Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19 / C. Cervia et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021. Vol. 147, Iss. 2. P. 545-557.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.040>
- [7] Tschernig T., Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology*. 2000. Vol. 68, Iss. 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1159/000028109>
- [8] Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers / S. Havervall et al. *JAMA*. 2021. Vol. 325, Iss. 19. P. 2015-2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>
- [9] Management of post-acute COVID-19 in primary care / T. Greenhalgh et al. *BMJ*. Vol. 370. m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [10] Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider et al. *Clinical microbiology and infection*. 2021. Vol. 27, Iss. 2. P. 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
- [11] Becker R. C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021. Vol. 51, Iss. 3. P. 587-594. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>
- [12] Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2 / E. Molteni et al. *The Lancet. Child & adolescent health*. 2021. Vol. 5, Iss. 10. P. 708-718. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X)
- [13] Preliminary evidence on long COVID in children / D. Buonsenso et al. *Acta paediatrica*. 2021. Vol. 110, Iss. 7. P. 2208-2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
- [14] Zimmermann P., Pittet L. F., Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents?. *The Pediatric infectious disease journal*. 2021. Vol. 40, Iss. 12. P. e482-e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- [15] Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020. Vol. 5, Iss. 1. P. 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- [16] Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge / L. Liang et al. *Journal of Korean medical science*. 2020. Vol. 35, Iss. 47. P. e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
- [17] Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? / C. Brackel et al. *Pediatric pulmonology*. 2021. Vol. 56, Iss. 8. P. 2495-2502. <https://doi.org/10.1002/ppul.25521>
- [18] Yong S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases*. 2021. Vol. 53, Iss. 10. P. 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- [19] Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19 / S. Jimeno et al. *European journal of clinical investigation*. 2021. Vol. 51, Iss. 1. P. e13404. <https://doi.org/10.1111/eci.13404>
- [20] Clinical characteristics of acute respiratory syndrome with SARS-CoV-2 infection in children in South China / G. Zheng et al. *Pediatric Pulmonology*. 2020. Vol. 55, Iss. 9. P. 2419-2426. <https://doi.org/10.1002/ppul.24921>
- [21] Koumpis, E., Tsaouri, S., Siomou, E., & Makis, A. (). Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children / C. Kosmeri et al. *Pediatric blood & cancer*. 2020. Vol. 67, Iss. 12. P. e28745. <https://doi.org/10.1002/pbc.28745>
- [22] Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. K. Panda et al. *Journal of tropical pediatrics*. 2021. Vol. 67, Iss. 3. P. fmaa070. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070>
- [23] Maltezos H. C., Pavli A., Tsakris, A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*. 2021. Vol. 9, Iss. 5. P. 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- [24] The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling / F. Garcia-Oscos et al. *Biological psychiatry*. 2012. Vol. 71, Iss. 7. P. 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.018>
- [25] Selye H. Induction of topical resistance to acute tissue injury; an experimental study with the granuloma pouch technique. *The Surgical clinics of North America*. 1953. P. 1417-1446. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)34043-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)34043-9)
- [26] Гаркави Л. Х. Адаптивная «реакция активации» и ее роль в механизме противоопухолевого влияния раздражений гипоталамуса: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Донецк, 1969. 32 с.
- [27] Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic / J. Matta et al. *JAMA internal medicine*. 2022. Vol. 182, Iss. 1. P. 19-25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>

References

- [1] Chen, C., Cao, M., Peng, L., Guo, X., Yang, F., Wu, W., Chen, L., Yang, Y., Liu, Y., & Wang, F. (2020). Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546071>
- [2] Maltezou, H. C., Magaziotiou, I., Dedoukou, X., Eleftheriou, E., Raftopoulos, V., Michos, A., Lourida, A., Panopoulou, M., Stamoulis, K., Papaevangelou, V., Petinaki, E., Mentis, A., Papa, A., Tsakris, A., Roilides, E., Syrogiannopoulos, G. A., Tsolia, M., & for Greek Study Group on SARS-CoV-2 Infections in Children (2020). Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(12), e388-e392. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002899>
- [3] Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., & Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- [4] Pousa, P. A., Mendonça, T., Oliveira, E. A., & Simões-E-Silva, A. C. (2021). Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *Jornal de pediatria*, 97(2), 116-139. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.007>
- [5] Moratto, D., Giacomelli, M., Chiarini, M., Savarè, L., Sacconi, B., Motta, M., Timpano, S., Poli, P., Paghera, S., Imberti, L., Cannizzo, S., Quiros-Roldan, E., Marchetti, G., & Badolato, R. (2020). Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults. *European journal of immunology*, 50(9), 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/eji.202048724>
- [6] Cervia, C., Nilsson, J., Zurbuchen, Y., Valaperti, A., Schreiner, J., Wolfensberger, A., Raeber, M. E., Adamo, S., Weigang, S., Emmenegger, M., Hasler, S., Bosshard, P. P., De Cecco, E., Bächli, E., Rudiger, A., Stüssi-Helbling, M., Huber, L. C., Zinkernagel, A. S., Schaefer, D. J., Aguzzi, A., ... Boyman, O. (2021). Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 147(2), 545-557.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.040>
- [7] Tschernig, T., & Pabst, R. (2000). Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology*, 68(1), 1-8. <https://doi.org/10.1159/000028109>
- [8] Havervall, S., Rosell, A., Phillipson, M., Mangsbo, S. M., Nilsson, P., Hober, S., & Thålin, C. (2021). Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*, 325(19), 2015-2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>
- [9] Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*, 370, m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [10] Carvalho-Schneider, C., Laurent, E., Lemaignan, A., Beauflis, E., Bourbao-Tournois, C., Laribi, S., Flament, T., Ferreira-Maldent, N., Bruyère, F., Stefic, K., Gaudy-Graffin, C., Grammatico-Guillon, L., & Bernard, L. (2021). Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical microbiology and infection*, 27(2), 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
- [11] Becker R. C. (2021). COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51(3), 587-594. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>
- [12] Molteni, E., Sudre, C. H., Canas, L. S., Bhopal, S. S., Hughes, R. C., Antonelli, M., Murray, B., Kläser, K., Kerfoot, E., Chen, L., Deng, J., Hu, C., Selvachandran, S., Read, K., Capdevila Pujol, J., Hammers, A., Spector, T. D., Ourselin, S., Steves, C. J., Modat, M., ... Duncan, E. L. (2021). Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *The Lancet. Child & adolescent health*, 5(10), 708-718. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X)
- [13] Buonsenso, D., Munblit, D., De Rose, C., Sinatti, D., Ricchiuto, A., Carfi, A., & Valentini, P. (2021). Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta paediatrica*, 110(7), 2208-2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
- [14] Zimmermann, P., Pittet, L. F., & Curtis, N. (2021). How Common is Long COVID in Children and Adolescents?. *The Pediatric infectious disease journal*, 40(12), e482-e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- [15] Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- [16] Liang, L., Yang, B., Jiang, N., Fu, W., He, X., Zhou, Y., Ma, W. L., & Wang, X. (2020). Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *Journal of Korean medical science*, 35(47), e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
- [17] Brackel, C., Lap, C. R., Buddingh, E. P., van Houten, M. A., van der Sande, L., Langereis, E. J., Bannier, M., Pijnenburg, M., Hashimoto, S., & Terheggen-Lagro, S. (2021). Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon?. *Pediatric pulmonology*, 56(8), 2495-2502. <https://doi.org/10.1002/ppul.25521>
- [18] Yong S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases*, 53(10), 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- [19] Jimeno, S., Ventura, P. S., Castellano, J. M., Garcia-Adasme, S. I., Miranda, M., Touza, P., Lllana, I., & López-Escobar, A. (2021). Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *European journal of clinical investigation*, 51(1), e13404. <https://doi.org/10.1111/ceji.13404>
- [20] Zheng, G., Wang, B., Zhang, H., Xie, C., Zhang, Y., Wen, Z., Guo Q., Zhu H., Ye G., Liang J., Meng Q., Xie J., Jiang S., Liu G., Gao W., Wang Y., & Guo, Y. (2020). Clinical characteristics of acute respiratory syndrome with SARS-CoV-2 infection in children in South China. *Pediatric Pulmonology*, 55(9), 2419-2426. <https://doi.org/10.1002/ppul.24921>
- [21] Kosmeri, C., Koumpis, E., Tsabouri, S., Siomou, E., & Makis, A. (2020). Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatric blood & cancer*, 67(12), e28745. <https://doi.org/10.1002/pbc.28745>
- [22] Panda, P. K., Sharawat, I. K., Panda, P., Natarajan, V., Bhakat, R., & Dawman, L. (2021). Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of tropical pediatrics*, 67(3), fmaa070. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070>
- [23] Maltezou, H. C., Pavli, A., & Tsakris, A. (2021). Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*, 9(5), 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- [24] Garcia-Oscos, F., Salgado, H., Hall, S., Thomas, F., Farmer, G. E., Bermeo, J., Galindo, L. C., Ramirez, R. D., D'Mello, S., Rose-John, S., & Alzori, M. (2012). The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biological psychiatry*, 71(7), 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.018>
- [25] Selye, H. (1953). Induction of topical resistance to acute tissue injury; an experimental study with the granuloma pouch technique. *The Surgical clinics of North America*, 1417-1446. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)34043-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)34043-9)
- [26] Garkavi, L. Kh. (1969). *Adaptatsionnaya "reaktsiya aktivatsii" i ee rol v mekhanizme protivopukhlevogo vliyaniya razdrzhenii gipotalamusa* [Adaptive "activation reaction" and its role in the mechanism of antitumor effect of stimulation of the hypothalamus (Doctoral dissertation)]. Donetsk. [in Russian].
- [27] Matta, J., Wiernik, E., Robineau, O., Carrat, F., Touvier, M., Severi, G., de Lamballerie, X., Blanché, H., Deleuze, J. F., Gouraud, C., Hoertel, N., Ranque, B., Goldberg, M., Zins, M., Lemogne, C., & Santé, Pratiques, Relations et Inégalités Sociales en Population Générale Pendant la Crise COVID-19—Sérologie (SAPRIS-SERO) Study Group (2022). Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA internal medicine*, 182(1), 19-25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>

Постковідний синдром

В. П. Мельник^{id A,B,C,D,F}, О. В. Панасюк^{id B,C,E,F}, Г. В. Садова-Андріанова^{id B,C,E},
Ю. Б. Загута^{C,D,F}, І. В. Антонюк^{id A,B,C}, І. О. Слюсарчук^{id *C,D,E}, І. В. Мельник^{id A,B,C,D}

ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна

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

Мета роботи – виявлення частоти та симптомів постковідного синдрому у хворих на пневмонію, зумовлену вірусом SARS-CoV-2, які перебували на лікуванні в амбулаторних умовах.

Матеріали та методи. Проаналізували власні спостереження за станом здоров'я 62 пацієнтів, які перенесли пневмонію, спричинену вірусом SARS-CoV-2, та перебували на лікуванні в амбулаторних умовах у період з травня 2020 до вересня 2021 року. Хворих поділили на 3 клінічні групи залежно від віку, супутніх захворювань і поширеності процесу в легенях. Результати дослідження опрацювали, застосувавши статистичний пакет програми Statistica, версія 10.

Результати. Частота постковідного синдрому з симптомами, що йому властиві, достовірно вища в нещеплених вакциною від COVID-19 пацієнтів, які перенесли пневмонію, зумовлену вірусом SARS-CoV-2, середньо-тяжкого перебігу з поширеністю процесу в легенях 25–50 % та повторними її випадками незалежно від віку та наявності супутніх патологій. Пролонгований COVID-19 (ранній постковідний синдром) і постковідний синдром – поширені ускладнення COVID-19 із найчастішими симптомами: загальною втомою, станом депресії, порушенням концентрації пам'яті та сну, міалгією/артралгією.

Висновки. Навіть легкий перебіг пневмонії, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, супроводжується постковідним синдромом, що потребує тривалого нагляду та відпрацювання методики реабілітації таких пацієнтів. Лікування пневмонії, що спричинена вірусом SARS-CoV-2, середньо-тяжкого перебігу в амбулаторних умовах призводить до збільшення частоти та тяжкості перебігу постковідного синдрому. Актуальним залишається питання щодо щеплення вакциною від COVID-19 для запобігання розвитку тяжкого перебігу пневмонії, що викликана вірусом SARS-CoV-2. Виявлені стоматологічні прояви (стоматит, парадонтит і парадонтоз) слід враховувати лікарям-стоматологам у ранній період постковідного синдрому. Необхідне продовження вивчення стоматологічної патології в період лікування пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, та при постковідному синдромі.

Ключові слова:

постковідний синдром, пневмонія, SARS-CoV-2, амбулаторне лікування.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 701-709

*E-mail:

i.sliusarchuk.st@kmu.edu.ua

Post-COVID syndrome

V. P. Melnyk, O. V. Panasiuk, H. V. Sadomova-Andrianova, Yu. B. Zahuta, I. V. Antoniuk, I. O. Sliusarchuk, I. V. Melnyk

The aim is to study the frequency and symptoms of post-COVID syndrome in patients with pneumonia caused by SARS-CoV-2, who were treated in an outpatient setting.

Materials and methods. Personal monitoring results of the health state of 62 patients who suffered pneumonia caused by the SARS-CoV-2 and were treated in the outpatient setting between May 2020 and September 2021 were analyzed. The patients were divided into 3 clinical groups depending on age, concomitant diseases, and extent of the process in the lungs. The examination results were processed on a personal computer using the statistical package Statistica program, version 10.

Results. The prevalence of post-COVID syndrome with the symptoms that characterize it is significantly higher in patients who have not been vaccinated with the COVID-19 vaccine, who have suffered pneumonia caused by SARS-CoV-2 of a moderate-to-severe course with the process extent in the lungs from 25 % to 50 %, with its repeated cases, regardless of age and the presence of concomitant pathologies. Prolonged COVID-19 (early post-COVID syndrome) and post-COVID syndrome are main complications of COVID-19 with the most common symptoms such as general fatigue, depression, impaired memory concentration, sleep disorder, myalgia/arthralgia.

Conclusions. Even a mild course of pneumonia caused by SARS-CoV-2 is accompanied by post-COVID syndrome, which requires long-term supervision and practice of rehabilitation techniques for such patients. Treatment of pneumonia caused by the SARS-CoV-2 with the moderate-to-severe course in outpatient conditions leads to an increase in the frequency and severity of the post-COVID syndrome course. Vaccination with a vaccine against COVID-19 to prevent the development of a severe course of pneumonia caused by the SARS-CoV-2 remains an urgent issue. Identified dental manifestations (stomatitis, periodontitis, and periodontal disease) should be considered by dentists in the early period of post-COVID syndrome, and dental pathology examination should be continued during the treatment of pneumonia caused by SARS-CoV-2 in post-COVID syndrome.

Key words:

post-acute COVID-19 syndrome, pneumonia, SARS-CoV-2, outpatient care.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 701-709

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила пандемію нового небезпечного захворювання – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Міжнародний комітет з таксономії вірусів надав офіційну назву збудника захворювання – SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus 2) [1].

Особливістю коронавірусу SARS-CoV-2 є його швидке поширення світом і висока контагіозність [2]. Останнім часом виявили нові штами SARS-CoV-2, що зазнали мутацій; тільки в Україні розрізнять понад 10 різновидів штаму Дельта [2]. Передача інфекції відбувається переважно аерогенним шляхом [3]. Майже у 100 %

випадків COVID-19 супроводжується різних ступенів тяжкості пневмонією, що спричинена SARS-CoV-2. Це пояснюється тим, що початковим етапом інфікування є потрапляння вірусу в клітини-мішені – альвеолярні епітеліальні клітини (перша досяжна мішень вірусу); це і визначає розвиток пневмонії [4].

Сприйнятливими для інвазії SARS-CoV-2 є також серце, нирки, кишечник та інші органи [5]. Отже, хоча легеневі ураження – найпоширеніші симптоми, фахова література, що описує позалегеневі ефекти COVID-19, доволі багата [6]. Потрапляння SARS-CoV-2 у клітини шляхом злиття мембран призводить до втрати їхньої каталітичної здатності утилізувати ангіотензин II [7]. Вважають, що деякі прояви SARS-CoV-2, як-от запалення легень і коагулопатія, частково зумовлені посиленням ефектів ангіотензину II [7]. Ці позалегеневі прояви можуть бути спричинені поширеною дисемінацією та реплікацією SARS-CoV-2 внаслідок безпосередньої токсичності вірусу або імунопатологічних наслідків інфекції, включаючи пошкодження ендотеліальних клітин, тромбоз-асоційоване запалення і порушення регуляції імунної відповіді (цитокіновий шторм) [8].

Статистичні дані свідчать: класична клінічна картина COVID-19 передбачає симптоми ураження респіраторної системи, інтоксикаційний синдром, симптоми з боку опорно-рухової системи (міалгію, артралгію, слабкість), шлунково-кишкові симптоми та аносмію, дисгевзію. Відомо, що гострий період COVID-19 триває ≥ 1 місяця, а позалегеневі ураження спричиняють тривалий постковідний синдром. Його основна ознака – ментальні порушення внаслідок гіпоксії та побічних ефектів від застосування препаратів [9].

Так званий постковідний синдром характеризується мультисиндромальним клінічним станом після перенесеного COVID-19, коли SARS-CoV-2 в організмі пацієнта вже не виявляють, але сукупність завданих ним пошкоджень органів і систем зумовила істотну шкоду здоров'ю, що розтягнута у часі внаслідок наявної в пацієнтів коморбідної патології та порушення репаративної регенерації [10]. Перші результати дослідження італійських вчених показали, що основними персистуючими симптомами постковідного синдрому є втома та слабкість [10].

Вікова структура пацієнтів із COVID-19, яких обстежили на базі Університету Вашингтона та виявили персистуючі симптоми захворювання: 18–39 років – 26,6 % випадків, 40–64 роки – 30,1 % випадків, понад 65 років – 43,3 %. Постковідний синдром під час амбулаторного лікування дослідники визначили у 32,7 % випадків, серед госпіталізованих із COVID-19 – 31,3 %. Найпоширеніші симптоми – втома (13,6 %), аносмія/дисгевзія (13,6 %), порушення свідомості (2,3 %) [11].

Однорічні дослідження щодо респіраторної реабілітації при стійкій задишці, пов'язаній із COVID-19 [12], показали: найпоширеніші симптоми – задишка (90 %) і втома (77 %). У період з квітня до грудня 2020 року проаналізували відповіді в межах опитування про досвід людей після гострого захворювання COVID-19 у Великій Британії. У 3290 опитаних респондентів (із них жінки – 78 %) виявили проблеми з диханням (92,1 %), втомою (83,3 %), м'язову слабкість або ригідність суглобів

(50,6 %), порушення сну (46,2 %), когнітивні порушення (45,9 %), зміни настрою, включаючи тривожність і депресію (43,1 %), кашель (42,3 %). Проблеми з диханням і втома залишалися сталими протягом 8–12 тижнів, а зміни настрою, випадіння волосся, слабкість м'язів або ригідність суглобів, когнітивні порушення, порушення сну були поширеними, але їхні прояви дещо зменшувалися з часом. Такі симптоми, як кашель, втрата смаку чи нюху фіксували на ранніх стадіях після гострого захворювання [13].

Дослідження, здійснені в Австралії (лікарня Сент-Вінсента в Сідней) [14] через 4 і 8 місяців показали, що спочатку постійними симптомами були втома, задишка та біль у грудях. Основні соматичні симптоми – біль у м'язах або швидка втома після фізичного навантаження, потреба у довшому сні або порушення сну, а також тривала втома після активності. Через 8 місяців після лікування 78 % пацієнтів погодилися, що повернулися до свого нормального рівня фізичних навантажень, а при пролонгованому COVID-19 такий результат виявили в 54 % респондентів. Постійне відчуття задишки при нормальній пульсоксиметрії – поширений постковідний симптом, але причина його виникнення багатофакторна, включаючи емоційну складову.

У норвезькому проспективному когортному дослідженні пацієнтів із COVID-19 показано, що тривала задишка не обов'язково корелювала з функцією легень, результатами КТ або з лікуванням у відділенні інтенсивної терапії [15].

Терміни тривалий COVID або пост-COVID використовують для опису низки ознак і симптомів, що визначають після гострого COVID-19. Національний інститут здоров'я та досконалості допомоги (Велика Британія) описав тривалий COVID як постійний симптоматичний COVID-19 (симптоми від 4 до 12 тижнів) і пост-COVID-синдром (симптоми тривають більше ніж 12 тижнів) [16].

Нещодавно ВООЗ визнала тривалий COVID міжнародною проблемою охорони здоров'я, визначено код МКХ для екстреного використання [17]. Постковідний синдром може бути спричинений різними механізмами: після інтенсивної терапії, вірусної астеної, незворотним пошкодженням органів тощо [18].

Якщо спочатку вважали, що тривалий COVID спостерігають лише в пацієнтів, котрі були госпіталізовані в реанімаційне відділення, то нині більшість випадків описані навіть у пацієнтів без потреби в госпіталізації або зверненні за негайною медичною допомогою [19].

Дані, що встановили в дорослих пацієнтів із легкою формою COVID-19 без госпіталізації, показали: 94 % осіб визначали один і більше симптомів (кашель – 43 %, втома – 35 %, задишка – 29 %) після початку інфекції, і це спричинило пролонгацію хвороби [20]; постійні симптоми (аносмія, дисгевзія, задишка, астеноїя) зареєстрували у 2/3 пацієнтів із легкою та середньої тяжкості формою COVID-19 [21].

Відсутність у доступній фаховій літературі відомостей щодо постковідного синдрому в Україні спричинила здійснення цього спостереження за хворими, які перенесли зумовлену вірусом SARS-CoV-2 пневмонію та перебували на амбулаторному лікуванні.

Мета роботи

Виявлення частоти та симптомів постковідного синдрому у хворих на пневмонію, зумовлену вірусом SARS-CoV-2, які перебували на лікуванні в амбулаторних умовах.

Матеріали і методи дослідження

Після вивчення відомостей наукової літератури про постковідний синдром, його частоту та симптоми, що його супроводжують, проаналізували власні спостереження за станом здоров'я 62 пацієнтів, котрі перенесли пневмонію, зумовлену вірусом SARS-CoV-2, та перебували на амбулаторному лікуванні. Спостереження здійснили з травня 2020 до вересня 2021 року. Частоту та вираженість симптомів визначали щоквартально після завершення лікування.

Вік хворих становив від 18 до 80 років. У дослідженні взяли участь 38 (61,3 %) жінок і 24 (38,7 %) чоловіки. В усіх 62 пацієнтів із COVID-19 підтверджено пневмонію, що зумовлена вірусом SARS-CoV-2. Тяжкість перебігу пневмонії визначали за класифікацією пневмоній, що ґрунтувалася на даних про вік пацієнта, супутні захворювання та поширеність процесу в легенях.

Хворих поділили на 3 клінічні групи:

– I клінічна група – 24 пацієнти з легким перебігом хвороби віком до 50 років, які не мали супутніх захворювань; поширеність процесу в легенях, за рентгенологічними даними, – від 5 % до 25 %;

– II клінічна група – 20 осіб із легким перебігом хвороби віком понад 50 років, котрі мали супутні патології; поширеність процесу в легенях – 15–35 %;

– у III клінічній групі – 18 пацієнтів із перебігом хвороби середньої тяжкості віком 18–80 років, незалежно від наявності супутньої патології; поширеність процесу в легенях, за рентгенологічними даними, – 25–50 %. Пацієнти цієї групи потребували госпіталізації, але відмовилися від госпіталізації та лікувались в амбулаторно.

Усім хворим здійснили обстеження: методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) щодо інфікування вірусом SARS-CoV-2, методом імуноферментного аналізу (ІФА) – для визначення антитіл G і M, оглядову рентгенограму органів грудної порожнини (ОРГ ОГП) та/або комп'ютерну томографію органів грудної порожнини (КТ ОГП), пульсоксиметрію.

Опитування здійснювали кожні 3 місяці для з'ясування стану здоров'я, скарг, їхніх інтенсивності та тривалості. Скарги, які мали пацієнти протягом перших 3 місяців після завершення лікування, характеризували ранній постковідний синдром (або пролонгований COVID), а ті, що залишалися після 3 місяців нагляду, властиві для постковідного синдрому.

Для оцінювання психологічного стану пацієнтів протягом спостереження використовували такі опитувальники: шкала депресії Бека, опитувальник з депресії PHQ-9, а також CoPaQ (COVID-19 Pandemic Mental Health Questionnaire).

Результати дослідження опрацювали на персональному комп'ютері, застосувавши статистичний пакет програми Statistica, версія 10. Достовірність відмінностей порівнюваних величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Нормальність розподілу кількісних ознак

аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Для перевірки наявності зв'язку між змінними застосували аналіз таблиці виду 2 × K. Зв'язок встановлювали шляхом порівняння критеріїв χ^2 розрахункового (змінного) та χ^2 критичного (сталого). Коли параметри мали розподіл, що відрізняється від нормального, то описову статистику наводили як медіану з міжквартильним розмахом – Me (Q_{25} ; Q_{75}). Вірогідність відмінностей величин, що порівнювали, визначали за критерієм Манна–Вітні. Всі тести двобічні. Статистично значущою вважали різницю, коли $p < 0,05$.

Результати

3-поміж 62 пацієнтів, залучених у дослідження, 5 (8,1 %) повторно переохворіли на пневмонію, що зумовлена вірусом SARS-CoV-2, а тяжкість перебігу суттєво не відрізнялась від попереднього епізоду. Зазначимо, що всі ці 5 пацієнтів були з III клінічної групи.

Щеплені вакциною від COVID-19 лише 8 (12,9 %) пацієнтів: 5 (20,8 %) осіб із I клінічної групи, 3 (15,0 %) – II. Жоден пацієнт із III клінічної групи не був щеплений вакциною від COVID-19.

На початку хвороби найпоширеніші клінічні ознаки – втома (77,4 %), субфебрильна (64,5 %), фебрильна (21,0 %) та гектична (11,3 %) температура тіла, покашлювання або сухий кашель (64,2 %), вологий кашель (24,2 %), зміни сприйняття запахів і смакових відчуттів (21,0 %). Безсимптомно хвороба перебігала в 6 осіб (9,7 %), ще в 6 (9,7 %) випадках зафіксували несуттєві клінічні ознаки.

Результат тесту ПЛР негативний у 12 (19,4 %) осіб, але на КТ ОГП виявили типову рентгенологічну картину вірусної пневмонії – синдром «матового скла» (10–25 % ураження), а методом ІФА через 3–4 тижні визначили антитіла G.

ОРГ ОГП призначали на початку лікування 40 (64,5 %) хворим, діагноз підтверджували за даними КТ ОГП у 36 (58,1 %) випадках; у 22 (35,5 %) призначили КТ без ОРГ ОГП.

Скарги на інтоксикаційний синдром у I клінічній групі зафіксували у 10 (41,7 %) пацієнтів, у II – в 11 (55,0%), у III клінічній групі – у 14 (77,8 %) випадках. У III клінічній групі частота інтоксикаційного синдрому достовірно вища в 1,4 раза порівняно з I клінічною групою ($\chi^2 = 5,48$; $p < 0,01$). Прояви респіраторного синдрому вірогідно частіше визначали в пацієнтів III клінічної групи порівняно з I і II в 1,9 і 1,7 раза відповідно (15 (83,3 %) проти 8 (33,3 %) ($\chi^2 = 10,13$; $p < 0,001$) та 9 (45,0 %) ($\chi^2 = 5,98$; $p < 0,01$) відповідно). Частота респіраторного синдрому у хворих I та II клінічних груп достовірно не відрізнялася ($\chi^2 = 0,63$; $p > 0,05$).

Найчастіша скарга у хворих – різкий напад безпричинної втоми (8 (33,3 %) пацієнтів I клінічної групи, 9 (45,0 %) – II, 10 (55,6 %) – III клінічної групи). Втому після незначного фізичного навантаження діагностували в 6 (25,0 %), 8 (40,0 %) та 9 (50,0 %) випадках відповідно за групами дослідження. На задишку скаржилися 5 (20,8 %), 6 (40,0 %) та 8 (44,4 %) хворих у I, II і III клінічних групах відповідно. Достовірну різницю за цими показниками між групами не виявили. Проте кашель вірогідно частіше реєстрували в пацієнтів III клінічної

Таблиця 1. Частота постковідного синдрому в динаміці за 1 рік спостереження за хворими, в яких діагностували пневмонію, зумовлену вірусом SARS-CoV-2

Квартали	I клінічна група (n = 24), абс. (%)	II клінічна група (n = 20), абс. (%)	III клінічна група (n = 18), абс. (%)	χ^2	p
Ранній постковідний синдром					
1	10 (41,7 %)	10 (50,0 %)	12 (66,7 %)	1–2 = 0,31 1–3 = 2,58 2–3 = 1,08	>0,05 >0,05 >0,05
Постковідний синдром					
2	8 (33,3 %)	8 (40,0 %)	10 (55,6 %)	1–2 = 0,21 1–3 = 2,07 2–3 = 0,92	>0,05 >0,05 >0,05
3	5 (20,8 %)	6 (30,0 %)	8 (44,4 %)	1–2 = 0,49 1–3 = 2,68 2–3 = 0,85	>0,05 >0,05 >0,05
4	3 (12,5 %)	5 (25,0 %)	10 (55,6 %)	1–2 = 1,15 1–3 = 8,92 2–3 = 3,70	>0,05 <0,002 <0,05

групи порівняно з I та II – у 2,0 та 1,6 рази відповідно (16 (88,9 %) проти 8 (33,3 %) ($\chi^2 = 12,96$; $p < 0,0003$) та 10 (50,0 %) ($\chi^2 = 6,63$; $p < 0,01$) випадків відповідно). Частота кашлю в I та II клінічній групі достовірно не відрізнялася ($\chi^2 = 1,25$; $p > 0,05$).

Через 3–5 днів у пацієнтів приєднувались міалгія чи/або артралгія: у 5 (20,1 %) хворих із I клінічної групи, 4 (20,0 %) – II, 4 (22,2 %) випадках у III клінічній групі. У деяких випадках у розпал хвороби виявляли психічні розлади (1 (4,2 %), 1 (5,0 %) і 2 (11,1 %) випадки відповідно за групами дослідження). Достовірно частота міалгій/артралгій та психічних розладів на початку хвороби в клінічних групах не відрізнялася.

У період лікування хворих на пневмонію, що зумовлена вірусом SARS-CoV-2, у деяких осіб виявили загострення стоматиту, пародонтиту чи пародонтозу. Пацієнти, як правило, не звертали на ці прояви уваги, але під час опитування вказували на прояви дискомфорту в ротовій порожнині та певні больові реакції. Підвищена кровоточивість ясен і збільшення хиткості зубів виявили у кожного п'ятого хворого II клінічної групи, у кожного третього – із III.

Після завершення лікування пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, більшість проявів стоматиту та пародонтиту зникали протягом перших тижнів, в окремих випадках – впродовж 3 місяців. Щодо симптомів пародонтозу, то здебільшого вони залишалися актуальними після 3 місяців спостереження.

Оксигенація крові, за даними пульсоксиметрії, в I клінічній групі становила 92–97 %, у II – 89–94 %, у III – 84–90 %.

Усі пацієнти III клінічної групи перебували на кисневій терапії – вірогідно частіше порівняно з I та II клінічними групами, а саме в 4,5 і 2,3 рази відповідно (18 (100,0 %) випадків проти 4 (16,7 %) ($\chi^2 = 28,64$; $p < 0,00001$) та 8 (40,0 %) ($\chi^2 = 15,78$; $p < 0,0001$) відповідно). Вірогідну різницю за частотою застосування кисневої терапії між I та II клінічними групами не виявили ($\chi^2 = 2,99$; $p > 0,05$).

Тривалість кисневої терапії вірогідно більша у III клінічній групі, ніж у I та II на 13 і 9 днів відповідно (18,4 (12,0; 28,0) дня проти 5,3 (3,5; 7,0) дня ($p < 0,001$) та 9,4 (5,0; 13,5) дня ($p < 0,002$) відповідно). Тривалість кисневої терапії в I та II клінічній групі не відрізнялася ($p > 0,05$).

Згідно з анамнезом захворювання, неспецифічну антибактеріальну терапію (нерідко без показань для цього) для лікування пневмонії, що зумовлена вірусом SARS-CoV-2, отримували усі 18 (100 %) пацієнтів III клінічної групи, 16 (80 %) – II, 18 (75 %) хворих I клінічної групи. Антикоагуляційну терапію призначили 19 (79,2 %) пацієнтам I клінічної групи та всім хворим II та III клінічних груп (20 (100,0 %) та 18 (100,0 %) хворих відповідно). Гормональну терапію отримували всі пацієнти III клінічної групи; це достовірно частіше порівняно з I та II клінічними групами в 3,6 та 3,0 рази відповідно (18 (100,0 %) випадків проти 5 (20,8 %) ($\chi^2 = 26,02$; $p < 0,00001$) та 6 (30,0 %) ($\chi^2 = 19,95$; $p < 0,00001$) відповідно). Частота застосування гормональної терапії в I та II клінічній групі вірогідно не відрізнялася ($\chi^2 = 0,49$; $p > 0,05$).

Тривалість лікування пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, достовірно більша у III клінічній групі, ніж у I та II клінічних групах на 20 і 9 днів відповідно (34,1 (30,0; 39,0) дня проти 14,1 (7,0; 18,0) дня ($p < 0,00001$) та 25,5 (15,0; 35,0) дня ($p < 0,001$) відповідно). Зазначимо, що в I клінічній групі цей строк достовірно коротший в 1,8 рази, ніж у II клінічній групі (14,1 (7,0; 18,0) дня проти 25,5 (15,0; 35,0) дня; $p < 0,000003$). Активне лікування завершувалось на 5–15 днів раніше. Втім, у зв'язку з утомою, що зберігалася, та для запобігання можливому тромбоемболічному продовжували вітамінотерапію та приймання антикоагулянтів на тлі наводнення організму ще понад 1 місяць після активної терапії у 10 (50,0 %) пацієнтів II клінічної групи та 15 (83,3 %) хворих із III клінічної групи.

Частота раннього постковідного синдрому майже однакова в пацієнтів усіх груп спостереження, без вірогідної різниці (табл. 1): 10 (41,7 %) випадків у I клінічній групі, 10 (50,0 %) – у II, 12 (66,7 %) хворих III клінічної групи.

За даними, що наведені в таблиці 1, у пацієнтів I та II клінічних груп у динаміці протягом року визначили тенденцію до поступового щоквартального зниження частоти постковідного синдрому. Так, у I клінічній групі в четвертому кварталі його частота знизилася в 3,3 рази (3 (12,5 %) випадки проти 10 (41,7 %) на початку року; $p > 0,05$), а у II клінічній групі – вдвічі (5 (25,0 %) проти 10 (50,0 %) випадків відповідно; $p > 0,05$). У III клінічній групі у третьому кварталі виявили зниження частоти постковідного синдрому в 1,5 рази (8 (44,4 %) випадків проти 12 (66,7 %); $p > 0,05$), але в четвертому кварталі виявили збільшення кількості випадків на 11,2 % (10 (55,6 %) проти 8 (44,4 %) випадків; $p > 0,05$). Наприкінці року спостереження за хворими, які перенесли пневмонію, спричинену вірусом SARS-CoV-2, у I та II клінічних групах зареєстрували вірогідно меншу кількість пацієнтів із постковідним синдромом порівняно з III клінічною групою (3 (12,5 %) і 5 (25,0 %) хворих проти 10 (55,6 %) відповідно; $p < 0,05$).

У період раннього постковідного синдрому частота реєстрації загальної втоми майже однакова в усіх групах спостереження та достовірно не відрізнялася (табл. 2): у 10 (41,7 %) хворих I клінічної групи, 10 (50,0 %) – II, 12 (66,7%) випадках III клінічної групи. У I та II клінічних групах протягом року визначили тенденцію до поступового щоквартального зниження частоти загальної втоми. У четвертому кварталі кількість випадків у I клінічній

групі зменшилася в 3,3 раза (3 (12,5 %) випадки проти 10 (41,7 %); $p > 0,05$), у II – в 2,5 раза (4 (20,0 %) хворих проти 10 (50,0 %) відповідно; $p > 0,05$). У III клінічній групі в третьому кварталі визначили зниження її частоти в 1,5 раза (8 (44,4 %) проти 12 (66,7 %) випадків; $p > 0,05$), проте в четвертому кварталі кількість випадків збільшилася на 11,2 % (10 (55,6 %) осіб проти 12 (66,7 %); $p > 0,05$). Наприкінці року в I та II клінічних групах зареєстрували достовірно меншу кількість пацієнтів із симптомом загальної втоми порівняно з III клінічною групою (3 (12,5 %) і 4 (20,0 %) проти 10 (55,6 %) випадків відповідно; $p < 0,05$).

Напади різкої втоми на початку спостереження в пацієнтів I та II клінічних груп виявляли достовірно рідше в 3,0 і 2,5 раза відповідно, ніж у III клінічній групі (4 (16,7 %) і 5 (25,0 %) випадків проти 12 (66,7 %) відповідно; $p < 0,05$). Частота виявлення цього симптому в I та II клінічній групі вірогідно не відрізнялася. Наприкінці року спостереження напади різкої втоми пацієнтів I клінічної групи взагалі не турбували, у II клінічній групі цей симптом зафіксували лише в 1 пацієнта. Частота нападів різкої втоми у III клінічній групі наприкінці року вірогідно зменшилася вдвічі ($\chi^2 = 4,00$; $p < 0,004$), але цей показник достовірно перевищував відповідний у I та II клінічній групі.

Задишка в ранньому періоді постковідного синдрому також турбувала пацієнтів I та II клінічних груп вірогідно рідше у 5,0 і 2,0 раза відповідно, ніж у III клінічній групі (2 (8,3 %) і 5 (25,0 %) випадків проти 10 (55,6 %) відповідно; $p < 0,05$). Починаючи з другого кварталу, до кінця року спостереження на задишку не скаржився жоден пацієнт I клінічної групи, а в II вона постійно турбувала лише 1 хворого. Частота задишки у III клінічній групі наприкінці року достовірно знизилася у 3,3 раза ($\chi^2 = 5,90$; $p < 0,01$), але цей показник вірогідно перевищував відповідний у I та II клінічній групі.

Міалгію/артралгію діагностували тільки в 1 пацієнта з I клінічної групи в ранньому періоді постковідного синдрому, а надалі протягом року цей симптом не зафіксовано. У II клінічній групі прояви міалгії/артралгії визначали на початку спостереження лише у 2 пацієнтів, а потім протягом року турбували тільки 1 хворого. Частота міалгії/артралгії в III клінічній групі на кінець спостереження вірогідно зменшилась у 2,5 раза ($\chi^2 = 4,21$; $p < 0,04$); це достовірно більше тільки порівняно з I клінічною групою.

Прояви аносмії/дисгевзії діагностували в пацієнтів усіх груп спостереження і лише в ранньому періоді постковідного синдрому (I квартал). Найнижчу частоту зафіксували в I клінічній групі – втричі менше, ніж у III клінічній групі, різниця вірогідна (2 (8,3 %) випадки проти 6 (33,3 %); $p < 0,05$).

Для оцінювання психологічного стану пацієнтів у постковідному періоді в динаміці проаналізували такі симптоми: порушення концентрації пам'яті, сну, стан депресії та психічні розлади (табл. 3).

Так, порушення концентрації пам'яті в ранньому періоді постковідного синдрому виявляли в пацієнтів I та II клінічних груп достовірно рідше у 5,5 і 2,2 раза відповідно, ніж у III клінічній групі (2 (8,3 %) і 5 (25,0 %) проти 11 (61,1 %) випадків відповідно; $p < 0,05$). У I клінічній групі в 1 пацієнта цей симптом виявили тільки

Таблиця 2. Частота загальних симптомів, за якими діагностували постковідний синдром, у динаміці за 1 рік спостереження за хворими на пневмонію, спричинену вірусом SARS-CoV-2, в анамнезі

Симптоми	Квартали	I клінічна група (n = 24), абс. (%)	II клінічна група (n = 20), абс. (%)	III клінічна група (n = 18), абс. (%)	χ^2	p
Загальна втома	1	10 (41,7 %)	10 (50,0 %)	12 (66,7 %)	1-2 = 0,30 1-3 = 2,58 2-3 = 2,58	>0,05 >0,05 >0,05
	2	6 (25,0 %)	7 (35,0 %)	10 (55,6 %)	1-2 = 0,52 1-3 = 4,07 2-3 = 1,62	>0,05 <0,004 >0,05
	3	5 (20,1 %)	5 (25,0 %)	8 (44,4 %)	1-2 = 0,11 1-3 = 2,68 2-3 = 1,59	>0,05 >0,05 >0,05
	4	3 (12,5 %)	4 (20,0 %)	10 (55,6 %)	1-2 = 0,46 1-3 = 8,92 2-3 = 5,15	>0,05 <0,002 <0,02
Напади різкої втоми	1	4 (16,7 %)	5 (25,0 %)	12 (66,7 %)	1-2 = 0,47 1-3 = 10,90 2-3 = 6,65	>0,05 <0,001 <0,009
	2	2 (8,4 %)	2 (10,0 %)	10 (55,6 %)	1-2 = 0,04 1-3 = 11,24 2-3 = 9,10	>0,05 <0,001 <0,002
	3	1 (4,2 %)	1 (5,0 %)	7 (38,9 %)	1-2 = 0,02 1-3 = 8,04 2-3 = 6,55	>0,05 <0,004 <0,01
	4	–	1 (5,0 %)	6 (33,3 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 9,33 2-3 = 5,06	>0,05 <0,002 <0,02
Задишка	1	2 (8,3 %)	5 (25%)	10 (55,6 %)	1-2 = 2,27 1-3 = 11,24 2-3 = 3,70	>0,05 <0,001 <0,05
	2	–	1 (5,0 %)	8 (44,4 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 13,18 2-3 = 8,15	>0,05 <0,0003 <0,004
	3	–	1 (5,0 %)	5 (27,8 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 7,57 2-3 = 3,70	>0,05 <0,005 <0,05
	4	–	1 (5,0 %)	3 (16,7 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 4,31 2-3 = 1,37	>0,05 <0,03 >0,05
Міалгія, артралгія	1	1 (4,2 %)	2 (10,0 %)	10 (55,6 %)	1-2 = 1,58 1-3 = 14,05 2-3 = 9,10	>0,05 <0,0002 <0,002
	2	–	1 (5,0 %)	7 (38,4 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 11,20 2-3 = 6,55	>0,05 <0,001 <0,01
	3	–	1 (5,0 %)	4 (22,2 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 5,89 2-3 = 2,46	>0,05 <0,01 >0,05
	4	–	1 (5,0 %)	4 (22,2 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 5,89 2-3 = 2,46	>0,05 <0,01 >0,05
Аносмія, дисгевзія	1	2 (8,3%)	4 (20,0 %)	6 (33,3 %)	1-2 = 1,26 1-3 = 4,17 2-3 = 0,87	>0,05 <0,04 >0,05
	2	–	–	–	–	–
	3	–	–	–	–	–
	4	–	–	–	–	–

в другому кварталі, а наприкінці року спостереження на порушення концентрації пам'яті поскаржився інший пацієнт. У II клінічній групі виявили тенденцію до зниження частоти цього симптому в другому і третьому кварталах у 2,5 раза (2 (10,0 %) проти 5 (25,0 %) випадків; $\chi^2 = 1,56$; $p > 0,05$), але наприкінці року кількість пацієнтів зі скаргами на порушення концентрації пам'яті збільшилась на 1 особу. В III клінічній групі тенденцію до зниження частоти цього показника спостерігали до третього кварталу (з 11 (61,1 %) до 8 (44,4 %) випадків; $\chi^2 = 1,00$; $p > 0,05$), після цього до кінця року його час-

Таблиця 3. Частота симптомів психологічного стану, що склали постковідний синдром, у динаміці за 1 рік спостереження за хворими на пневмонію, зумовлену вірусом SARS-CoV-2, в анамнезі

Симптоми	Квартали	I клінічна група (n = 24), абс. (%)	II клінічна група (n = 20), абс. (%)	III клінічна група (n = 18), абс. (%)	χ^2	p
Порушення концентрації пам'яті	1	2 (8,3 %)	5 (25,0 %)	11 (61,1 %)	1-2 = 2,27 1-3 = 1,41 2-3 = 5,07	>0,05 <0,0003 <0,02
	2	1 (4,2 %)	2 (10,0 %)	10 (55,6 %)	1-2 = 0,58 1-3 = 14,05 2-3 = 9,10	>0,05 <0,0002 <0,002
	3	-	2 (10,0 %)	8 (44,4 %)	1-2 = 2,51 1-3 = 13,18 2-3 = 5,80	>0,05 <0,0003 <0,01
	4	1 (4,2 %)	3 (15,0 %)	8 (44,4 %)	1-2 = 1,55 1-3 = 9,91 2-3 = 3,99	>0,05 <0,001 <0,04
Порушення сну	1	4 (16,7 %)	4 (20,0 %)	6 (33,3 %)	1-2 = 0,08 1-3 = 1,58 2-3 = 0,87	>0,05 >0,05 >0,05
	2	2 (8,3 %)	3 (15,0 %)	6 (33,3 %)	1-2 = 0,48 1-3 = 4,17 2-3 = 1,76	>0,05 <0,04 >0,05
	3	1 (4,2 %)	2 (10,0 %)	5 (27,8 %)	1-2 = 0,58 1-3 = 4,68 2-3 = 1,99	>0,05 <0,03 >0,05
	4	1 (4,2 %)	2 (10,0 %)	5 (27,8 %)	1-2 = 0,58 1-3 = 4,68 2-3 = 1,99	>0,05 <0,03 >0,05
Стан депресії	1	1 (4,2 %)	5 (25,0 %)	12 (66,7 %)	1-2 = 4,02 1-3 = 18,80 2-3 = 6,65	<0,04 <0,00001 <0,001
	2	1 (4,2 %)	2 (10,0 %)	9 (50,0 %)	1-2 = 0,58 1-3 = 11,91 2-3 = 7,37	>0,05 <0,0006 <0,006
	3	-	1 (5,0 %)	8 (44,4 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 13,18 2-3 = 8,15	>0,05 <0,0003 <0,004
	4	1 (4,2 %)	2 (10,0 %)	8 (44,4 %)	1-2 = 0,58 1-3 = 9,91 2-3 = 5,80	>0,05 <0,001 <0,001
Психічні розлади	1	-	1 (5,0 %)	3 (16,7 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 4,31 2-3 = 1,37	>0,05 <0,03 >0,05
	2	-	1 (5,0 %)	2 (11,1 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 2,80 2-3 = 0,49	>0,05 >0,05 >0,05
	3	-	1 (5,0 %)	2 (11,1 %)	1-2 = 1,23 1-3 = 2,80 2-3 = 0,49	>0,05 >0,05 >0,05
	4	-	2 (10,0 %)	2 (11,1 %)	1-2 = 2,51 1-3 = 0,01 2-3 = 2,80	>0,05 >0,05 >0,05

тота залишалася стабільною, вірогідно вищою, ніж у I та II клінічних груп (8 (44,4 %) випадків проти 1 (4,2 %) і 3 (15,0 %) відповідно; $p < 0,05$).

На порушення сну на початку спостереження скаржилися 4 (16,7 %) пацієнти I клінічної групи, 4 (20,0 %) – II, 6 (33,3 %) осіб із III клінічної групи, без достовірної різниці за групами спостереження. В динаміці в I клінічній групі частота порушення сну в другому кварталі зменшилася вдвічі; починаючи з третього кварталу, до кінця року цей симптом турбував лише 1 пацієнта. У II клінічній групі в третьому та четвертому кварталах на порушення сну скаржилися 2 хворих. У III клінічній групі частота цього симптому в першому і другому кварталах незмінна, починаючи з третього кварталу, до кінця року цей симптом перестав турбувати тільки 1 пацієнта. Наприкінці спостереження частота порушення сну вірогідно

менша лише в I клінічній групі порівняно з III (1 (4,2 %) особа проти 5 (27,8 %); $p < 0,05$).

Прояви депресії достовірно рідше діагностували I клінічній групі порівняно з II, і III клінічною групою (1 (4,2 %) випадок проти 5 (25,0 %) і 12 (66,7 %) відповідно; $p < 0,05$). У II клінічній групі її прояви вірогідно рідше в 2,4 раза, ніж у III клінічній групі (5 (25,0 %) проти 12 (66,7 %) хворих; $p < 0,05$). У динаміці в I клінічній групі в першому та другому кварталах прояви депресії турбували лише 1 пацієнта, а наприкінці року прояви депресії зафіксували в 1 обстеженого. В II клінічній групі наприкінці року частота проявів депресії зменшилася в 2,5 раза, але зниження не досягло рівня статистичної достовірності (з 5 (25,0 %) до 2 (10,0 %) випадків; $\chi^2 = 1,56$; $p > 0,05$). У III клінічній групі частота проявів депресії до третього кварталу зменшилася в 1,5 раза (з 12 (66,7 %) випадків до 8 (44,4 %)); $\chi^2 = 1,80$; $p > 0,05$), починаючи з третього кварталу, до кінця року частота проявів депресії залишалася стабільною, і цей показник вищий у 8 і 4 рази, ніж у I та II клінічній групі відповідно (8 (44,4 %) проти 1 (4,2 %) і 2 (10,0 %) випадків відповідно; $p < 0,05$).

Психічні розлади в пацієнтів I клінічної групи протягом усього року спостереження не виявили. У II клінічній групі у 1–3 кварталах психічні розлади діагностували в 1 пацієнта, наприкінці року вони з'явилися ще в 1 хворого (2 (10,0 %) випадки проти 1 (5,0 %) на початку спостереження). У III клінічній групі, починаючи з другого кварталу, до кінця року психічні розлади перестали виявляти тільки в 1 пацієнта. Наприкінці року частота цих розладів у II та III клінічних групах вірогідно не відрізнялася (2 (10,0 %) випадки і 2 (11,1 %) відповідно; $p > 0,05$).

Обговорення

Отже, за результатами дослідження, ранній постковідний синдром у пацієнтів віком до 50 років після пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, легкого перебігу з поширеністю процесу в легенях 5–25 % і без супутніх захворювань виник у 41,7 % випадків. Він характеризувався:

- загальними симптомами: загальною втомою (41,7 %), нападами різкої втоми (16,7 %), задишкою та аносмією/дисгевзією (8,3 %), міалгією/артралгією (4,2 %);
- симптомами психологічного стану: порушеннями сну (16,7 %), порушеннями концентрації пам'яті (8,3 %) та станом депресії (4,2 %).

У цій групі вакциною від COVID-19 щеплені 20,8 % пацієнтів.

У пацієнтів віком понад 50 років після пневмонії, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, легкого перебігу з поширеністю процесу в легенях від 15 % до 35 % і супутніми патологіями ранній постковідний синдром діагностували в 50 % випадків. Його прояви:

- загальні симптоми: загальна втома (50 %), напади різкої втоми і задишка (25 %), аносмія/дисгевзія (20 %), міалгія/артралгія (10 %);

- симптоми психологічного стану: порушення концентрації пам'яті та стан депресії (25 %), сну (20 %), психічні розлади (5 %).

Вакциною від COVID-19 щеплені 15 % пацієнтів.

У пацієнтів віком від 18 до 80 років після пневмонії,

що викликана вірусом SARS-CoV-2, середньо-тяжкого перебігу з поширеністю процесу в легенях від 25 % до 50 % та незалежно від наявності супутньої патології ранній постковідний синдром виявили у 66,7 % випадків. Він характеризувався:

– загальними симптомами: загальною втомою та нападами різкої втоми (66,7 %), задишкою та міалгією/артралгією (55,6 %) та аносмією/дисгевзією (33,3 %);

– симптомами психологічного стану: станом депресії (66,7 %), порушеннями концентрації пам'яті (61,1 %), сну (33,3 %) та психічними розладами (16,7 %).

У цій групі жоден пацієнт не був щеплений вакциною від COVID-19.

Отже, частота раннього постковідного синдрому з симптомами, що його характеризують, вірогідно вища в нещеплених вакциною від COVID-19 пацієнтів, які в анамнезі мали пневмонію, спричинену вірусом SARS-CoV-2, середньо-тяжкого перебігу з поширеністю процесу в легенях 25–50 %, з повторними випадками – в 27,7 % хворих незалежно від віку та супутніх патологій.

Аналіз частоти постковідного синдрому та симптомів, що його складали, у динаміці (через 3 місяці після завершення лікування та протягом року) виявив доволі цікаві факти. У I клінічній групі, в яку включили осіб віком до 50 років без супутніх захворювань, уже через 6 місяців більшість симптомів не визначали, а частота загальної втоми, нападів різкої втоми, порушення сну та концентрації пам'яті зменшилася вдвічі. Частота постковідного синдрому зменшилася у 1,3 раза, але зберігалася у кожного третього пацієнта (33,3 %). Через 9 місяців після завершення лікування постковідний синдром визначили лише у кожного п'ятого, він виявлявся неінтенсивними поодинокими симптомами загальної втоми, порушення сну та нападів різкої втоми. Через рік спостереження кількість пацієнтів із загальною втомою (12,5 %) зменшилася, але відновились окремі випадки порушення концентрації пам'яті (4,2 %), стану депресії (4,2 %), порушення сну залишилося в 1 (4,2 %) пацієнта.

У II клінічній групі, в яку залучили хворих віком понад 50 років із супутніми патологіями, частота постковідного синдрому через 3 місяці спостереження незначучо перевищувала таку в I клінічній групі (50,0 % проти 41,7 %), але визначили вдвічі більшу кількість симптомів. Позитивна динаміка дещо повільніша: якщо у I клінічній групі кількість пацієнтів із постковідним синдромом зменшилася вдвічі через 9 місяців спостереження, то у II клінічній групі – лише через рік. Наприкінці річного спостереження в II клінічній групі постковідний синдром виявляли в кожного четвертого пацієнта; це вдвічі перевищувало відповідний показник I клінічної групи. Важливо також, що кількість симптомів, які складали синдром, навіть через рік спостереження майже не змінилася порівняно з такою за 6 місяців спостереження, а частота порушення концентрації пам'яті, психічних розладів і стану депресії збільшилася порівняно з показниками на 9 місяці.

У III клінічній групі в динаміці зафіксували ще гірші показники, що характеризують перебіг постковідного синдрому. За частотою постковідний синдром у цій групі лише на 16,7 % перевищував показник II клінічної групи (66,7 % проти 50,0 % випадків), але кількість симптомів і їхня інтенсивність майже у 1,5 раза більші (4–7 проти 3–5). Спостерігали незначну позитивну динаміку симп-

томів і власне постковідного синдрому (11,1 %) за перші 6 місяців спостереження. Майже такі самі показники виявили через 9 місяців, але через рік збільшилася кількість пацієнтів із загальною втомою (на 11,1 %), стабільно високою залишилась частота порушення концентрації пам'яті (44,4 %), стану депресії (44,4%), порушення сну (27,8 %), міалгії/артралгії (22,2 %) та психічних розладів (11,1 %). Частота постковідного синдрому (55,6 %) збігається з такою на 6 місяці, але інтенсивність дещо зменшується (а можливо, пацієнти звикають до них).

Переважає більшість пацієнтів у I (87,5 %) та II (75,0 %) клінічній групі вважають, що вони повністю одужали від COVID-19, у III клінічній групі так вважають лише 7 (38,9 %) осіб.

Те, що хворі III клінічної групи не щеплені вакциною від COVID-19, можливо, стало причиною:

– тяжкого (середньої тяжкості) перебігу пневмонії, що спричинена вірусом SARS-CoV-2, із достовірно тривалішим терміном лікування на 20 і 9 днів, ніж у I та II клінічній групі відповідно, повторними випадками у 27,7 %;

– вірогідно частіших проявів і загальних, і симптомів психологічного стану в різні періоди постковідного синдрому протягом року;

– призначення в усіх випадках кисневої терапії з вірогідно ($p < 0,05$) тривалішим терміном (18,4 (12,0; 28,0) днів); це в 3,5 та 1,9 раза більше, ніж у I та II клінічній групі відповідно.

Порівнявши власні результати з відомостями фахової літератури, підсумуємо: пролонгований COVID-19 (ранній постковідний синдром) і постковідний синдром – поширені ускладнення COVID-19 зі здебільшого позалеженевими ефектами [6] – ментальними порушеннями внаслідок гіпоксії та гіпоксемії [9]. Найпоширеніші симптоми – загальна втома [10], стан депресії [12], порушення концентрації пам'яті [11], сну [13], міалгія та артралгія [13].

Висновки

1. Навіть легкий перебіг пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, супроводжується постковідним синдромом, що потребує тривалого нагляду та застосування методики реабілітації таких пацієнтів.

2. Лікування пневмонії, що зумовлена вірусом SARS-CoV-2, середньо-тяжкого перебігу в амбулаторних умовах спричиняє збільшення частоти та поглиблення тяжкості перебігу постковідного синдрому.

3. Актуальним питанням залишається щеплення вакциною від COVID-19 для запобігання тяжкому перебігу пневмонії, викликаній вірусом SARS-CoV-2.

4. Стоматологічні прояви (стоматит, пародонтит та пародонтоз) слід враховувати лікарям-стоматологам у ранній період постковідного синдрому. Необхідно продовжити вивчення стоматологічної патології в період лікування пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, і при постковідному синдромі.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні наступні дослідження постковідного синдрому та його проявів, а також розроблення ефективних методів реабілітації для хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 16.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.08.2022

Відомості про авторів:

Мельник В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3400-9340](https://orcid.org/0000-0002-3400-9340)

Панасюк О. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4271-9967](https://orcid.org/0000-0002-4271-9967)

Садомова-Андрианова Г. В., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1430-2435](https://orcid.org/0000-0002-1430-2435)

Загуга Ю. Б., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

Антонюк І. В., асистент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9332-0614](https://orcid.org/0000-0002-9332-0614)

Слюсарчук І. О., асистент каф. інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6448-5332](https://orcid.org/0000-0001-6448-5332)

Мельник І. В., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4943-9869](https://orcid.org/0000-0003-4943-9869)

Information about authors:

Melnyk V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Panasjuk O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Sadomova-Andrianova H. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Zahuta Yu. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Antonjuk I. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Sliusarchuk I. O., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Melnyk I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, PHEE "Kyiv Medical University", Ukraine.

Список літератури

- [1] Рекалова О. М. COVID-19 – нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. № 2. С. 7-20. <https://doi.org/10.30978/TB2020-2-7>
- [2] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (Ukraine). 17 December 2021. URL : <https://covid19.who.int/region/euro/country/ua>
- [3] McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate. 2022. URL: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- [4] A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou et al. *Nature*. 2020. Vol. 579, Iss. 7798. P. 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [5] Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou et al. *Frontiers of medicine*. 2020. Vol. 14, Iss. 2. P. 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

- [6] A rampage through the body / M. Wadman, J. Couzin-Frankel, J. Kaiser, C. Maticic. *Science*. 2020. Vol. 368, Iss. 6489. P. 356-360. <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.356>
- [7] The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, F. Angelini. *European journal of internal medicine*. 2020. Vol. 76. P. 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- [8] Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta et al. *Nature medicine*. 2020. Vol. 26, Iss. 7. P. 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- [9] Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 17.09.2020 № 2122. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17092020-2122pro-vnesennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>
- [10] Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection / X. Yin et al. *International journal of antimicrobial agents*. 2022. Vol. 59, Iss. 1. P. 106462. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106462>
- [11] Хиць А. Р. COVID-19: спростована ефективність антибіотикотерапії. *Український медичний часопис*. 2021. URL: <https://www.umj.com.ua/article/199629/covid-19-sprostovana-efektivnist-antibiotikoterapiji>
- [12] Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience / B. Bouteleux et al. *Respiratory medicine*. 2021. Vol. 189. P. 106648. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106648>
- [13] Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey / S. Buttery et al. *BMJ open respiratory research*. 2021. Vol. 8, Iss. 1. e001075. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001075>
- [14] Persistent symptoms up to four months after community and hospital-managed SARS-CoV-2 infection / D. R. Darley et al. *The Medical journal of Australia*. 2021. Vol. 214, Iss. 6. P. 279-280. <https://doi.org/10.5694/mja2.50963>
- [15] Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19 / T. V. Lerum et al. *The European respiratory journal*. 2021. Vol. 57, Iss. 4. P. 2003448. <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>
- [16] An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study / J. Griffiths et al. *Critical care*. 2013. Vol. 17, Iss. 3. R100. <https://doi.org/10.1186/cc12745>
- [17] Davidson J. E., Jones C., Bienvenu O. J. Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. *Critical care medicine*. 2012. Vol. 40, Iss. 2. P. 618-624. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236ebf9>
- [18] Cortinovis M., Perico N., Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. *Lancet*. 2021. Vol. 397, Iss. 10270. P. 173-175. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00039-8)
- [19] Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study / O. Moreno-Pérez et al. *The Journal of infection*. 2021. Vol. 82, Iss. 3. P. 378-383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
- [20] Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March-June 2020 / M. W. Tenforde et al. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020. Vol. 69, Iss. 30. P. 993-998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- [21] Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider et al. *Clinical microbiology and infection*. 2021. Vol. 27, Iss. 2. P. 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>

References

- [1] Rekalova O. M. (2020). COVID-19 – nova virusna infektsiia: patohenez, diahnozytika, likuvannia [COVID-19 – a new viral infection: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*, (2), 7-9. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30978/TB2020-2-7>
- [2] WHO. (2021). Coronavirus (COVID-19) Dashboard (Ukraine). <https://covid19.who.int/region/euro/country/ua>
- [3] McIntosh, K. (2022). Covid-19: Epidemiology, virology, and prevention. *Update*, 1-80. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- [4] Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [5] 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>

- [6] Wadman, M., Couzin-Frankel, J., Kaiser, J., & Maticic, C. (2020). A rampage through the body. *Science*, 368(6489), 356-360. <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.356>
- [7] Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European journal of internal medicine*, 76, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- [8] 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., Accili, 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>
- [9] Ministry of Health of Ukraine. (2014, September 17). *Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoi dopomogy* [On amendments to the Standards of medical care "Coronavirus disease (COVID-19) (No. 2122)]. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17092020--2122pro-vnesennja-zmin-do-standartiv-medychnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>
- [10] Yin, X., Xu, X., Li, H., Jiang, N., Wang, J., Lu, Z., Xiong, N., & Gong, Y. (2022). Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *International journal of antimicrobial agents*, 59(1), 106462. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106462>
- [11] Hyts, A.R. (2021). COVID-19: sprostovana efektyvnist antybiotyoterapii [COVID-19: refuted effectiveness of antibiotic therapy]. *Ukrainskiy medychniy chasopys*. [in Ukrainian]. <https://www.umj.com.ua/article/199629/covid-19-sprostovana-efektivnist-antibiotikoterapii>
- [12] Bouteleux, B., Henrot, P., Ernst, R., Grassion, L., Raheison-Semjen, C., Beaufils, F., Zysman, M., & Delorme, M. (2021). Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience. *Respiratory medicine*, 189, 106648. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106648>
- [13] Buttery, S., Philip, K., Williams, P., Fallas, A., West, B., Cumella, A., Cheung, C., Walker, S., Quint, J. K., Polkey, M. I., & Hopkinson, N. S. (2021). Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. *BMJ open respiratory research*, 8(1), e001075. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001075>
- [14] Darley, D. R., Dore, G. J., Cysique, L., Wilhelm, K. A., Andresen, D., Tonga, K., Stone, E., Byrne, A., Pliit, M., Masters, J., Tang, H., Brew, B., Cunningham, P., Kelleher, A., & Matthews, G. V. (2021). Persistent symptoms up to four months after community and hospital-managed SARS-CoV-2 infection. *The Medical journal of Australia*, 214(6), 279-280. <https://doi.org/10.5694/mja2.50963>
- [15] Lerum, T. V., Aaløkken, T. M., Brønstad, E., Aarli, B., Ikdahl, E., Lund, K., Durheim, M. T., Rodriguez, J. R., Meltzer, C., Tonby, K., Stavem, K., Skjonesberg, O. H., Ashraf, H., & Einvik, G. (2021). Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *The European respiratory journal*, 57(4), 2003448. <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>
- [16] Griffiths, J., Hatch, R. A., Bishop, J., Morgan, K., Jenkinson, C., Cuthbertson, B. H., & Brett, S. J. (2013). An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Critical care*, 17(3), R100. <https://doi.org/10.1186/cc12745>
- [17] Davidson, J. E., Jones, C., & Bienvenu, O. J. (2012). Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. *Critical care medicine*, 40(2), 618-624. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236ebf9>
- [18] Cortinovis M., Perico N. & Remuzzi G. (2021). Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. *Lancet*, 397(10270), 173-175. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00039-8)
- [19] Moreno-Pérez, O., Merino, E., Leon-Ramirez, J. M., Andres, M., Ramos, J. M., Arenas-Jiménez, J., Asensio, S., Sanchez, R., Ruiz-Torregrosa, P., Galan, I., Scholz, A., Amo, A., González-de-la-Aleja, P., Boix, V., Gil, J., & COVID19-ALC research group (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *The Journal of infection*, 82(3), 378-383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
- [20] Tenforde, M. W., Kim, S. S., Lindsell, C. J., Billig Rose, E., Shapiro, N. I., Files, D. C., Gibbs, K. W., Erickson, H. L., Steingrub, J. S., Smithline, H. A., Gong, M. N., Aboodi, M. S., Exline, M. C., Henning, D. J., Wilson, J. G., Khan, A., Qadir, N., Brown, S. M., Peltan, I. D., Rice, T. W., ... IVY Network Investigators (2020). Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March-June 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(30), 993-998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- [21] Carvalho-Schneider, C., Laurent, E., Lemaiguen, A., Beaufils, E., Bourbao-Tournois, C., Laribi, S., Flament, T., Ferreira-Maldent, N., Bruyère, F., Stefic, K., Gaudy-Graffin, C., Grammatico-Guillon, L., & Bernard, L. (2021). Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical microbiology and infection*, 27(2), 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>

Pharmacogenic and neurologic components of residual condition in schizophrenia

V. V. Chuhunov *A,F, V. I. Darii A,F, D. M. Safonov A,B,C,D,E, A. D. Horodokin C,D,E

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

residual schizophrenia, neuroleptic, comorbidity, organic pathology, positive and negative symptoms, correlation analysis.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 710-713

*E-mail: nulp_board@ukr.net

Aim. To systematize neuroleptic-induced and neurologic components of residual condition in schizophrenia.

Materials and methods. 100 patients of Communal Non-Profit Enterprise “Regional Clinical Institution for the Provision of Psychiatric Care” of Zaporizhzhia Regional Council with diagnosis of recurrent schizophrenia (ICD-10: F20.5) were examined.

Results. The study has found correlations between pharmacotherapy and cerebrovascular pathology with positive and negative symptoms of residual schizophrenia. Noticeable positive correlations were established between specific antipsychotic prescriptions and positive negative schizophrenia symptoms, while only minor correlations with negative symptoms were found.

Analysis of cerebrovascular pathology with positive and negative symptoms showed that most noticeable positive correlations were anterior area stroke with hallucinations.

Overall dominance of negative correlations over positive ones showed possible trend of “forced normalization” caused by cerebrovascular pathology of schizophrenia manifestations in recurrent condition, which was, however, also minor.

Conclusions. The study has found correlations between pharmacotherapy and cerebrovascular pathology with positive and negative symptoms of residual schizophrenia. The concept of “antipsychotic course experience” was introduced.

Ключові слова:

залишкова шизофренія, нейролептики, коморбідність, позитивні та негативні симптоми, кореляційний аналіз.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 710-713

Фармакогенні та неврологічні компоненти резидуального стану при шизофренії

В. В. Чугунів, В. І. Дарій, Д. М. Сафонов, А. Д. Городокін

Мета роботи – систематизація нейролептичних і неврологічних компонентів у структурі резидуальних станів при шизофренії.

Матеріали та методи. Обстежили 100 пацієнтів КНП «Обласний клінічний заклад із надання психіатричної допомоги» ЗОР із діагнозом резидуальна шизофренія (МКХ-10: F20.5).

Результати. Дослідження показало кореляцію фармакотерапії та цереброваскулярної патології з позитивними і негативними симптомами резидуальної шизофренії. Виявили істотні позитивні кореляції між призначенням конкретних нейролептиків і продуктивними симптомами шизофренії, тільки незначущі кореляції встановили з негативними симптомами.

Аналіз кореляцій цереброваскулярної патології з продуктивними та негативними симптомами шизофренії показав, що найбільш значущі позитивні кореляції – між інсультом передньої частки та галюцинаціями.

Однак загальна перевага негативних кореляцій над позитивними вказує на можливу тенденцію до «примусової нормалізації», спричиненої цереброваскулярною патологією, на прояви шизофренії в рецидивному стані, що також незначуща.

Висновки. У результаті дослідження виявили кореляції фармакотерапії та цереброваскулярної патології з позитивними та негативними симптомами при резидуальній шизофренії. Запровадили поняття про досвід курсу антипсихотичних препаратів.

The concept of residual condition in schizophrenia remains the same since Bleuler's Dementia praecox, which represented natural course of disease, out of advanced therapeutic and diagnostic contexts that came into psychiatric clinic last decades. The most prominent change to the psychiatric condition both on behavioral and neurological levels brought by introduction of antipsychotic therapy that now have conventional status [4]. Antipsychotic era is characterized by domination of pure pharmacotherapy over all other treatment options [7,4].

Besides side effects and retarded negative impact of antipsychotic therapy as psychomotor symptoms, there are signs of schizophrenia negative symptoms amplification which conceptualized in “Neuroleptic-induced deficit syndrome” (NIDS) [6,8,9,11].

Historical overview shows relation of organic brain damage and psychotic symptoms of schizophrenia, that was exploited in pre-neuroleptic era in the key of psychosurgery. Psychiatric comorbidity in cases of schizophrenia and pathology that causes organic brain impairment (epilepsy or alcoholism) reveals the presence of so-called “forced normalization”. The nature of this concept is in milder schizophrenia and relatively mild schizophrenia course in cases with organic comorbidity. However, these findings are non-systematic [1,8,9].

On the other hand, major studies are aimed at specific for schizophrenia risk factors of organic brain damage, as antipsychotic systematic use, lack of interest in preventive medicine among patients, lifestyle associated and behavioral risks [10].

Some schizophrenia symptoms are complicated to differentiate with organic equivalents that are common in frontal and temporal lobes impairment [2,3,5,12].

The organic comorbidity combined with NIDS impact on psychiatric condition creates a dramatic gap in understanding of contemporary concept of residual condition in schizophrenia.

Aim

To systematize neuroleptic-induced and neurologic components of residual condition in schizophrenia.

Materials and methods

A study was conducted including 100 patients with diagnosis of recurrent schizophrenia (ICD-10: F20.5) at Communal Non-Profit Enterprise "Regional Clinical Institution for the Provision of Psychiatric Care" of Zaporizhzhia Regional Council in the period of 2010–2020. Gender distribution was 71 (71 %) male and 29 (29 %) female patients. The mean age was 55.0 ± 13.1 years, the mean disease duration was 31.2 ± 13.1 years, the mean age of clinical manifestation was 24.1 ± 8.9 years.

Basic characteristics of the disease course due to known medical history in the study contingent were: simple form diagnosis (ICD-10: F20.6) prior to recurrent (3 %); paranoid form diagnosis (ICD-10: F20.0) prior to recurrent (92 %); catatonic form diagnosis (ICD-10: F20.2) prior to recurrent (2 %); hebephrenic form (ICD-10: F20.1) prior to recurrent (1 %); constantly progressive dynamic type (57 %); paroxysmal-progressive dynamic type (35 %); paroxysmal dynamic type (8 %); full ("type A") remissions (1 %); partial ("type B") remissions (9 %); minor ("type C") remissions (58 %); absence of remissions (32 %); 2 or more annual hospitalization stereotype (24 %); 1 annual hospitalization stereotype (34 %) less than 1 annual hospitalization stereotype (40 %).

Neurological anamnesis showed distribution of cerebrovascular (CV) pathology: no signs of any CV pathology were found in 24 % of patients. Signs of CV catastrophes were found in 27 % of patients – ischemic stroke in the anterior meningeal area (6 %), ischemic stroke in the medial meningeal area (9 %), ischemic stroke in the posterior meningeal area (5 %), ischemic stroke in the vertebrobasilar area (5 %), recurrent ischemic stroke of any localization (4 %). Chronic CV diseases were found in 76 % of patients – cerebral atherosclerosis (38 %), stage I arterial hypertension (45 %), stage II (21 %), stage III (6 %). CV persistent conditions were found in 39 % of patients – posttraumatic brain injury (18 %), minor diffuse brain impairment (36 %).

The concept of "Antipsychotic course experience" (ACE) is used to evaluate specific antipsychotic treatment in single hospitalization. Most common prescribed antipsychotics were chlorpromazine (CHZ, 48.3 %), haloperidol (HPD, 66.7 %), trifluoperazine (TFP, 51.7 %), clozapine (CZP, 60.0 %), chlorprothixene (CPX, 73.3 %), risperidone (RPD, 51.7 %), zuclophenthixol (ZPX, 41.7 %) and their various combinations.

The main methods of the examination were clinical data evaluation using criteria and diagnostic categories of the "Positive and negative syndrome scale" and statistical

Table 1. Correlates of antipsychotic prescriptions

ACE	CPZ	HPD	TFP	CZP	CPX	RPD
Chlorpromazine (CPZ)	1					
Haloperidol (HPD)	0.52	1				
Trifluoperazine (TFP)	-0.01	-0.29	1			
Clozapine (CZP)	0.15	0.12	0.02	1		
Chlorprothixene (CPX)	-0.29	-0.08	0.03	-0.61	1	
Risperidone (RPD)	0.05	0.25	-0.10	0.10	-0.05	1
Zuclophenthixol (ZPX)	0.10	-0.11	0.15	0.08	0.07	-0.05

Table 2. Contingent PSS rating

Tag	Symptom	M	m
P1	Delusions	2.0	0.5
P2	Conceptual disorganization	4.3	0.3
P3	Hallucinations	2.0	0.5
P4	Excitement	2.4	0.4
P5	Grandiosity	1.2	0.2
P6	Suspiciousness/persecution	2.0	0.4
P7	Hostility	2.0	0.3

Table 3. Contingent NSS rating

Tag	Symptom	M	m
N1	Blunted affect	4.3	0.2
N2	Emotional withdrawal	3.9	0.4
N3	Poor rapport	3.8	0.3
N4	Passive/apathetic social withdrawal	3.6	0.3
N5	Difficulty in abstract thinking	2.9	0.3
N6	Lack of spontaneity and flow of conversation	3.1	0.3
N7	Stereotype thinking	2.4	0.4

Table 4. PSS and ACE correlations

PSS	CPZ	HPD	TFP	CZP	CPX	RPD	ZPX
Delusions	0.04	0.10	-0.02	-0.13	-0.05	0.37	0.01
Conceptual disorganization	0.10	0.09	-0.02	0.26	-0.18	-0.04	0.09
Hallucinations	0.16	0.16	0.18	-0.19	0.11	-0.07	0.05
Excitement	0.23	0.07	-0.06	0.08	-0.07	0.17	0.34
Grandiosity	0.02	0.11	-0.03	0.02	-0.01	0.35	-0.24
Suspiciousness/persecution	0.13	-0.03	-0.01	-0.21	-0.05	-0.02	0.25
Hostility	0.11	-0.23	0.04	-0.07	0.04	-0.01	0.40

Table 5. NSS and ACE correlations

NSS	CPZ	HPD	TFP	CZP	CPX	RPD	ZPX
Blunted affect	0.07	0.02	0.14	0.17	-0.12	0.03	-0.01
Emotional withdrawal	0.05	0.02	0.03	0.07	-0.01	-0.15	-0.03
Poor rapport	-0.07	0.14	-0.08	0.12	-0.05	0.03	0.02
Passive social withdrawal	-0.12	0.03	0.02	0.16	-0.17	-0.01	-0.25
Abstract thinking	-0.21	-0.04	0.04	-0.10	-0.02	-0.18	-0.14
Lack of conversation flow	-0.06	0.02	-0.02	-0.05	-0.11	-0.17	-0.02
Stereotyped thinking	0.01	-0.04	0.08	-0.01	0.09	-0.10	0.08

analysis: the normality of the distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Nonparametric methods of statistical analysis were used. The significance of differences in qualitative characteristics was assessed using Pearson's criterion χ^2 ; in small study groups, Fisher's exact method was also used to calculate the significance of differences in qualitative characteristics. Correlations between indica-

Table 6. PSS ratings and OBI inducing factor correlations

CV pathology	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Anterior area stroke	0.01	-0.15	0.18	-0.02	-0.02	0.01	0.06
Medial area stroke	-0.10	0.09	0.07	0.01	-0.11	-0.08	0.05
Posterior area stroke	0.08	-0.10	0.10	0.03	0.05	-0.03	-0.01
Vertebrobasilar stroke	0.11	0.08	0.03	0.10	-0.08	0.07	0.07
Recurrent stroke	0.01	0.10	0.01	0.09	-0.07	0.08	0.03
Cerebral atherosclerosis	-0.02	-0.09	-0.12	-0.04	0.06	0.12	0.05
Arterial hypertension 1	0.11	-0.03	-0.09	-0.01	0.05	-0.07	-0.11
Arterial hypertension 2	0.27	-0.06	0.09	0.08	0.12	0.10	0.06
Arterial hypertension 3	0.06	0.07	-0.04	0.18	0.26	0.05	0.11
Traumatic brain injury	-0.02	0.02	-0.05	0.01	0.01	-0.01	-0.01
Minor brain impairments	0.08	-0.10	-0.13	-0.03	0.14	0.05	-0.04

Table 7. NSS ratings and OBI inducing factor correlations

CV pathology	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7
Anterior area stroke	-0.07	-0.07	-0.22	-0.04	-0.02	-0.07	-0.12
Medial area stroke	0.01	0.10	0.02	0.09	-0.11	0.01	0.01
Posterior area stroke	-0.04	-0.11	-0.06	0.11	-0.03	-0.16	-0.15
Vertebrobasilar stroke	-0.10	0.06	-0.15	-0.08	-0.11	-0.07	-0.00
Recurrent stroke	-0.03	0.07	0.01	-0.01	0.01	0.15	-0.07
Cerebral atherosclerosis	0.07	0.10	0.12	0.04	-0.08	0.05	0.01
Arterial hypertension 1	0.05	0.06	0.05	-0.11	-0.07	-0.04	0.03
Arterial hypertension 2	-0.01	-0.12	-0.08	-0.01	-0.09	-0.10	-0.11
Arterial hypertension 3	-0.07	0.01	-0.03	-0.13	-0.06	0.03	0.06
Traumatic brain injury	-0.10	-0.35	-0.05	-0.10	-0.00	-0.16	0.04
Minor brain impairments	0.08	0.06	0.11	-0.01	-0.07	0.06	0.16

tors were calculated using Spearman's rank correlation coefficient (r). Correlation ratios were classified according to the Chaddock scale. Statistical processing of the study results was performed on a PC using the program Statistica 13.0 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J).

Results

The retrospective section of the study was aimed at analysis of specific antipsychotic combination (ACE) structure among the study contingent (Table 1).

Moderate positive correlations were found for CPZ and HPD prescription rates ($r = 0.52$) reflecting a traditional intensive therapy model for hallucinatory-paranoid syndrome where CPZ used for psychomotor excitement leveling, and HPD for hallucination reduction. Weak positive correlations were found between RPD and HPD prescription rates ($r = 0.25$) which reflected a trend of RPD usage as a CPZ atypical substitute. Noticeable negative correlations were found for CZP and CPX ($r = -0.61$), and CPZ and CPX ($r = -0.29$) that was caused by avoidance of dangerous α_1 antagonism effects; CPZ and TFP ($r = -0.29$), and TFP and HPD ($r = -0.29$) negative correlations resulting from a possible sedative effect amplification.

Prospective section of the study was aimed at positive and negative schizophrenia symptom evaluation among the study contingent (Table 2, 3).

Among positive symptoms rating among the study contingent, only conceptual disorganization (4.3 ± 0.3) reached a moderate level of intensity, that represented a specific recurrent condition of patients with pronounced reduction of major part of positive schizophrenia manifestations.

The next section of the study was aimed at finding correlative relations between PSS (Table 4) and NSS (Table 5) ratings with ACE.

Noticeable positive correlations were established between RPD ACE and delusions ($r = 0.37$) and grandiosity ($r = 0.35$); ZPX ACE and excitement ($r = 0.34$) and hostility ($r = 0.40$). However, there was no consistent data to find direction of such relations, so it represented both therapeutic tactics focused on dominant symptoms and parameters of remaining positive symptoms in a residual state.

There were no noticeable correlations between ACE and NSS. However, week positive ones were found for HPD and CZP; week negative ones – for CPX, RPD and ZPX that showed possible minor impact of specific antipsychotics on negative symptoms.

The next section of the study was focused on an analysis of CV pathology correlations with PSS (Table 6) and NSS (Table 7).

Only weak correlations were found between PSS and CV pathology. Most noticeable positive correlations were between the anterior area stroke and hallucinations ($r = 0.18$); stage II arterial hypertension and delusions ($r = 0.27$); stage III arterial hypertension and grandiosity ($r = 0.26$) and excitement ($r = 0.18$). Negative correlations were overall minor.

For NSS ratings, we have found mostly weak correlations. The only moderate negative correlation was found for traumatic brain injury with conceptual disorganization ($r = -0.35$). Other noticeable correlation was revealed between anterior area stroke and poor rapport ($r = -0.22$). However, overall dominance of negative correlations over positive ones showed possible trend of "forced normalization" caused by CV pathology influence on schizophrenia manifestations in recurrent condition, which was however also minor.

Conclusions

1. The study has found correlations of pharmacotherapy and cerebrovascular pathology with positive and negative symptoms in residual schizophrenia in the period 2010–2020. The concept of "antipsychotic course experience has been introduced.

2. Noticeable positive correlations were established between risperidone prescription and delusions ($r = 0.32$) and grandiosity ($r = 0.32$); zuclopenthixol prescription and excitement ($r = 0.30$) and hostility ($r = 0.35$). However, there was no consistent data to find direction of such relations, so it represented both therapeutic tactics focused on the dominant symptoms and parameters of remaining positive symptoms in residual state. Week negative correlations of chlorprothixene, risperidone and zuclopenthixol with negative schizophrenia symptoms have been found that could show possible minor impact of these specific antipsychotics on negative schizophrenia symptoms.

3. Analysis of cerebrovascular pathology with positive and negative symptoms has shown that most noticeable positive correlations were revealed between anterior area stroke and hallucinations; stage II arterial hypertension and delusions; stage III arterial hypertension and grandiosity and excitement. Negative correlations of cerebrovascular pathology with positive symptoms were overall minor. For

negative symptoms, all correlations have been found to be weak except one was moderately negative (traumatic brain injury and conceptual disorganization of thinking). Other noticeable correlations have been found between anterior area stroke and poor rapport. However, overall dominance of negative correlations over positive ones showed possible trend of “forced normalization” caused by cerebrovascular pathology influence on schizophrenia manifestations in recurrent condition, which was however also minor.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.06.2022
Після доопрацювання / Revised: 17.08.2022
Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Information about authors:

Chuhunov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1141-8184](https://orcid.org/0000-0002-1141-8184)

Darii V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurological Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9074-6911](https://orcid.org/0000-0001-9074-6911)

Safonov D. M., MD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3654-5622](https://orcid.org/0000-0002-3654-5622)

Horodokin A. D., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7041-6683](https://orcid.org/0000-0001-7041-6683)

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.

Дарій В. І., д-р мед. наук, професор каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сафонов Д. М., асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Городокін А. Д., д-р філософії (PhD), асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Andreasen, N. C., Flaum, M., & Arndt, S. (1992). The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of general psychiatry*, 49(8), 615-623. <https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1992.01820080023004>
- [2] Arango, C., Kirkpatrick, B., & Buchanan, R. W. (2000). Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 157(4), 560-565. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.560>
- [3] Brown, K. W., & White, T. (1991). The association among negative symptoms, movement disorders, and frontal lobe psychological deficits in schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, 30(12), 1182-1190. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90154-e](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90154-e)
- [4] Chuhunov, V. V., Safonov, D. N., & Gorodokin, A. D. (2013). Kliniko-statisticheskii i istoriograficheskii analiz predstavlenii ob epidemiologii rasstroivt katatonicheskogo spektra [Clinical and statistical historiographical analysis of epidemiology of catatonic spectrum disorders]. *Tavricheskii zhurnal psikiatrii*, 17(1), 69-76. [in Russian].

- [5] Galderisi, S., & Maj, M. (2009). Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(8), 493-500. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.03.001>
- [6] Gupta, S., Andreasen, N. C., Arndt, S., Flaum, M., Schultz, S. K., Hubbard, W. C., & Smith, M. (1995). Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *The American journal of psychiatry*, 152(2), 191-196. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.2.191>
- [7] Khomitskiy, M. Ye. (2018). Psykhopatohichni proiavy endohennykh psykhoziv u stanach remisii / intermisii yak predyspozytsiyni faktor personolohichnykh transformatsii (komparanyvnyi analiz) [Psychopathological manifestations of endogenous psychoses in remission / intermission state as a predisposal factor to personalogical transformations (comparative analysis)]. *Zaporozhye medical journal*, 20(5), 696-700. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141541>
- [8] Peralta, V., de Jalón, E. G., Campos, M. S., Basterra, V., Sanchez-Torres, A., & Cuesta, M. J. (2011). Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naive patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychological medicine*, 41(6), 1279-1289. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001856>
- [9] Safonov, D. N. (2020). Retrospective analysis of antipsychotic prescription models in correlation with symptoms of residual schizophrenia. Part 1. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(8), 534-541. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.065>
- [10] Safonov, D. N. (2020) Symptom correlations of organic brain impairment and psychopathology in patients with residual schizophrenia. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(4), 289-296. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.032>
- [11] Schooler, N. R. (1994). Deficit symptoms in schizophrenia: negative symptoms versus neuroleptic-induced deficits. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 380, 21-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb05827.x>
- [12] Whitty, P. F., Owwoye, O., & Waddington, J. L. (2009). Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), 415-424. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn126>

Результати хірургічного лікування розриву дистального сухожилка двоголового м'яза плеча

М. С. Лісунов¹, М. Л. Головаха², М. О. Кожем'яка³

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:

рани і травми, травми сухожилків, двоголовий м'яз плеча, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 714-720

*E-mail: golovahaml@gmail.com

Розрив дистального сухожилка двоголового м'яза – травма, що частіше уражає чоловіків працездатного віку, тому тривалість і якість реабілітації має важливе соціально-економічне значення. Консервативне лікування в більшості випадків недоцільне, оскільки призводить до істотного збільшення тривалості лікування, періоду непрацездатності та не забезпечує задовільне відновлення функції. Висвітлили головні проблеми хірургічного лікування розриву дистального сухожилка двоголового м'яза плеча. Нині розроблено чимало методик оперативного лікування, як-от якірна фіксація до горбистості променевої кістки, фіксація дистального сухожилка двоголового м'яза шляхом використання кортикального гудзикового фіксатора овальної форми тощо. Наведено основні методи лікування, їхні переваги та недоліки.

Мета роботи – шляхом застосування модифікованого способу фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза покращити результати хірургічного лікування розриву дистального сухожилка двоголового м'яза плеча шляхом скорочення термінів відновлення та зменшення питомої ваги ускладнень.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили методом ретроспективного аналізу результатів хірургічного лікування 35 пацієнтів зі свіжим розривом дистального сухожилка двоголового м'яза. Хворих поділили на дві групи: оперовані анкерним фіксатором (n = 15) і кортикальним гудзиковим фіксатором (n = 20). Оцінювали функціональні результати за шкалою DASH через 3 дні, 2 і 6 тижнів, 3 місяці після втручання. Больовий синдром за ВАШ оцінювали через 3 дні та 2 тижні в спокої, через 6 тижнів і 3 місяці – під час фізичного навантаження. Визначали тривалість оперативного втручання.

Результати. Виявили статистично значуще підвищення оцінки за DASH через 6 тижнів і 3 місяці після втручання в групі кортикального фіксатора (p = 0,008 та p = 0,003). Оперативне втручання з використанням авторського способу фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза плеча кортикальним гудзиковим фіксатором потребувало менше операційного часу (p = 0,0016) та супроводжувалося меншим больовим синдромом у ранньому післяопераційному періоді (p = 0,0015).

Висновки. Оперативне втручання запропонованим способом триває менше, потребує коротшого періоду іммобілізації, супроводжується меншими ризиками втрати стабільності фіксатора. Використання модифікованого способу фіксації дає змогу знизити ризик виникнення гетеротопічної осифікації. Ранній початок активних рухів сприяє прискоренню відновлення функції травмованої кінцівки. Оперативне втручання запропонованим способом потребує меншого операційного доступу, і тому супроводжується меншим больовим синдромом у ранньому післяопераційному періоді.

Key words:

wounds and injuries, tendon injuries, musculus biceps brachii, surgical treatment.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 714-720

Results of surgical treatment of distal biceps tendon ruptures

M. S. Lisunov, M. L. Holovakha, M. O. Kozhemiaka

Rupture of the distal biceps tendon is an injury that most often affects men of working age, so the time and quality of rehabilitation is of great socio-economic importance. Conservative treatment in most cases is impractical, as it leads to a significant increase in treatment time and period of incapacity and does not provide a satisfactory recovery of functions. The main problems of surgical treatment of the distal biceps tendon rupture of the shoulder are considered in the article. Today, there are many methods of surgical treatment, including anchor fixation to the hump of the radial bone; fixation of the distal biceps tendon by using an oval-shaped cortical button fixator, etc. The article presents the main methods of treatment, their advantages and disadvantages.

The aim of the study. To improve the results of surgical treatment of distal biceps brachii tendon rupture by reducing the recovery time and reducing the proportion of complications using a modified technique of button fixation.

Materials and methods. The study was performed by retrospective analysis of the surgical treatment results of 35 patients with fresh rupture of the distal biceps tendon, who were divided into two groups – operated with anchor fixator (n = 15) and cortical button fixator (n = 20). Functional outcomes were assessed by the DASH scale in 3 days, 2 weeks, 6 weeks and 3 months after the intervention; pain intensity was measured by the Visual Analogue Scale (VAS) after 3 days and 2 weeks at rest, after 6 weeks and 3 months – during exercise; the time of surgery was evaluated.

Results. There was a statistically significant improvement in the DASH score at 6 weeks and 3 months after intervention in the cortical fixator group (P = 0.008 and P = 0.003, respectively). Cortical fixation surgery required less surgical time (P = 0.0016) and was accompanied by less pain in the early postoperative period (P = 0.0015).

Conclusions. Surgical intervention with the proposed method takes less operating time, requires a shorter period of immobilization, is accompanied by lower risks for loss of the retainer stability. Features of the proposed intervention technique avoid heterotopic ossification. Early onset of active movements can accelerate the functional restoration of the injured limb. Surgical intervention with the proposed method requires less surgical access, accompanied by lower pain intensity in the early postoperative period.

Частота пошкоджень дистального сухожилка двоголового м'яза становить 1,20–1,25 випадку на 100 000 пацієнтів за рік [1,3,4]. Відсоток чоловіків із цієї патологією становить 86–100 %, а середній вік пацієнта – від 35 до 54 років [2,5–7], що відповідає середньому (найбільш працездатному) віку за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я [8]. Травму домінантної кінцівки діагностують у 56–86 % випадків [1,7].

Найчастіше розрив виникає при розгинанні передпліччя під дією вантажа або насильного перерозгинання в ліктьовому суглобі (79 %) [7]. Зазначимо, що важливий фактор виникнення цієї патології – дегенеративно-дистрофічне пошкодження сухожилка в місці ураження, часто до розриву призводить незначний за інтенсивністю вплив. Так, у дослідженні М. Р. Kelly et al. показано: 13 % пацієнтів не змогли визначити момент, коли стався розрив, і дію, яка до цього призвела [7]. Доведено також вплив куріння на частоту виникнення цієї травми. Safran M. R., Graham S. M. з'ясували, що у курців ризик розриву дистального сухожилка двоголового м'яза в 7,5 раза вищий [1].

Оскільки більшість пацієнтів із розривом дистального сухожилка двоголового м'яза – чоловіки працездатного віку, важливим аспектом під час визначення тактики лікування є термін реабілітації з можливістю раннього відновлення професійної діяльності, а також хороший функціональний результат. Тому консервативне лікування здебільшого недоцільне, бо призводить до значного збільшення часу лікування, періоду непрацездатності та не забезпечує задовільного відновлення функції. Згинання в ліктьовому суглобі залишається ослабленим, особливо в супінованому положенні передпліччя [9]. Отже, методом вибору є рефіксація сухожилля до місця його анатомічного прикріплення оперативним шляхом. Відомі кілька методів рефіксації дистального сухожилка двоголового м'яза. Основними тенденціями хірургічного лікування цієї нозології є анкерна фіксація до бугристості променевої кістки або за допомогою кортикального гудзикового імплантата овальної форми.

Незважаючи на те, що існує кілька подібних методів лікування цієї нозології, науковий пошук шляхів їх удосконалення та розроблення нових методів триває. Напрями сучасних досліджень передбачають зменшення кількості ускладнень, скорочення періоду реабілітації, поліпшення функціональних результатів тощо. Типові ускладнення, що виникають після хірургічного лікування, – відрив якоря, повторний розрив сухожилка, гетеротопічна осифікація, ушкодження заднього міжкісткового нерва та нейропатія шкірної гілки м'язово-шкірного нерва.

Інший сучасний метод хірургічного лікування – фіксація дистального сухожилка двоголового м'яза за допомогою кортикального гудзикового фіксатора овальної форми. Його ефективність визнана світовою спільнотою та доведена під час наукових досліджень [10–12]. Цей метод також успішно застосовують при травмах інших елементів опорно-рухового апарату. Наприклад, у разі розриву акроміально-ключичного зчленування [13], при переломах дистального відділу ключиці [14], пошкодженнях дистального тібіофібулярного синдесмозу [15], розриві сухожилля великого грудного м'яза [16].

Мета роботи

Шляхом застосування модифікованого способу фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза покращити результати хірургічного лікування розриву дистального сухожилка двоголового м'яза плеча шляхом скорочення термінів відновлення та зменшення питомої ваги ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 35 пацієнтів зі свіжим розривом дистального сухожилка двоголового м'яза, серед них 33 (94,3 %) чоловіки. Середній вік становив 49,5 року (від 34 до 62 років). Критерій залучення – наявність свіжого (до 7 днів) відриву дистального сухожилка двоголового м'яза плеча, відсутність в анамнезі травм і захворювань травмованої верхньої кінцівки, що можуть впливати на її функцію. Оперативне лікування та контрольні огляди здійснили на базі травматологічного відділення КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. Пацієнти інформовані про участь у клінічному дослідженні, ознайомлені з його дизайном та надали письмову згоду на участь.

Розрив дистального сухожилка двоголового м'яза діагностували клінічно:

1. На підставі скарг на біль у дистальній третині плеча та ліктьовому суглобі, що посилюється під час руху, а також на суб'єктивне зменшення сили згинання передпліччя;

2. Виходячи з анамнезу (гострий біль під час розгинання передпліччя під впливом ваги або підняття тягаря зі згинанням передпліччя, в деяких випадках пацієнти помічали звук, схожий на хрускіт);

3. На основі об'єктивного обстеження, що передбачало пальпаторне визначення укороченого двоголового м'яза в середній і верхній третинах плеча, та ґрунтуючись на позитивному результаті «крючкового тесту» та наявності западання м'язових тканин у місці прикріплення двоголового м'яза.

Додаткові методи обстеження – ультразвукове дослідження м'язових тканин у ділянці ліктьового суглоба (ультразвукові ознаки часткового пошкодження або повного розриву дистального сухожилка двоголового м'яза) та рентгенологічне дослідження ліктьового суглоба в 2 проекціях (відсутність кісткових пошкоджень).

Хворих поділили на дві групи: перша – 15 пацієнтів, яких прооперували за методом якорної фіксації [17], використавши фіксатор із шовним матеріалом, що не розсмоктується (Arthrex Bio-Corkscrew FT Suture Anchor, 5.5 mm × 14.7 mm w/ two #2 FiberWire); друга – 20 хворих, яких прооперували модифікованим способом фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза, застосувавши кортикальний гудзиковий фіксатор овальної форми. Пацієнтів поінформували щодо особливостей методів хірургічного втручання, можливих ускладнень після цього вони самостійно обирали метод лікування.

Хірургічне втручання з використанням кортикального гудзикового фіксатора овальної форми здійснили за модифікованим авторським способом фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза [18].

Використали кортикальний гудзиковий фіксатор виробництва ТОВ «НВП ІНТРАМЕД-СЕРВІС», виго-

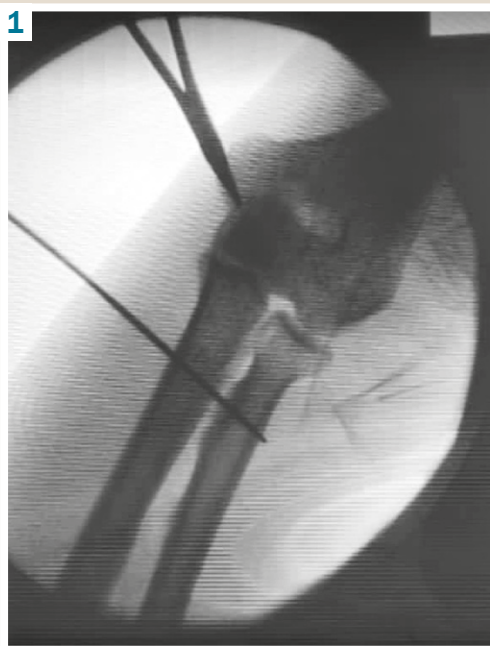


Рис. 1. Напрямна спиця для формування каналу через обидва кортикальні шари променевої кістки.

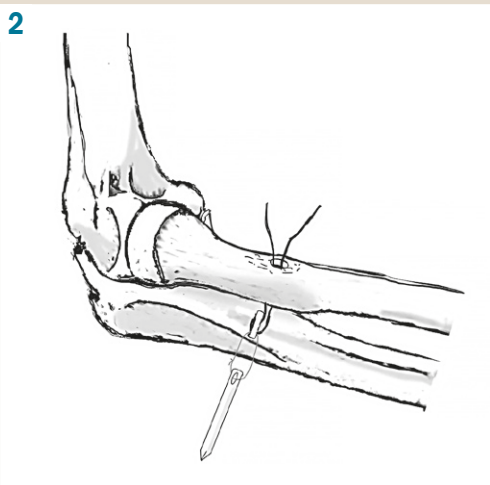


Рис. 2. Методика проведення кортикального фіксатора через сформований канал у променевої кістки з використанням спиці з вушком.



Рис. 3. Прошита синтетичною ниткою кукса дистального сухожилка біцепса.

товлений зі сплаву титану BT-6, і шовний матеріал, що не розсмоктується #2 FiberWire Suture, 38 in (Blue) w/Tapered Needle, 26.5 mm, 1/2 circle. Застосували поперечний доступ на передній поверхні верхньої кінцівки в ліктьовій ямці (трохи нижче за двоголовий м'яз) завдовжки 4–5 см; тупим шляхом розводили м'які тканини до місця пошкодження з наступним виведенням кукси дистального сухожилка двоголового м'яза в рану.

Пальпаторно визначали горбистість променевої кістки, використовуючи захисну канюлю, формували канал через обидва кортикальні шари променевої кістки в повністю супінованому положенні передпліччя та з нахилом свердла в ульнарний бік (рис. 1). Наступний крок – кортикальний гудзиковий фіксатор овальної форми з міцним шовним матеріалом, що не розсмоктується, на протилежну поверхню променевої кістки (рис. 2). Проведення здійснювали з використанням спиці з вушком: кортикальний фіксатор прив'язували шовним матеріалом до вушка спиці, після цього її проводили через сформований канал і черезшкірно виводили з тильної поверхні передпліччя. Потім здійснювали розворот кортикального гудзикового фіксатора овальної форми за допомогою дозованої тракції за шовний матеріал, пропущений через кортикальний фіксатор, і пересікали шовний матеріал, яким гудзиковий фіксатор прив'язаний до спиці з вушком (рис. 2). Правильність розташування фіксатора перевіряли клінічно методом тракції за лігатури, за потреби – рентгенологічно.

Після правильного позиціонування фіксатора прошивали дистальний відділ сухожилка двоголового м'яза плеча. Спочатку прошивання здійснювали в проксимальному напрямку, а потім вертались на протилежному боці сухожилка в дистальному напрямку (рис. 3). Сухожилок прошивали за Крассков із шістьма петлями [19].

Застосовуючи тягу за вільний кінець лігатури, підтягували сухожилок щільно до місця його фіксації на горбистості променевої кістки, досягаючи повного контакту кукси сухожилка двоголового м'яза з кісткою (рис. 4а). Зберігаючи тягу, лігатуру зав'язували та перевіряли положення кортикального гудзикового фіксатора за допомогою рентгенографії (рис. 4б). Додатково сухожилок двоголового м'яза прошивали вільними кінцями лігатур. Рану промивали антисептичними розчинами, пошарово ушивали наглухо.

У післяопераційному періоді в пацієнтів групи дослідження застосовували іммобілізацію косинковою пов'язкою терміном на 2 тижні, у хворих групи порівняння – 4 тижні.

Під час огляду через 3 дні, 2 і 6 тижнів, 3 місяці після втручання пацієнт оцінював свій больовий синдром, використовуючи ВАШ [20]. Після об'єктивного огляду на 3 день і 2 тижень після операції хворому пропонували оцінити больовий синдром у спокої. Під час оглядів через 6 тижнів і 3 місяці після оперативного втручання в пацієнта досліджували активні рухи в ліктьовому суглобі та больові відчуття за ВАШ. Оцінювання функціональних результатів здійснили за шкалою DASH через 6 тижнів, 3, 6 і 12 місяців після операції. Основний розділ опитувальника складається з 30 питань про функцію ураженої верхньої кінцівки за останній тиждень. 21 бал виявляє труднощі під час виконання різних фізичних дій через обмеження з боку руки або кисті, 6 пунктів стосуються

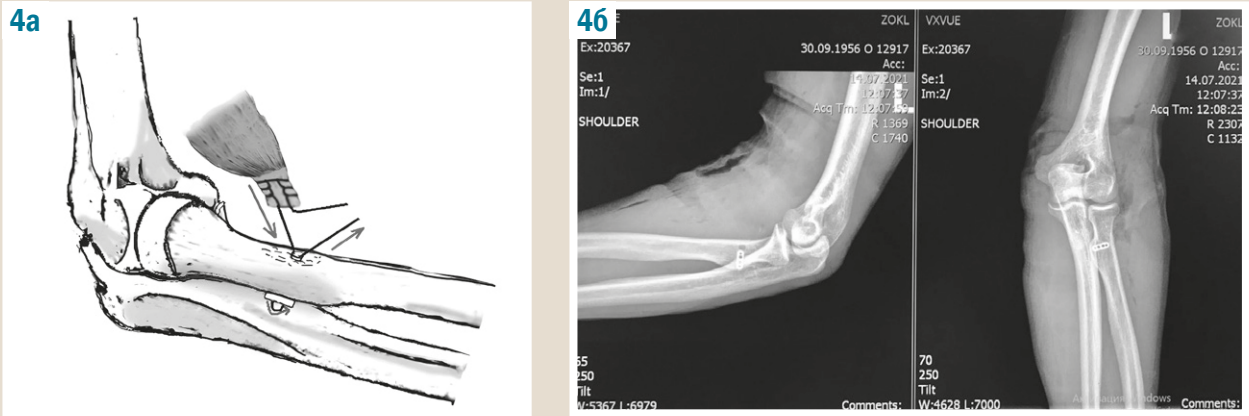


Рис. 4. а: тяга за вільний кінець лігатури; б: післяопераційний рентгеноскопичний контроль положення кортикального гудзикового фіксатора.

тяжкості деяких симптомів, 3 – соціальних рольових функцій. Кожен пункт має 5 варіантів відповідей, що визначають у балах від 1 до 5. Потім суму балів за всі пункти інтерпретують на 100-бальну шкалу. Отже, DASH оцінює обмеження життєвої активності через дисфункцію верхніх кінцівок від 0, тобто немає обмежень (хороша функціональність), до 100 – надмірне обмеження [21].

За даними медичної документації визначали тривалість оперативного втручання у хвилинах, враховували час від моменту розрізу до накладання останнього шва на шкіру.

Статистично числові значення опрацювали за допомогою програм Microsoft Office Excel 2010 та Statistica 13.0 TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Для наведення описової статистики використали середнє значення зі стандартною похибкою середнього (для визначення тривалості втручання), для оцінювання даних за DASH і ВАШ застосували медіану та її довірчий інтервал. Під час аналізу використали методи непараметричної варіаційної статистики. U-критерій Манна–Вітні застосували для оцінювання відмінностей за показниками ВАШ, тривалістю втручання, результатами за шкалою DASH у групах дослідження та порівняння. Різницю між вибірками вважали достовірною, якщо значення $p \leq 0,05$.

Результати

Усі хірургічні втручання здійснили в період 3–7 днів після травми. У ранньому післяопераційному періоді ускладнення не виявили. Медіана оцінок за шкалою DASH у групі якірної фіксації та фіксації кортикальним гудзиковим фіксатором за 6 тижнів після операції становила 42,0 (95 % CI = 38,0–43,0) та 33,0 (95 % CI = 31,0–34,0) відповідно. Наступне оцінювання здійснили через 3 місяці після оперативного втручання. Медіана оцінок за групами становила 30,0 (95 % CI = 28,0–32,0) та 22,5 (95 % CI = 21,0–24,0) відповідно. Під час контрольного обстеження, яке здійснили через 6 місяців після операції, медіана оцінок у групі якірної фіксації становила 11,0 (95 % CI = 8,0–12,0) та 9,0 (95 % CI = 7,0–11,0) відповідно. Через рік після операції медіана оцінок за DASH становила 3,0 (95 % CI = 2,0–5,0) та 3,5 (95 % CI = 3,0–4,0) відповідно у групах дослідження (рис. 6).

Під час аналізу результатів непараметричним методом Манна–Вітні виявили, що через 6 тижнів і 3 місяці пацієнти групи кортикального фіксатора мали кращий результат оцінювання за шкалою DASH ($p = 0,008$ і $p = 0,003$ відповідно). Порівняння оцінок за шкалою DASH через 6 і 12 місяців після втручання показало, що не було статистично значущої різниці в групах спостереження ($p = 0,22$ і $p = 0,95$ відповідно).

У першій групі зареєстрували одне ускладнення (6,67 % від загальної кількості) – відрив анкера. У другій групі післяопераційні ускладнення не виявили. У разі відриву анкера виконали повторне втручання. Септичні ускладнення не зафіксували в жодній із груп дослідження.

Медіана оцінки за ВАШ у групі якірної фіксації через 3 дні після втручання становила 7,0 (95 % CI = 6,0–7,0) бала, в групі гудзикового кортикального фіксатора – 5,0 (95 % CI = 5,0–6,0), різниця статистично вірогідна ($p = 0,0015$). Медіана оцінки за ВАШ у першій групі через 2 тижні після втручання дорівнювала 5,0 (95 % CI = 4,0–5,0) балів, у другій групі – 6,0 (95 % CI = 6,0–6,0), також зі статистичною вірогідністю ($p = 0,0044$). Через 6 тижнів після операції медіана оцінки за ВАШ у першій групі становила 2,0 (95 % CI = 1,0–2,0) бала, в другій групі – 2,0 (95 % CI = 1,0–3,0), ($p = 0,69$). Через 3 місяці після операції медіана оцінки за ВАШ у першій групі дорівнювала 1,0 (95 % CI = 1,0–1,0) бала, у другій групі – 1,0 (95 % CI = 1,0–1,0) ($p = 0,74$), (рис. 6).

Середня тривалість втручання в першій групі становила $54,2 \pm 2,13$ хв, у другій групі – $45,0 \pm 1,58$ хв. Під час статистичного аналізу даних непараметричним методом Манна–Вітні виявили, що різниця є статистично значущою ($p = 0,0016$), у другій групі тривалість оперативного втручання менша.

Обговорення

Дані, що визначили, показали хороші функціональні результати в обох групах. Виявили, що оцінка за шкалою DASH краща в групі кортикального гудзикового фіксатора на контрольних оглядах через 6 тижнів і 3 місяці після оперативного втручання ($p = 0,008$ та $p = 0,003$). На контрольних оглядах через 6 і 12 місяців після оперативного втручання статистично значущу різницю за оцінками згідно зі шкалою DASH у першій і другій групах не ви-

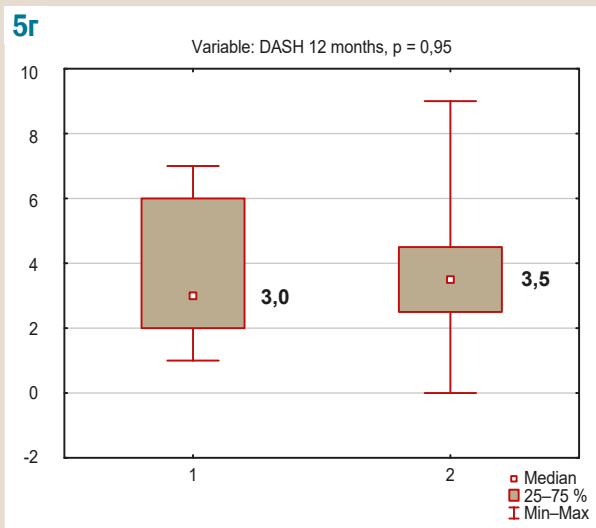
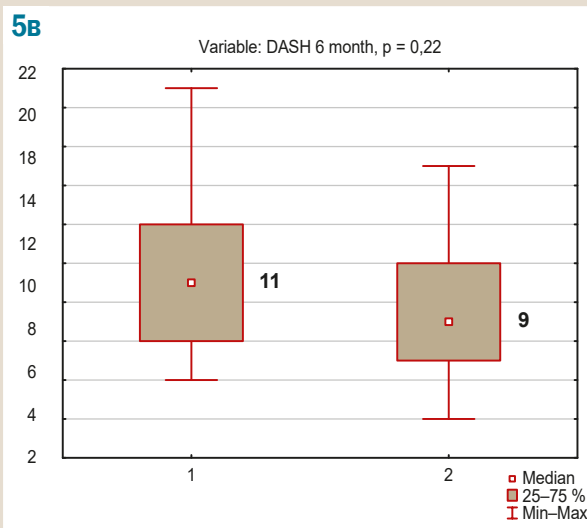
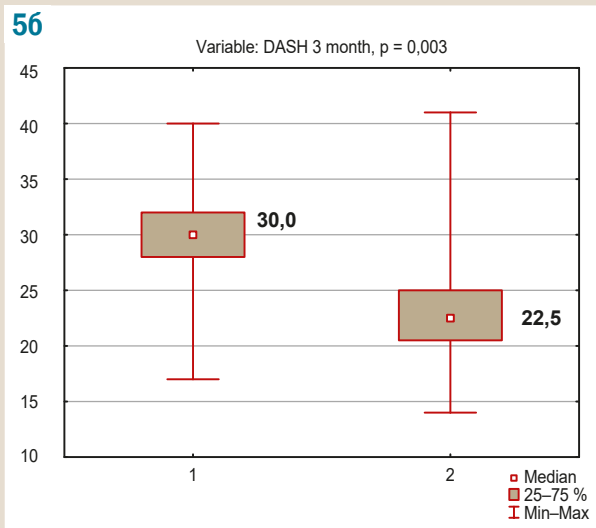
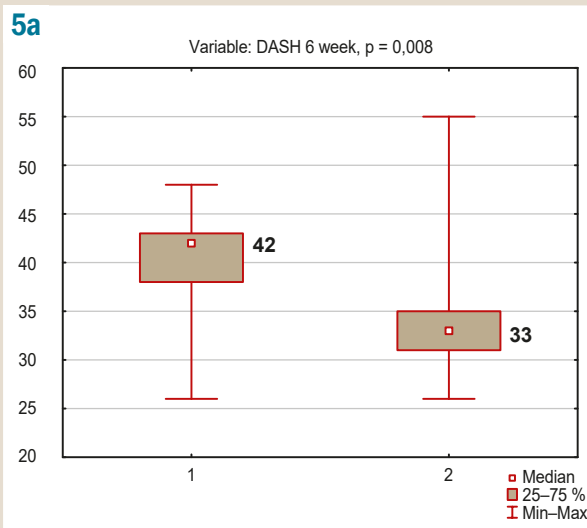


Рис. 5. Оцінки за шкалою DASH через 6 тижнів (а), 3 (б) і 6 (в) місяців, 1 рік (г) після оперативного втручання; наведено медіани оцінок і значення p для U-критерію Манна-Вітні. На осі x – показники групи дослідження (1: анкерна фіксація; 2: кортикальний гудзиковий фіксатор овальної форми), на осі y – оцінка за DASH.

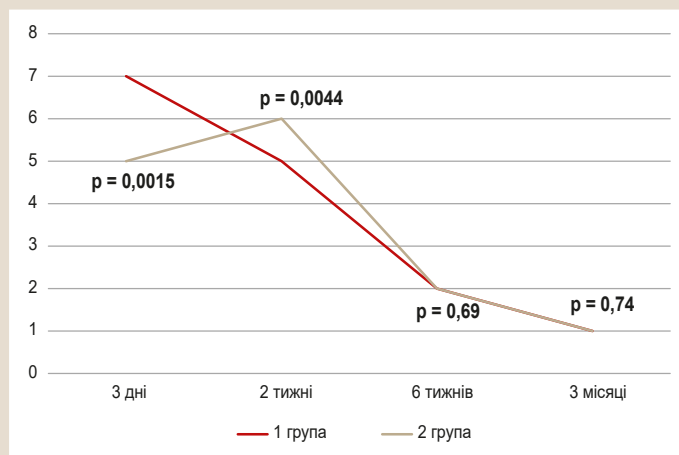


Рис. 6. Оцінки за ВАШ через 3 дні, 2 і 6 тижнів, та 3 місяці після оперативного втручання; наведено медіани оцінок та значення p для U-критерію Манна-Вітні. На осі x – термін контрольнього огляду, на осі y – оцінка за ВАШ.

значили. Відмінності за функціональними результатами на ранніх етапах реабілітації зумовлені різною тактикою післяопераційного ведення хворого. Пацієнти першої групи потребували іммобілізації косинковою пов'язкою впродовж 4 тижнів з обмеженням активних рухів, тому реабілітація в них починалася пізніше, ніж у пацієнтів 2 групи. Це спричинило різницю функціональних результатів лікування в ранньому періоді реабілітації.

Під час дослідження ускладнення зареєстрували в одного пацієнта – повторний розрив (міграція якоря), що потребувало повторного оперативного лікування. Характер ускладнень відповідав даним фахової літератури, зокрема про те, що якірна фіксація менш надійна, залишається ризик повторного розриву. Незважаючи на більший термін іммобілізації косинковою пов'язкою в першій групі порівняно з другою (4 і 2 тижні відповідно), втрату стабільності фіксатора визначили тільки в групі якірної фіксації.

Зазначимо, що, за даними світової наукової літератури [22], у пацієнтів, оперованих авторським способом

фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза плеча з використанням гудзиків фіксатора, є ризик виникнення гетеротопічної осифікації, а в разі застосування якорів це ускладнення доволі рідкісне. Те, що в другій групі це ускладнення не виявили, можна пояснити модифікацією оперативної техніки – першочергове проведення кортикального фіксатора з ниткою, що вільно рухається в ньому, та наступне прошивання сухожилка. Шляхом тракції можна досягти дуже щільного контакту куки з місцем прикріплення, а отже можна уникнути утворення порожнини та гематоми в зоні ураження, знизити ризик гетеротопічної осифікації.

Про меншу травматизацію м'яких тканин свідчить також менш виражений больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді. За результатами оцінювання пацієнтів за ВАШ, вираженість больового синдрому на 3 добу після оперативного втручання в спокій в групі якорної фіксації менша, ніж у групі пацієнтів, оперованих способом фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза плеча з використанням кортикального гудзиків фіксатора ($p = 0,0015$).

У пацієнтів першої групи активну реабілітацію починали через 4 тижні після оперативного втручання. Оцінювання за ВАШ на другому тижні здійснили в спокій. Больовий синдром у групі кортикального фіксатора більш виражений ($p = 0,0044$), і це можна пояснити початком реабілітації з активними рухами в ураженому ліктьовому суглобі, включаючи супінацію. Ранній початок реабілітації зумовлював посилення больового синдрому.

На оглядах через 6 тижнів і 3 місяці після оперативного втручання больовий синдром оцінювали під час активних рухів у ліктьовому суглобі (згинання та супінація). Не зафіксували статистично значущі відмінності в першій і другій групах ($p = 0,69$ та $p = 0,74$ відповідно). Хірургічне втручання способом фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза плеча з використанням кортикального гудзиків фіксатора тривало менше порівняно з методом якорної фіксації ($p = 0,0016$).

Висновки

1. Застосування способу фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза плеча з використанням кортикального гудзиків фіксатора потребує менше операційного часу, нетривалого терміну післяопераційної іммобілізації та супроводжується меншими ризиками втрати стабільності фіксатора.

2. Модифікація авторського способу фіксації дистального сухожилка двоголового м'яза плеча з використанням гудзиків фіксатора дала змогу уникнути гетеротопічної осифікації внаслідок максимально щільного контакту сухожилка біцепса з кісткою та навколишніми тканинами.

3. Ранній початок активних рухів сприяє швидшому досягненню бажаних функціональних результатів лікування.

4. Оперативне лікування методом якорної фіксації зумовлює необхідність у ширшому доступі для візуалізації горбистості променевої кістки. Це спричиняє більш виражений больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення причин поширених ускладнень

і шляхів впливу на них, дослідженні залежності функціонального результату від точки рефіксації тощо для поліпшення результатів хірургічного лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 16.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 27.09.2022

Відомості про авторів:

Лісунов М. С., старший лаборант каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4796-6019](https://orcid.org/0000-0002-4796-6019)

Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2835-9333](https://orcid.org/0000-0003-2835-9333)

Кожем'яка М. О., канд. мед. наук, доцент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3700-6436](https://orcid.org/0000-0002-3700-6436)

Information about authors:

Lisunov M. S., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Orthopedics and Traumatology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Holovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Orthopedics and Traumatology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kozhemiaka M. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Safran M. R., Graham S. M. Distal biceps tendon ruptures: incidence, demographics, and the effect of smoking. *Clinical orthopaedics and related research*. 2002. Iss. 404. P. 275-283.
- [2] Distal Biceps Tendon Rupture Surgery: Changing Incidence in Finnish and Swedish Men Between 1997 and 2016 / A. P. Launonen et al. *The Journal of hand surgery*. 2020. Vol. 45, Iss. 11. P. 1022-1028. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2020.07.024>
- [3] Stoll L. E., Huang J. I. Surgical Treatment of Distal Biceps Ruptures. *The Orthopedic clinics of North America*. 2016. Vol. 47, Iss. 1. P. 189-205. <https://doi.org/10.1016/j.oocl.2015.08.025>
- [4] Primary repair of retracted distal biceps tendon ruptures in extreme flexion / M. E. Morrey, M. P. Abdel, J. Sanchez-Sotelo, B. F. Morrey. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2014. Vol. 23, Iss. 5. P. 679-685. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2013.12.030>
- [5] A comparison of nonoperative vs. Endobutton repair of distal biceps ruptures / A. J. Legg, R. Stevens, N. O. Oakes, S. A. Shahane. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2016. Vol. 25, Iss. 3. P. 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2015.10.008>
- [6] Anatomic repair of the distal biceps tendon cannot be consistently performed through a classic single-incision suture anchor technique / G. Hansen et al. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2014. Vol. 23, Iss. 12. P. 1898-1904. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2014.06.051>
- [7] Distal Biceps Tendon Ruptures: An Epidemiological Analysis Using a Large Population Database / M. P. Kelly, S. G. Perkinson, R. H. Ablove, J. L. Tueting. *The American journal of sports medicine*. 2015. Vol. 43, Iss. 8. P. 2012-2017. <https://doi.org/10.1177/0363546515587738>
- [8] Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017. Vol. 4, Iss. 6. <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>
- [9] Nonoperative treatment of distal biceps tendon ruptures compared with a historical control group / C. R. Freeman et al. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2009. Vol. 91, Iss. 10. P. 2329-2334. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01150>
- [10] A Retrospective Evaluation of Anatomical Reinsertion of the Distal Biceps Brachii Tendon Using an ACL TightRope® RT with a Titanium Cortical Button and Ultra High Molecular Weight Polyethylene Suture: A Preliminary Report / J. Witkowski, M. Kentel, A. Królikowska,

- P. Reichert. *Polimery w Medycynie*. 2016. Vol. 46, Iss. 2. P. 163-169. <https://doi.org/10.17219/pim/0000>
- [11] Acute distal biceps tendon repair using cortical button fixation results in excellent short- and long-term outcomes : a single-centre experience of 102 patients / T. H. Carter et al. *The bone & joint journal*. 2021. Vol. 103-B, Iss. 7. P. 1284-1291. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B7.BJJ-2020-2246.R1>
- [12] A comparison of nonoperative vs. Endobutton repair of distal biceps ruptures / A. J. Legg, R. Stevens, N. O. Oakes, S. A. Shahane. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2016. Vol. 25, Iss. 3. P. 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2015.10.008>
- [13] Open versus arthroscopic surgery in acromioclavicular separation / T. M. Gavrilă, S. Cristea. *Journal of Clinical and Investigative Surgery*. 2018. Vol. 3, Iss. 2. P. 82-87. <https://doi.org/10.25083/2559.5555/3.2/82.87>
- [14] TightRope versus clavicular hook plate fixation for unstable distal clavicular fractures / T. Flinkkilä, A. Heikkilä, K. Sirmio, H. Pakarinen. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*. 2015. Vol. 25, Iss. 3. P. 465-469. <https://doi.org/10.1007/s00590-014-1526-9>
- [15] A new minimally invasive method for anatomic reconstruction of the lateral ankle ligaments with a Tightrope system / Y. Cao, Y. Xu, Y. Hong, X. Xu. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2018. Vol. 138, Iss. 11. P. 1549-1555. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-2955-4>
- [16] Surgical treatment of pectoralis major muscle rupture with adjustable cortical button / A. C. Pochini et al. *Revista brasileira de ortopedia*. 2017. Vol. 53, Iss. 1. P. 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2017.11.005>
- [17] Retrospective Evaluation of Surgical Anatomical Repair of Distal Biceps Brachii Tendon Rupture Using Suture Anchor Fixation / J. Witkowski, A. Królikowska, A. Czamara, P. Reichert. *Medical science monitor*. 2017. Vol. 23, P. 4961-4972. <https://doi.org/10.12659/msm.903723>
- [18] Пат. 144648 Україна. Спосіб фіксації дистального сухожилка біцепса при його розриві / М. Л. Головаха, М. О. Кожем'яка, М. С. Лисунів, О. В. Богдан. № u202003754 ; заявл. 22.06.2020 ; опубл. 13.10.2020, бюл. №19. 6 с. URL : <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1458389/>
- [19] The Krackow stitch: a biomechanical evaluation of changing the number of loops versus the number of sutures / B. P. McKeon, J. F. Heming, J. Fulkerson, R. Langeland. *Arthroscopy*. 2006. Vol. 22, Iss. 1. P. 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.10.008>
- [20] Langley G. B., Sheppard H. The visual analogue scale: Its use in pain measurement. *Rheumatology International*. 1985. Vol. 5, Iss. 4. P. 145-148. <https://doi.org/10.1007/BF00541514>
- [21] Aasheim T., Finsen V. The DASH and the QuickDASH instruments. Normative values in the general population in Norway. *The Journal of hand surgery, European volume*. 2014. Vol. 39, Iss. 2. P. 140-144. <https://doi.org/10.1177/1753193413481302>
- [22] Surgical Treatment of Distal Biceps Tendon Ruptures: An Analysis of Complications in 784 Surgical Repairs / T. R. Dunphy et al. *American Journal of Sports Medicine*. 2017. Vol. 45, Iss. 13. P. 3020-3029. <https://doi.org/10.1177/0363546517720200>
- [8] Dyussenbayev, A. (2017). Age Periods Of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal*, 4(6). <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>
- [9] Freeman, C. R., McCormick, K. R., Mahoney, D., Baratz, M., & Lubahn, J. D. (2009). Nonoperative treatment of distal biceps tendon ruptures compared with a historical control group. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 91(10), 2329-2334. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01150>
- [10] Witkowski, J., Kentel, M., Królikowska, A., & Reichert, P. (2016). A Retrospective Evaluation of Anatomical Reinsertion of the Distal Biceps Brachii Tendon Using an ACL TightRope® RT with a Titanium Cortical Button and Ultra High Molecular Weight Polyethylene Suture: A Preliminary Report. *Polimery w Medycynie*, 46(2), 163-169. <https://doi.org/10.17219/pim/0000>
- [11] Carter, T. H., Karunaratne, B. J., Oliver, W. M., Murray, I. R., White, T. O., Reid, J. T., & Duckworth, A. D. (2021). Acute distal biceps tendon repair using cortical button fixation results in excellent short- and long-term outcomes : a single-centre experience of 102 patients. *The bone & joint journal*, 103-B(7), 1284-1291. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B7.BJJ-2020-2246.R1>
- [12] Legg, A. J., Stevens, R., Oakes, N. O., & Shahane, S. A. (2016). A comparison of nonoperative vs. Endobutton repair of distal biceps ruptures. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 25(3), 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2015.10.008>
- [13] Gavrilă, T. M., & Cristea, Ștefan. (2018). Open versus arthroscopic surgery in acromioclavicular separation. *Journal of Clinical and Investigative Surgery*, 3(2), 82-87. <https://doi.org/10.25083/2559.5555/3.2/82.87>
- [14] Flinkkilä, T., Heikkilä, A., Sirmio, K., & Pakarinen, H. (2015). TightRope versus clavicular hook plate fixation for unstable distal clavicular fractures. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*, 25(3), 465-469. <https://doi.org/10.1007/s00590-014-1526-9>
- [15] Cao, Y., Xu, Y., Hong, Y., & Xu, X. (2018). A new minimally invasive method for anatomic reconstruction of the lateral ankle ligaments with a Tightrope system. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 138(11), 1549-1555. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-2955-4>
- [16] Pochini, A. C., Rodrigues, M., Yamashita, L., Belangero, P. S., Andreoli, C. V., & Ejnisman, B. (2017). Surgical treatment of pectoralis major muscle rupture with adjustable cortical button. *Revista brasileira de ortopedia*, 53(1), 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2017.11.005>
- [17] Witkowski, J., Królikowska, A., Czamara, A., & Reichert, P. (2017). Retrospective Evaluation of Surgical Anatomical Repair of Distal Biceps Brachii Tendon Rupture Using Suture Anchor Fixation. *Medical science monitor*, 23, 4961-4972. <https://doi.org/10.12659/msm.903723>
- [18] Holovakha, M. L., Kozhemiaka, M. O., Lisunov, M. S., & Bohdan, O. V. (2020). Sposib fiksatsii dystalnoho sukhozhyllka bitsepsa pry yoho rozryvi [Method of fixation of the distal biceps tendon rupture]. Ukrainian Patent UA 144648. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1458389/>
- [19] McKeon, B. P., Heming, J. F., Fulkerson, J., & Langeland, R. (2006). The Krackow stitch: a biomechanical evaluation of changing the number of loops versus the number of sutures. *Arthroscopy*, 22(1), 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2005.10.008>
- [20] Langley, G. B., & Sheppard, H. (1985, July). The visual analogue scale: Its use in pain measurement. *Rheumatology International*, 5(4), 145-148. <https://doi.org/10.1007/BF00541514>
- [21] Aasheim, T., & Finsen, V. (2014). The DASH and the QuickDASH instruments. Normative values in the general population in Norway. *The Journal of hand surgery, European volume*, 39(2), 140-144. <https://doi.org/10.1177/1753193413481302>
- [22] Dunphy, T. R., Hudson, J., Batech, M., Acevedo, D. C., & Mirzayan, R. (2017). Surgical Treatment of Distal Biceps Tendon Ruptures: An Analysis of Complications in 784 Surgical Repairs. *American Journal of Sports Medicine*, 45(13), 3020-3029. <https://doi.org/10.1177/0363546517720200>

References

Роль лапароскопічного модифікованого антирефлюксного моноанастомозного шунтування шлунка в лікуванні морбідного ожиріння

А. В. Клименко ^{A,E,F}, М. В. Николаєв ^{*B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – покращення результатів хірургічного лікування хворих на морбідне ожиріння шляхом оцінювання ефективності та порівняння результатів бариатричних операцій, зокрема лапароскопічного модифікованого моноанастомозного шунтування шлунка та лапароскопічного шунтування шлунка за Ру.

Матеріали та методи. Проаналізували результати лікування 41 пацієнта з морбідним ожирінням. Хворих поділили на дві групи: лапароскопічне модифіковане моноанастомозне шунтування шлунка (ЛММШШ) здійснили 30 пацієнтам, яких включили в основну групу, стандартну методику лапароскопічного шунтування шлунка за Ру (ЛРШШ) застосували в 11 осіб, які сформували контрольну групу. У дослідження залучали осіб обох статей віком 18–60 років, хворих на морбідне ожиріння, з індексом маси тіла (ІМТ) 40 кг/м² і більше, а також 35 кг/м² і більше, якщо діагностовано коморбідні захворювання (цукровий діабет (ЦД) 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, синдром сонного апное). Маса тіла пацієнтів становила від 83 кг до 173 кг. Середній ІМТ в основній групі до операції становив 42,5 кг/м². Порушення вуглеводного обміну, яке є критерієм метаболічного синдрому, виявили в 28 (93,33 %) із 30 пацієнтів основної групи та у 10 (90,90 %) із 11 хворих контрольної групи. Коморбідну патологію діагностували в основній групі в 76,67 % випадків, у контрольній – у 72,72 %.

Статистично результати опрацювали за допомогою програмного пакета Statistica 13.0, використавши параметричні та непараметричні методи.

Результати. Летальні випадки, неспроможність анастомозу, конверсії та інтраопераційні ускладнення не зареєстрували. Тривалість операції ЛММШШ становила 120–290 хвилин. Післяопераційний період тривав 5 днів в основній групі та 7 днів у контрольній, тобто спостерігали статистично значуще скорочення післяопераційного періоду. В обох групах зниження маси тіла протягом 6 місяців становило 12–81 кг. В основній групі медіана втрати маси тіла дорівнювала 26,0 кг через 6 місяців і 38,5 кг через 12 місяців; медіана ІМТ через 6 місяців – 31,25 кг/м², через 12 місяців – 26,88 кг/м². У групі контролю медіана втрати маси тіла через 6 місяців становила 28,0 кг, через 12 місяців – 42,0 кг; медіана ІМТ через 6 місяців – 31,64 кг/м², через 12 місяців – 26,03 кг/м². Після операції визначили тенденцію до підвищення всіх показників якості життя і в групі хворих, яким виконали шунтування шлунка за класичною методикою Ру, і в групі пацієнтів після ЛММШШ.

Клінічні прояви ентерогастрального біліарного рефлюксу зафіксували в обох групах, але статистично значущу різницю за цими показниками не виявили.

Висновки. Моноанастомозне шунтування шлунка в модифікації клініки має такі самі позитивні властивості, що і ЛРШШ, дає змогу уникнути ризиків, які пов'язані з можливим патологічним рефлюксом жовчі в стравохід. Пацієнти, яким виконали операцію ЛММШШ, потребують ретельного обстеження з виконанням фіброгастроскопії в комбінації з рН імпедансометрією не менше ніж один раз на рік для визначення біліарного рефлюксу, морфологічних змін у просвіті стравоходу та культі шлунка. За результатами опитування за GERG Q, після операції показники якості життя у хворих контрольної та основної групи вірогідно не відрізнялися. Це підтверджує ефективність модифікованої в клініці методики лапароскопічного моноанастомозного шунтування шлунка.

Ключові слова:

метаболічний синдром, морбідне ожиріння, бариатрична операція, біліарний рефлюкс, якість життя, шунтування шлунка, цукровий діабет 2 типу.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 721-727

*E-mail:
nikolaevm.v.zp@gmail.com

The role of laparoscopic modified antireflux monoanastomotic gastric bypass in the treatment of morbid obesity

A. V. Klymenko, M. V. Nikolaiev

Aim. Improving the results of surgical treatment for patients with morbid obesity by evaluating the effectiveness and comparing the results of bariatric operations, namely laparoscopic modified monoanastomotic gastric bypass (LMMGB) and laparoscopic standard Roux-en-Y.

Materials and methods. The work analyzed the results of treatment of 41 patients with morbid obesity. All patients were divided into two groups. LMMGB surgery was performed for 30 patients (the main group). The control group consisted of 11 patients after the standard technique of laparoscopic standard Roux-en-Y. Inclusion criteria were: persons of both sexes aged 18–60 years with morbid obesity and body mass index of 40 kg/m² or more, as well as 35 kg/m² or more in the presence of comorbid diseases (type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, sleep apnea syndrome). Body weight of the patients ranged from 83 kg to 173 kg. The average body mass index was 42.5 kg/m² in the main group before the operation. Violation of carbohydrate metabolism, which is included in the criteria of metabolic syndrome, was detected in 28 (93.33 %) of 30 studied patients of the main group and in 10 (90.90 %) of 11 studied patients of the control group. Comorbid pathology was found in 76.67 % of the main group and 72.72 % of the control group.

Key words:

metabolic syndrome, morbid obesity, bariatric surgery, biliary reflux, quality of life, gastric bypass, type 2 diabetes.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 721-727

Statistical processing was carried out via the Statistica 13.0 software package using parametric and non-parametric statistical methods.

Results. There were no deaths, anastomosis failures, conversions, and intraoperative complications. The duration of LMMGB operation ranged from 120 to 290 minutes. The postoperative period was 5 days in the main group and 7 days in the control group, that is, a statistically significant reduction in the postoperative period duration was observed. In both groups, a decrease in body weight ranged from 12 kg to 81 kg within 6 months. In the main group, the median weight loss was 26.0 kg after 6 months and 38.5 kg after 12 months. BMI was 31.25 kg/m² after 6 months, 26.88 kg/m² after 12 months. In the control group, this indicator was 28.0 kg after 6 months and 42.0 kg after 12 months. Median BMI after 6 months – 31.64 kg/m², after 12 months – 26.03 kg/m², respectively. After the operation, there was a tendency towards an increase in all indicators of quality of life, both in the group of patients who underwent gastric bypass according to the classic Roux technique and in the group of patients after LMMGB. Clinical manifestations of the enterogastric biliary reflex were detected in both groups, in addition, clinical manifestations of the corresponding symptoms were noted by patients of both groups. No statistically significant difference was found in these parameters.

Conclusions. Monoanastomotic gastric bypass in the modification of the clinic has the same positive properties as the standard Roux-en-Y technique, allowing to avoid the risks associated with possible pathological reflux of bile into the esophagus. Patients who have undergone a mini-gastric bypass surgery need a thorough examination with fibrogastroscopy in combination with pH-impedance measurement at least once a year in order to determine biliary reflux and morphological changes both in the lumen of the esophagus and in the stump of the stomach. The quality of life level does not significantly differ after surgery between patients of the control group and the main group based on the results of the GERG-Questionnaire indicating the effectiveness of the laparoscopic monoanastomotic gastric bypass technique modified in the clinic.

Кількість осіб із надлишковою масою тіла неухильно збільшується, і разом із тим знижується рівень якості та скорочується тривалість життя пацієнтів [1,2]. Кількість хворих на ожиріння та асоційованих із ним захворювань, як-от цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульти, онкологічні захворювання, з кожним роком збільшується [3]. Консервативне лікування ожиріння не завжди може сприяти досягненню позитивного і тривалого ефекту [4].

Біаріатрична операція – найефективніший метод лікування морбідного ожиріння (МО), що сприяє стабільній істотній втраті ваги та позитивно впливає на перебіг захворювань, які пов'язані з ожирінням [4–6].

Чимала кількість конкурентних методик оперативного лікування МО свідчить про те, що жодна з них не відповідає сукупності ґрунтовних принципів лікування. Зокрема, оптимальна методика має бути простою для виконання з мінімальним ризиком ускладнень, забезпечувати стабільне зниження маси тіла та високу якість життя для кожного пацієнта в віддаленій перспективі [10].

Оцінювання результатів біаріатричних операцій передбачає не тільки детальний аналіз динаміки зниження ваги пацієнта, врахування його супутніх захворювань, але й визначення рівня якості життя, діагностику жовчного рефлюксу, дисплазії, езофагіту й інших можливих ускладнень. Ретельніше оцінювання результатів хірургічного лікування – актуальна проблема сучасної медицини в зв'язку з поширенням моноанастомозних шунтувальних операцій [11].

У поєднанні з очікуваними позитивними якостями моноанастомозного шунтування шлунка, як-от відсутність проблем, пов'язаних із міжкишковим анастомозом, ми розробили модифікацію моноанастомозного шунтування. Ця модифікація передбачає створення вертикальної куksi шлунка рестриктивного типу завдовжки 6–8 см, як при «класичному» шунтуванні за Ру, але з накладанням ручного інвагінаційного антирефлюксного анастомозу та фіксацією привідного коліна анастомозу по шву куksi шлунка як антирефлюксної шпори.

Цю методику впровадили в практику, отримали патент на корисну модель № 141842 «Спосіб хірургічного лапароскопічного лікування морбідного ожиріння».

Новим є те, що резервуар шлунка зменшено до 50 мл; формують його шляхом пересічення субкардіального відділу на 6–7 см від кута Гіса з утворенням шлункової трубки діаметром 1,5 см, надалі накладають ручний антирефлюксний гастроентероанастомоз за типом «кінець у бік» (ручний інвагінаційний анастомоз), а також анастомоз із тонкою кишкою на відстані 150–200 см від зв'язки Трейца [13].

Мета роботи

Покращення результатів хірургічного лікування хворих на морбідне ожиріння шляхом оцінювання ефективності та порівняння результатів біаріатричних операцій, зокрема лапароскопічного модифікованого моноанастомозного шунтування шлунка та лапароскопічного шунтування шлунка за Ру.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження ґрунтується на аналізі результатів лікування 41 пацієнта з морбідним ожирінням, яким виконали біаріатричну операцію – шунтування шлунка. Оцінювали найближчі та віддалені результати лікування. Оперативні втручання здійснені на базі Комунального неприбуткового підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, Багатопрофільної клініки «ВітаЦентр» та «Візус» у 2011–2021 рр. Усі пацієнти прооперовані у плановому порядку під загальною комбінованою анестезією зі штучною вентиляцією легень.

Хворих поділили на дві групи: лапароскопічне модифіковане моноанастомозне шунтування шлунка (ЛММШШ) виконали 30 хворим, яких включили в основну групу, стандартну методику лапароскопічного шунтування шлунка за Ру (ЛРШШ) застосували в 11 хворих, котрі сформували контрольну групу. Групи хворих зіставні за основними показниками: індексом маси тіла, наявністю коморбідної патології, статтю та віком. В основній групі 29 (96,67 %) жінок, 1 (3,33 %) чоловік; у контрольній – 10 (90,90 %) жінок, 1 (9,09 %) чоловік. Середній вік становив 39,90 ± 2,38 року в основній групі, 37,36 ± 3,65 року в контрольній (p > 0,05). Маса тіла пацієнтів – від 83 кг

до 173 кг. Середній індекс маси тіла в основній групі до операції становив 42,5 кг/м². Порушення вуглеводного обміну, що належить до критеріїв метаболічного синдрому, виявили в 28 (93,33 %) із 30 пацієнтів основної групи та у 10 (90,90 %) із 11 хворих контрольної.

Коморбідну патологію діагностували у 76,67 % випадків (у 36,66 % із них – поєднані захворювання) в основній групі, в 72,72 % (у 36,36 % із них – поєднані захворювання) осіб контрольної групи. Усі пацієнти з індексом маси тіла (ІМТ) менше ніж 40 кг/м² мали коморбідні захворювання (дисліпідемія, захворювання серцево-судинної системи, порушення толерантності до глюкози, синдром сонного апное).

Антропометричні та вікові показники пацієнтів обох груп, коморбідні патології наведено в таблиці 1.

У дослідження залучали осіб обох статей віком 18–60 років, у яких діагностували морбідне ожиріння з ІМТ ≥ 40 кг/м², а також ≥ 35 кг/м², якщо виявляли коморбідні захворювання (цукровий діабет (ЦД) 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, синдром сонного апное тощо).

Критерії виключення: наявність тяжких декомпенсованих захворювань, онкологічного захворювання, протипоказань до лапароскопічного методу операції (загальні, місцеві).

Усі хворі обстежені доопераційно, а також у термін 3, 6 і 12 місяців після операції, надалі – щороку. Здійснили стандартні клініко-біохімічні дослідження, виконали ліпідограму, визначили рівні С-пептиду, інсуліну, індекс НОМА, лептин. Застосували інструментальні методи, зокрема виконали рентгеноскопію органів грудної та черевної порожнин, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, відеоезофагогастроуденоскопію, електрокардіограму, ехокардіоскопію, спірометрію. Усі пацієнти отримали консультацію фахівців: терапевта, кардіолога, ендокринолога, психіатра, анестезіолога, уролога/гінеколога; за потреби призначали КТ органів черевної порожнини та фіброколоноскопію.

Хворим виконали антропометричне обстеження, що передбачало вимірювання обводу талії (ОТ). Також визначили зріст та масу тіла пацієнта, розраховували ІМТ. Наявність надлишкової маси тіла й ожиріння визначили згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (2000 р.).

Для визначення якості життя використали опитувальник Short Form 36 (SF-36).

Для отримання даних про гастроєзофагеальний рефлюкс після операції виконали добову рН-імпадансометрію за допомогою системи Ацидогастрограф АГ-4рН-7Z (ТОВ «Старт», м. Вінниця). Для виявлення симптомів гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) використали опитувальник GERD-Q [8,9].

Статистично результати опрацювали за допомогою програми Statistica 13.0, ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J. Показники перевіряли на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Дані, що відповідали закону нормального розподілу, наведено як середнє \pm стандартна похибка ($M \pm m$), у разі відхилення – як медіана та і міжквартильний розмах (Me (Q25; Q75)). Вірогідність відмінностей між групами оцінювали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок, якщо дані відповідали закону нормального розподілу, критерій Манна-Вітні засто-

Таблиця 1. Антропометричні та вікові показники пацієнтів основної та контрольної груп, $M \pm m$, Me (Q25; Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Основна група, n = 30	Контрольна група, n = 11	p
Вага, кг	117,5 (99,0; 130,0)	117 (107,0; 132,0)	0,56
Зріст, см	166,1 \pm 2,1	167,4 \pm 1,8	0,95
ІМТ, кг/м ²	42,47 (38,05; 44,19)	40,97 (39,78; 46,87)	0,73
Вік	39,5 \pm 2,6	37,4 \pm 3,7	0,64
Коморбідна патологія	76,67 %	72,72 %	0,96
Поєднання захворювань	36,66 %	36,36 %	0,80

Таблиця 2. Антропометричні показники пацієнтів основної та контрольної груп через 6 і 12 місяців, Me (Q25; Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Основна група, n = 30	Контрольна група, n = 11	p
Маса тіла до операції, кг	113,5 (101,0; 129,0)	117,0 (107,0; 132,0)	0,444
ІМТ до операції, кг/м ²	40,88 (36,81; 45,17)	40,96 (39,78; 46,87)	0,648
Маса тіла через 6 місяців, кг	85,5 (80,0; 98,0)	90,0 (83,0; 93,0)	0,527
ІМТ через 6 місяців, кг/м ²	31,25 (29,36; 34,72)	31,64 (29,37; 32,72)	0,953
Маса тіла через 12 місяців, кг	74,0 (70,0; 78,0)	73,0 (70,0; 79,0)	0,488
ІМТ через 12 місяців, кг/м ²	26,88 (26,04; 28,76)	26,03 (25,22; 26,95)	0,049

сували при відхиленні від нього. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для оцінювання зв'язку між показниками використали коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати

Летальні випадки, неспроможність анастомозу, конверсії та інтраопераційні ускладнення не зафіксували. В однієї пацієнтки контрольної групи (9,09 %) виявили непрохідність міжкишкового анастомозу на 5 добу післяопераційного періоду, що спричинило повторну операцію з лапароскопічним накладанням двох обхідних анастомозів.

Тривалість операції ЛММШШ становила 120–290 хвилин; показники тривалості при класичному шунтуванні за P_u – 180 (150; 210) хв і 300 (280; 360) хв ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Вітні).

Крім наведеного випадку раннього стенозу міжкишкового анастомозу в контрольній групі, в основній групі одна (3,33 %) хвора реоперована лапароскопічно на п'яту добу післяопераційного періоду з приводу здавлення відвідної петлі у вікні брижі товстої кишки.

Післяопераційний період тривав 5 (3; 6) дів в основній групі та 7 (5; 8) дів у контрольній ($p = 0,012$). Отже, виявили статистично значуще скорочення післяопераційного періоду.

В обох групах зниження маси тіла протягом 6 місяців становило 12–81 кг. В основній групі медіана втрати маси тіла через 6 місяців становила 26,0 кг, через 12 місяців – 38,5 кг; ІМТ через 6 місяців дорівнював 31,25 кг/м², через 12 місяців – 26,88 кг/м². У контрольній групі зниження маси тіла через 6 місяців становило 28,0 кг, через 12 місяців – 42,0 кг; медіана ІМТ через 6 місяців – 31,64 кг/м², через 12 місяців – 26,03 кг/м². Антропометричні показники пацієнтів основної та контрольної груп через 6 і 12 місяців наведено в таблиці 2.

Статистично значущу різницю між основною і контрольною групою визначили тільки за ІМТ через 12

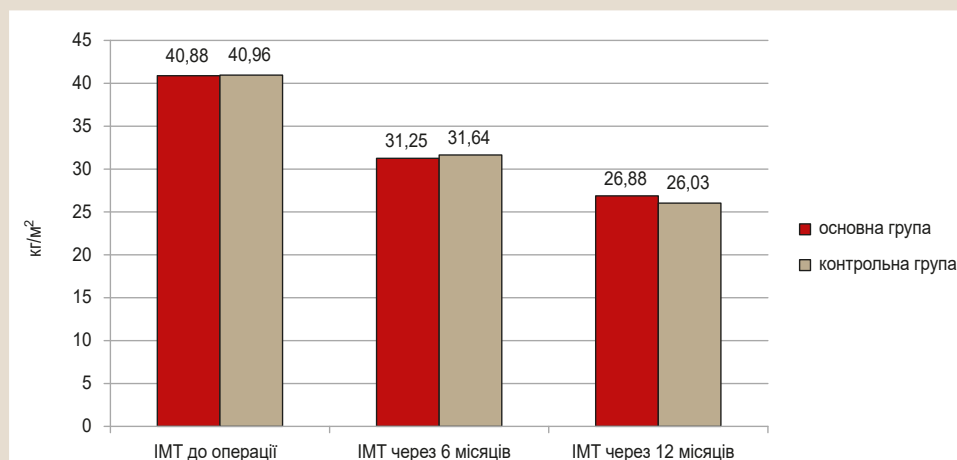


Рис. 1. Динаміка ІМТ у групах протягом року.

місяців, який у контрольній групі став дещо меншим, ніж в основній (рис. 1).

В основній групі зафіксували ранній демпінг-синдром легкого ступеня в ті самі строки, що й у контрольній, але лише у 4 (13,3 %) пацієнтів.

Після операції визначили тенденцію до зростання усіх показників якості життя і в групі хворих, яким здійснили ЛРШШ, і в групі пацієнтів після ЛММШШ. Показники якості життя в обох групах оперованих майже однакові та не залежать від методики оперативного втручання. Вивчення кореляції між ІМТ і показниками якості життя показало: за даними анкети SF-36, є пряма залежність між показниками фізичного благополуччя та зменшенням відношення втраченої ваги до зросту пацієнтів, тобто чим менше маса тіла, тим кращі фізичне благополуччя та соціальне функціонування.

Ендоскопічне дослідження в основній групі виконали до операції, з першого до сімдесять шостого місяця після операції, в контрольній – з сімдесятього до сто дванадцятого місяця після операції.

Під час фіброгастроскопії, котру виконали до операції, в 5 (16,67 %) пацієнтів основної групи діагностували дуоденогастральний рефлюкс, у 1 (3,33 %) – гастроєзофагеальний рефлюкс, у 8 (26,67 %) – недостатність кардії. У 6 (20,00 %) хворих ознаки грижі стравохідного отвору діафрагми підтверджено рентгенологічно та добовою рН-імпедансометрією.

У контрольній групі дуоденогастральний рефлюкс виявили в 1 (9,09 %) пацієнта, гастроєзофагеальний рефлюкс не діагностували, недостатність кардії зафіксували в 3 (27,27 %) випадках. Крім того, у 3 (27,27 %) пацієнтів встановили ознаки грижі стравохідного отвору діафрагми.

У післяопераційному періоді в основній групі гастрит культі шлунка діагностували у 2 (6,66 %) пацієнтів, стеноз гастроентероанастомозу – в 1 (3,33 %), виразку гастроентероанастомозу – в 1 (3,33 %), ентерогастральний рефлюкс або наявність жовчі у просвіті шлунка виявили у 7 (23,33 %) хворих, гастроєзофагеальний рефлюкс – в 1 (3,33 %), недостатність кардії – в 1 (3,33 %) випадку.

У контрольній групі активний гастрит культі шлунка зареєстрували в 1 (9,09 %) пацієнта, стеноз гастроен-

тероанастомозу – в 1 (9,09 %), виразки гастроентероанастомозу не виявлені, ентерогастральний рефлюкс діагностували в 1 (9,09 %) випадку, гастроєзофагеальний рефлюкс не зафіксовано. Ознаки грижі стравохідного отвору діафрагми не виявили в пацієнтів обох груп ані під час ендоскопії, ні при рентгеноскопії з контрастом.

Аналіз показників добової рН-метрії в пацієнтів показав, що у стравоході період із рН <4 (кислотне середовище) в основній групі становив 3,2 (1,6; 4,0) %, у контрольній – 3,0 (2,3; 3,5) %; час із рН 4,0–6,9 (фізіологічний для стравоходу) – 92,4 (90,7; 94,2) % і 94,1 (89,8; 95,5) % відповідно, період із рН >7 (слаболужний, відповідає рН жовчі) – 4,8 (3,5; 5,9) % та 2,9 (1,2; 7,2) % відповідно за групами дослідження. Наведені результати не перевищують нормальні, фізіологічні показники.

Отже, вивчення безпосередніх результатів у групах дослідження показало: накладення ручного інвагінаційного гастроентероанастомозу не призводить до вірогідного підвищення ризиків гастроєзофагеального рефлюксу й ускладнень, що з ним пов'язані.

Дані, що одержали, свідчать про статистично підтверджену відсутність ознак біліарного та кислотного гастроєзофагеального рефлюксу в основній і контрольній групах. Це підтверджує ефективність і доцільність застосування ручного інвагінаційного гастроентероанастомозу, що забезпечує рестриктивний компонент і достатній антирефлюксний захист. Не виявили ендоскопічні ознаки ураження слизової оболонки шлунка і/або стравоходу як результат біліарного рефлюксу. Втім, невелика кількість обстежених пацієнтів, а також короткі терміни спостереження не дають змоги зробити остаточні висновки.

В доопераційному періоді рівні інсуліну, лептину, індексу НОМА в пацієнтів обох груп значно перевищували цільові показники. Середні рівні глюкози та С-пептиду в обох групах близькі до референтних значень, у пацієнтів основної групи з діагностованим ЦД 2 типу та інсулінорезистентністю ці показники підвищені в 93,33 % випадків, у контрольній – у 90,90 %.

Під час аналізу впливу обох типів операції виявили зниження всіх показників до референтних значень у групах дослідження. В основній групі (після ЛММШШ) рівень інсуліну через 12 місяців знизився на 23 %, у

контрольній – на 37 %, рівень лептину – на 48 % і 44 % відповідно, індекс НОМА – на 41 % і 43 % відповідно за групами, середній рівень глюкози покращився на 14 % у групі ЛММШШ і на 20 % у групі після ЛРШШ, С-пептид – на 18 % і 26 % відповідно.

Результати дослідження вказують на позитивний вплив операцій ЛММШШ і шунтування за Ру щодо поліпшення вуглеводного обміну в пацієнтів із МО, супутнім ЦД 2 типу й інсулінорезистентністю. Модифікована операція забезпечує покращення та нормалізацію вуглеводного обміну в пацієнтів з МО, й отримані результати не гірші, ніж в разі застосування класичної методики.

Обговорення

Нині доведено, що хірургічне лікування – ефективний метод лікування морбідного ожиріння. Шунтування шлунка за Ру при морбідному ожирінні є «золотим» стандартом, але моноанастомозне шунтування шлунка та його модифікації також набувають поширеності, оскільки характеризуються високою ефективністю та прості для виконання. У багатьох публікаціях показано відмінні результати зниження маси тіла після моноанастомозного шунтування, але протягом більш ніж 20-річної історії застосування цієї методики було чимало дискусій про її безпеку та ризики, що пов'язані з негативним впливом жовчі на слизову оболонку [7, 12, 14].

Втрата маси тіла відбувається поступово й планово. Визначили відмінність динаміки в обох групах впродовж року, зокрема швидшу втрату маси тіла в перші 6 місяців, уповільнення процесу – в терміні 6–24 місяці. У роботі E. Cava et al. наголошено на важливості оцінювання не тільки маси тіла хворих, які втрачають вагу, але й співвідношення жирової маси та м'язової; крім того, важливо запобігти виникненню саркопенії [18]. Тому увагу приділяли не втраті надлишкової маси тіла, а саме досягненню цільової маси тіла, коли можливі фізичні навантаження та тренування, якість життя й ІМТ відповідають очікуванням і бажанням самого хворого [18–21].

Шлункове шунтування – не лише загальноприйнятний та ефективний метод лікування ожиріння, але шлях до полегшення перебігу чи взагалі усунення супутніх захворювань. Ці переваги сприяють підвищенню якості життя людини, покращенню функціональних можливостей [15–17].

Здійснення рН імпедансометрії підтверджує зниження кислотності культі шлунка. Це може вказувати на наявність і слини, що містить бікарбонати, рН якої становить 5,8–6,2, і жовчі (рН 8,0–8,5).

Під час дослідження хворі контрольної групи не мали симптомів печії та рефлюксу жовчі в ранньому післяопераційному періоді. У віддаленому періоді їх компенсували шляхом дотримання дієти, що виключала вживання висококалорійної жирної та смаженої їжі.

Результати дослідження зіванні з даними інших авторів, які визначають шунтування шлунка як метод вибору в осіб із морбідним ожирінням [7, 9, 10, 12]. Спостереження, що здійснили, свідчать про нормалізацію та позитивну динаміку показників інсулінорезистентності, які супроводжують зниження ІМТ до цільового рівня після шунтувальних баріатричних операцій. Можливість

ліквідувати інсулінорезистентність і відновити інсуліночутливість робить шунтувальні операції методом вибору під час лікування метаболічного синдрому.

Висновки

1. Баріатрична хірургія – безпечний і пріоритетний метод лікування хворих на морбідне ожиріння, сприяє ефективному зниженню надмірної маси тіла в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах.

2. Лапароскопічні шунтувальні операції позитивно впливають на перебіг і ремісію інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу.

3. Лапароскопічне модифіковане моноанастомозне шунтування шлунка має такі самі позитивні результати, що і методика шунтування за Ру, сприяє уникненню ризиків, пов'язаних із міжкишковим анастомозом і можливим патологічним рефлюксом жовчі в стравохід, спричиняє менші фінансові витрати внаслідок зменшення кількості використаних картриджів.

4. За даними анкет SF-36, є пряма середньої сили кореляція між індексом маси тіла та якістю життя пацієнтів за такими напрямками, як больовий синдром, соціальний статус і фізична активність.

5. Пацієнти, яким виконали операцію мінігастрошунтування, потребують продовження обстеження з виконанням фіброгастроскопії в комбінації з рН-імпедансометрією, рентгеноскопією стравоходу та шлунка з контрастом не рідше ніж 1 раз на рік для визначення біліарного рефлюксу та морфологічних змін у просвіті стравоходу та культі шлунка.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Хірургічні (відкриті, лапароскопічні втручання) та ендоскопічні методи лікування захворювань органів черевної порожнини, стравоходу з розробкою і впровадженням нових способів та використанням ендоскопічних, ендovasкулярних технологій з оцінкою якості життя», № держреєстрації 0117U006964.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 20.09.2022

Відомості про авторів:

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8502-0769](https://orcid.org/0000-0002-8502-0769)

Ніколаєв М. В., аспірант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0223-9977](https://orcid.org/0000-0002-0223-9977)

Information about authors:

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nikolaiev M. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rangel-Huerta O. D., Pastor-Villaescusa B., Gil A. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies. *Metabolomics*. 2019. Vol. 15, Iss. 6. P. 93. <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1553-y>
- [2] Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113), 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- [3] Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014 / K. M. Flegal et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315, Iss. 21. P. 2284-2291. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6458>
- [4] The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement / G. A. Bray et al. *Endocrine reviews*. 2018. Vol. 39, Iss. 2. P. 79-132. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>
- [5] Принципи обстеження хворих на морбідне ожиріння і метаболічний синдром, які є кандидатами для виконання бариатричного оперативного втручання / Я. С. Березницький та ін. *Sciences of Europe*. 2017. Vol. 21, № 21. С. 5-11.
- [6] Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects / L. Sjöström et al. *The New England journal of medicine*. 2007. Vol. 357, Iss. 8. P. 741-752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
- [7] Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obesity surgery*. 2001. Vol. 11. P. 276-280. <https://doi.org/10.1381/096089201321336584>
- [8] Development and validation of a bariatric surgery mortality risk calculator / B. Ramanan et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012. Vol. 214, Iss. 6. P. 892-900. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.02.011>
- [9] Лаврик А. С., Лаврик О. А. Хірургія ожиріння та метаболічних розладів: навч. посіб. Львів: Кварт, 2018. 36 с.
- [10] Rutledge R., Walsh T. R. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obesity surgery*. 2005. Vol. 15, Iss. 9. P. 1304-1308. <https://doi.org/10.1381/096089205774512663>
- [11] Вдосконалення способів формування анастомозів при лапароскопічному шлунковому шунтуванні / О. Ю. Іоффе та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16, Вип. 2. С. 100-104.
- [12] Commentary: Cancer after the OAGB-MGB / R. Rutledge et al. *Obesity surgery*. 2020. Vol. 30, Iss. 2. P. 755-758. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04313-5>
- [13] Модифицированное антирефлюксное моноанастомозное лапароскопическое шунтирование желудка в хирургии морбидного ожирения / А. В. Клименко, В. Н. Клименко, А. И. Белая, М. В. Николаев. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 5. С. 676-681. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214741>
- [14] Bile reflux after one anastomosis gastric bypass surgery: A review study / B. Kelelidari et al. *Annals of medicine and surgery*. 2021. Vol. 64. P. 102248. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102248>
- [15] Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study / J. Karlsson et al. *International journal of obesity*. 2007. Vol. 31, Iss. 8. P. 1248-1261. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803573>
- [16] Health-related quality of life changes and weight reduction after bariatric surgery vs. a weight-loss program / L. Canetti, Y. Elizur, Y. Karni, E. M. Berry. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*. 2013. Vol. 50, Iss. 3. P. 194-200.
- [17] Changes in functional walking distance and health-related quality of life after gastric bypass surgery / J. Tompkins et al. *Physical therapy*. 2008. Vol. 88, Iss. 8. P. 928-935. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070296>
- [18] Cava E., Yeat N. C., Mittendorfer B. Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Advances in nutrition*. 2017. Vol. 8, Iss. 3. P. 511-519. <https://doi.org/10.3945/an.116.014506>
- [19] Laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass lead to equal changes in body composition and energy metabolism 17 months postoperatively: a prospective randomized trial / J. Schneider et al. *Surgery for obesity and related diseases*, 201612(3), 563-570. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.07.002>
- [20] Lorico S., Colton B. (). Medication management and pharmacokinetic changes after bariatric surgery. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2020. Vol. 66, Iss. 6. P. 409-416.
- [21] A Randomized Clinical Trial of a Tailored Lifestyle Intervention for Obese, Sedentary, Primary Care Patients / C. B. Eaton et al. *Annals of family medicine*. 2016. Vol. 14, Iss. 4. P. 311-319. <https://doi.org/10.1370/afm.1952>
- systematic review of metabolomics studies. *Metabolomics*, 15(6), 93. <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1553-y>
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 390(10113), 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- [3] Flegal, K. M., Kruszon-Moran, D., Carroll, M. D., Fryar, C. D., & Ogden, C. L. (2016). Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*, 315(21), 2284-2291. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6458>
- [4] Bray, G. A., Heisel, W. E., Afshin, A., Jensen, M. D., Dietz, W. H., Long, M., Kushner, R. F., Daniels, S. R., Wadden, T. A., Tsai, A. G., Hu, F. B., Jakicic, J. M., Ryan, D. H., Wolfe, B. M., & Inge, T. H. (2018). The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*, 39(2), 79-132. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>
- [5] Berezniitsky, Ya. S., Duka, R. W., Kolesnik, T. V., Kolesnik, E. L., Nadyuk, A. V., & Kosova, G. A. (2017). Pryntsypy obstezhennia khvorykh na morbidne ozhyrinnia i metabolichnyi syndrom, yaki ye kandydatamy dlia vykonannia bariatrychnoho operatyvnoho vtruchannia [Principles of the examination of patients with morbid obesity and metabolic syndrome, which are candidates for the use of bariatric operative exposure]. *Sciences of Europe*, (21), 5-11. [in Ukrainian].
- [6] Sjöström, L., Narbro, K., Sjöström, C. D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., Lystig, T., Sullivan, M., Bouchard, C., Carlsson, B., Bengtsson, C., Dahlgren, S., Gummesson, A., Jacobson, P., Karlsson, J., Lindroos, A. K., Lönroth, H., Näslund, I., Olbers, T., Stenlöf, K., ... Swedish Obese Subjects Study (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine*, 357(8), 741-752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
- [7] Rutledge, R. (2001). The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obesity surgery*, 11(3), 276-280. <https://doi.org/10.1381/096089201321336584>
- [8] Ramanan, B., Gupta, P. K., Gupta, H., Fang, X., & Forse, R. A. (2012). Development and validation of a bariatric surgery mortality risk calculator. *Journal of the American College of Surgeons*, 214(6), 892-900. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.02.011>
- [9] Lavryk, A. S., & Lavryk, O. A. (2018). *Khirurgiia ozhyrinnia ta metabolichnykh rozladiv* [Surgery of obesity and metabolic disorders: training manual]. Quart. [in Ukrainian].
- [10] Rutledge, R., & Walsh, T. R. (2005). Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients. *Obesity surgery*, 15(9), 1304-1308. <https://doi.org/10.1381/096089205774512663>
- [11] Ioffe, O. Yu., Tsyura, Yu. P., Dibrova, Yu. A., Kryvopustov, M. S., Stetsenko, O. P., & Tarasyuk, T. V. (2016). Vdoskonalennia sposobiv formuvannia anastomoziv pry laparoskopichnomu shlunkovomu shuntuvanni [Ways in improving anastomosis during laparoscopic gastric bypass surgery]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 16(2), 100-104. [in Ukrainian].
- [12] Rutledge, R., Deitel, M., Carbajo, M. A., Luque-de-Leon, E., Chiappetta, S., Inam, A., Rheinwald, K., Prasad, A., Hargroder, D. E., Samoylov, V., Ozmen, M. M., Parmar, C., Albuquerque, A., Jammu, G., Ustun, M., Sakran, N., Aktimur, R., Khan, A., Hamza, Y., Rotundo, A., ... Abbas, I. (2020). Commentary: Cancer after the OAGB-MGB. *Obesity surgery*, 30(2), 755-758. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04313-5>
- [13] Klymenko, A. V., Klymenko, V. N., Bilai, A. I., & Nikolaiev, M. V. (2020). Modifitsirovannoe antireflynksnoe monoanastomoznoe laparoskopicheskoe shuntirovanie zheludka v khirurgii morbidnogo ozhyreniya [Modified antireflux monoanastomotic laparoscopic gastric bypass in morbid obesity surgery]. *Zaporozhye medical journal*, 22(5), 676-681. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214741>
- [14] Kelelidari, B., Dehkordi, M. M., Shahraki, M. S., Ahmadi, Z. S., Heidari, M., Hajian, A., & Nasaj, H. T. (2021). Bile reflux after one anastomosis gastric bypass surgery: A review study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 64, 102248. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102248>
- [15] Karlsson, J., Taft, C., Rydén, A., Sjöström, L., & Sullivan, M. (2007). Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *International journal of obesity* (2005), 31(8), 1248-1261. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803573>
- [16] Canetti, L., Elizur, Y., Karni, Y., & Berry, E. M. (2013). Health-related quality of life changes and weight reduction after bariatric surgery vs. a weight-loss program. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 50(3), 194-200.
- [17] Tompkins, J., Bosch, P. R., Chenoweth, R., Tiede, J. L., & Swain, J. M. (2008). Changes in functional walking distance and health-related quality of life after gastric bypass surgery. *Physical therapy*, 88(8), 928-935. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070296>

References

- [1] Rangel-Huerta, O. D., Pastor-Villaescusa, B., & Gil, A. (2019). Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A

- [18] Cava, E., Yeat, N. C., & Mittendorfer, B. (2017). Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Advances in nutrition*, 8(3), 511-519. <https://doi.org/10.3945/an.116.014506>
- [19] Schneider, J., Peterli, R., Gass, M., Slawik, M., Peters, T., & Wölnerhanssen, B. K. (2016). Laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass lead to equal changes in body composition and energy metabolism 17 months postoperatively: a prospective randomized trial. *Surgery for obesity and related diseases*, 12(3), 563-570. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.07.002>
- [20] Lorico, S., & Colton, B. (2020). Medication management and pharmacokinetic changes after bariatric surgery. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 66(6), 409-416.
- [21] Eaton, C. B., Hartman, S. J., Perzanowski, E., Pan, G., Roberts, M. B., Risica, P. M., Gans, K. M., Jakicic, J. M., & Marcus, B. H. (2016). A Randomized Clinical Trial of a Tailored Lifestyle Intervention for Obese, Sedentary, Primary Care Patients. *Annals of family medicine*, 14(4), 311-319. <https://doi.org/10.1370/afm.1952>

Кровотеча після ендоскопічного втручання на великому дуоденальному сосочку (огляд літератури)

Д. В. Сиволап *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

ендоскопічна біліарна сфінктеротомія, ендоскопічна папілосфінктеротомія, кровотеча, фактори ризику, профілактика, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 728-733

*E-mail:

sivolap@vitacenter.com.ua

Key words:

endoscopic biliary sphincterotomy, endoscopic papillosphincterotomy, bleeding, risk factors, prevention, treatment.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 728-733

Ендоскопічна біліарна сфінктеротомія (ЕПСТ) – наріжний камінь ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), а кровотеча є одним із найчастіших ускладнень після ЕПСТ. Частота кровотечі після ЕПСТ істотно варіює – від 1,0 % до 48,0 %. Клінічно кровотеча може бути і незначною, і становити загрозу для життя пацієнта.

Мета роботи – з'ясування частоти та факторів ризику негайної, відстроченої та повторної кровотечі після ЕПСТ, пошук шляхів запобігання та найефективніших методів лікування цього ускладнення на підставі вивчення результатів метааналізів останніх досліджень.

Висновки. Кровотеча після ендоскопічної папілосфінктеротомії – поширене ускладнення, що спричиняє смертність на рівні 1,2–9,0 %. Незалежними факторами ризику є цироз печінки, виразка дванадцятипалої кишки, термінальна стадія ниркової недостатності, гемодіаліз, тривалість процедури, попереднє приймання антитромбоцитарних препаратів, особливо у хворих із низьким рівнем тромбоцитів (<100 000/мкл) та пацієнтів старечого віку (>80 років). Ризик кровотечі після ЕПСТ не залежить від довжини розсічення сосочка, а превентивне застосування інгібіторів протонної помпи не зменшує ризик кровотечі після ЕПСТ.

Доведено переваги ендоскопічної папілярної балонної дилатації щодо зниження ризику кровотечі у пацієнтів із цирозом печінки та хворих на гемодіалізі. Використання стентів (FC-SEMS) – ефективний гемостатичний підхід до лікування рефрактерної кровотечі після ЕПСТ, але обмежене у використанні внаслідок високої вартості та додаткової процедури видалення стента. Ендоскопічне застосування пептидного гемостатичного гелю визначають як гемостатичну стратегію третьої ланки при кровотечі після ЕПСТ.

Bleeding after endoscopic intervention for the major duodenal papilla (a literature review)

D. V. Syvolap

Endoscopic biliary sphincterotomy (EST) is the cornerstone of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), and bleeding is one of the most common complications after performing EST. The frequency of bleeding after EST varies greatly from 1.0 % to 48.0 %. Clinically, bleeding can range from minor to life-threatening.

The aim of the work was to find out the frequency and risk factors for immediate, delayed and recurrent bleeding after EST, ways of prevention and the most effective methods of treatment for this complication based on the meta-analysis results of recent years.

Conclusions. Bleeding after endoscopic papillosphincterotomy is a common complication with a mortality rate of 1.2–9.0 %. Independent risk factors are liver cirrhosis, duodenal ulcer, end-stage renal failure, hemodialysis, duration of the procedure, prior use of antiplatelet drugs, especially in patients with a low level of platelets (<100,000/ μ L), and elderly individuals (>80 years). The risk of bleeding after EST does not depend on the size of papillectomy, and the preventive use of proton pump inhibitors does not reduce the risk of bleeding after EST.

The advantages of endoscopic papillary balloon dilatation in reducing the risk of bleeding in patients with liver cirrhosis and in individuals on hemodialysis have been proven. The use of stents (FC-SEMS) is recognized as an effective hemostatic approach to refractory bleeding after EST but is limited in using due to the high cost and additional stent removal procedure. Endoscopic application of peptide hemostatic gel is considered as a third-line hemostatic strategy for bleeding after performing EST.

Ендоскопічна біліарна сфінктеротомія (ЕПСТ) – наріжний камінь ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), а кровотеча є одним із найчастіших ускладнень після ЕПСТ.

Мета роботи

З'ясування частоти та факторів ризику негайної, відстроченої та повторної кровотечі після ЕПСТ, пошук шляхів запобігання та найефективніших методів лікування цього ускладнення на підставі вивчення результатів метааналізів останніх досліджень.

Ендоскопічну папілосфінктеротомію зазвичай виконують під час діагностичної ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Вона є незалежним фактором

ризиком тяжких ускладнень – розвитку панкреатиту після втручання, кровотечі з місця розсічення великого дуоденального сосочка та перфорації дванадцятипалої кишки, спричиняє смертність на рівні 1,2–9,0 % [16,20,27]. Кровотеча після ендоскопічної папілосфінктеротомії – поширене ускладнення, частота якого, за різними даними, коливається від 1,0 % до 48,0 % [5,7,21].

Фактори ризику виникнення кровотечі після ендоскопічної сфінктеротомії та результати ендоскопічного лікування ретельно вивчено в ретроспективному дослідженні W. C. Lin et al. Автори проаналізували записи історій хвороб 513 пацієнтів, яким виконали папілосфінктеротомію. Оцінювали біохімічні показники крові, супутні захворювання, показання до папілосфінктеротомії, тяжкість кровотечі, ендоскопічні особливості

кровотечі та тип ендоскопічного лікування. Кровотеча після ендоскопічної папілосфінктеротомії виникла у 65 (12,6 %) пацієнтів: у 45 осіб – негайна, у 20 випадках – відстрочена. Багатофакторний аналіз чинників ризику, пов'язаних із кровотечею після ендоскопічної сфінктеротомії, включав цироз печінки ($p = 0,029$), термінальну стадію ниркової недостатності ($p = 0,038$), виразку дванадцятипалої кишки ($p = 0,023$), попереднє приймання антитромбоцитарних препаратів ($p < 0,001$) [21].

Результати метааналізу 7 ретроспективних досліджень підтвердили, що застосування антитромботичних препаратів збільшує частоту кровотечі після ЕПСТ, але припинення терапії за 1 день до ендоскопії суттєво не зменшує частоту кровотечі. Так, порівняно з пацієнтами, які ніколи не отримували антитромботичні препарати, хворі, котрі припинили їх приймати за 1 день до процедури, мали майже вдвічі вищий ризик кровотечі після ЕПСТ (ВШ 1,95; 95 % ДІ 1,57–2,43), особливо при сильній кровотечі (ВШ 1,83; 95 % ДІ 1,44–2,34). Крім того, порівняно з пацієнтами, які припинили антитромботичну терапію принаймні на 1 день, хворі, котрі її продовжували, мали ще вищий ризик кровотечі після ЕПСТ (ВШ 0,70; 95 % ДІ 0,40–1,23) [11].

Ризик кровотечі після ЕПСТ у тих, хто отримує прямий пероральний антикоагулянт (DOAC), оцінювали під час ретроспективного аналізу історій хвороб 524 пацієнтів, яким здійснили ЕПСТ. Зазвичай приймання DOAC припиняли на ≤ 1 день за рекомендаціями JGES. Терапію DOAC відновлювали наступного ранку після ЕПСТ, тривалість припинення DOAC і заміни гепарину визначав лікар-куратор, ґрунтуючись на особливостях стану кожного пацієнта. Кількість хворих, які отримували DOAC (група DOAC), та тих, хто не приймав антитромботичні препарати (група без препарату), становила 42 (8,0 %) і 482 (92,0 %) відповідно. DOAC припинено на ≤ 1 день у 17 (40,0 %) пацієнтів, на > 1 день у 25 (60,0 %) осіб. 3-поміж 524 пацієнтів у 21 (4,0 %) випадку виникла кровотеча після ЕПСТ. Частота кровотечі вища в групі DOAC (14,0 %) ($p = 0,004$). Багатофакторний аналіз показав, що кровотеча виникла частіше в пацієнтів, які отримували DOAC (ВШ 3,95; 95 % ДІ 1,37–11,4; $p = 0,011$), хворих із низьким рівнем тромбоцитів ($< 100\ 000/\text{мкл}$) (ВШ 6,74; 95 % ДІ 2,1–21,6; $p = 0,001$) та осіб старечого віку (> 80 років) (ВШ 3,36; 95 % ДІ 1,17–9,65; $p = 0,024$) [9,22]. Отже, ризик виникнення кровотечі, що асоційована з ЕПСТ, збільшується в разі застосування антитромбоцитарних, антитромботичних препаратів, особливо у пацієнтів із низьким рівнем тромбоцитів ($< 100\ 000/\text{мкл}$) і хворих старечого віку (> 80 років).

За даними W. C. Lin et al., відстрочена кровотеча виникла впродовж перших 1–7 днів (у середньому через 2,5 дня), 60,0 % (12/20) пацієнтів пройшли ендоскопічне обстеження. У групі з затримкою кровотечі частота успішного гемостазу становила 71,4 % (5/7), а у 65,0 % (13/20) пацієнтів кровотеча припинилася без ендоскопічної терапії гемостазу. Клінічно кровотеча після ендоскопічної папілосфінктеротомії та наступний ендоскопічний гемостаз суттєво підвищували частоту виникнення панкреатиту та холангіту. Порівняння різних терапевтичних модальностей показало, що імовірність виникнення холангіту вища в пацієнтів, які отримували адреналін у формі спрею ($p = 0,042$), а імовірність ви-

никнення панкреатиту вища у хворих, котрі одержали ін'єкцію адреналіну та після електрокоагуляції ($p = 0,041$ та $p = 0,039$ відповідно) [21].

Однофакторний аналіз показав: чоловіча стать, тяжкість жовтяниці, аденома та карцинома великого дуоденального сосочка, діабет, інтраопераційна кровотеча, помірні та великі розрізи, відхилення напрямку розрізу – фактори ризику відстроченої кровотечі після ЕПСТ ($p < 0,05$). За результатами багатофакторного аналізу, інтраопераційна кровотеча (ВШ = 3,326; 95 % ДІ: 1,785–6,196; $p < 0,001$) та відхилення напрямку розрізу (ВШ = 2,184; 95 % ДІ: 1,266–3,767; $p = 0,005$) – незалежні чинники ризику відстроченої кровотечі після ЕПСТ [32].

Результати іншого дослідження дають підстави стверджувати, що гемодіаліз, заміна гепарину та рання кровотеча в післяопераційному періоді є факторами ризику відстроченої кровотечі після ЕПСТ. Так, із 1113 пацієнтів, яким здійснили ЕПСТ, відстрочену кровотечу спостерігали у 30 (2,7 %) випадках. Середній період до виникнення відстроченої кровотечі становив 2 дні (діапазон – 1–6) після ЕПСТ; розподіл за її тяжкістю: легка – 4 випадки, середня – 20, тяжка – у 6 хворих. Усім пацієнтам із відстроченою кровотечею виконали успішний ендоскопічний гемостаз. Однофакторний аналіз показав, що відстрочена кровотеча виникла частіше у пацієнтів, яким виконали гемодіаліз ($p = 0,013$), замінили антитромботичні препарати на гепарин ($p = 0,012$), котрі мали кровотечі у ранньому післяопераційному періоді, що виникли відразу після ЕПСТ ($p < 0,001$). 3-поміж них гемодіаліз (ВШ 6,44, 95 % ДІ 1,67–24,8; $p = 0,007$), заміна гепарину (ВШ 3,76, 95 % ДІ 1,42–9,98; $p = 0,008$) і кровотеча у ранньому післяопераційному періоді (ВШ 4,35, 95 % ДІ 1,90–9,96; $p < 0,001$) виявилися незалежними факторами ризику відстроченої кровотечі, за результатами багатофакторного аналізу [13].

У разі виникнення відстроченої кровотечі після ендоскопічної папілосфінктеротомії зберігається підвищений ризик повторної кровотечі після ендоскопічного гемостазу. Для виявлення чинників ризику повторної кровотечі після первинного успішного ендоскопічного гемостазу здійснили 15-річний ретроспективний аналіз [18] параметрів до, під час і після процедури ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії в 161 пацієнта. Дослідники аналізували такі дані: вік, стать пацієнтів, біохімічні показники крові, супутні захворювання, результати ендоскопічної діагностики, наявність періампулярного дивертикула, виникнення кровотечі відразу після ЕПСТ, виконання попередньої папілосфінктеротомії голковим папілотомом, тяжкість відстроченої кровотечі, ендоскопічні характеристики відстроченої кровотечі та вид ендоскопічної терапії. Повторна кровотеча після первинного успішного ендоскопічного гемостазу відстроченої кровотечі після ЕПСТ зафіксована у 35 із 161 пацієнта (21,7 %). Однофакторний аналіз показав: злоякісна стриктура жовчовивідних шляхів, рівень білірубіну в сироватці крові понад 10 мг/дл, початкова тяжкість кровотечі та геморагічний діатез – значущі предиктори повторної кровотечі. За результатами багатофакторного аналізу, рівень білірубіну в сироватці крові понад 10 мг/дл і початкова тяжкість кровотечі залишалися значущими предикторами. Повторну кровотечу вдалося контролювати за допомогою ендоскопічного гемостазу

під час одного ($n = 23$) або кількох (діапазон – 2–7; $n = 6$) сеансів у 29 (82,9 %) із 35 пацієнтів. Четверо хворих потребували трансартеріальної емболізації, а один – операції. Ці п'ять пацієнтів мали сильну кровотечу після ЕПСТ. Один хворий на декомпенсований цироз печінки помер від повторної кровотечі [18].

Актуальним залишається питання щодо залежності ризику виникнення кровотечі від довжини розсічення великого дуоденального сосочка під час ЕПСТ [31]. Ває S. S. et al. ретроспективно переглянули медичні записи пацієнтів, яким здійснили ЕРХПГ. Довжина розрізу ЕПСТ визначена як мінімальна (до проксимальної складки ампули), середня (між мінімальною та повною довжиною) та повна (до верхнього краю отвору сфінктера). Критерії виключення – попередня сфінктеротомія або балонна дилатація, змінена анатомія, попередня терапія антикоагулянтами. ЕРХПГ виконали 3620 пацієнтам та 1121 хворим, яким здійснили біліарну ЕПСТ. Кровотеча після ЕПСТ виникла у 108 (9,6 %) із 1121 пацієнта. Переважна більшість хворих мали незначну кровотечу (94 випадки, 87,0 %). Повний гемостаз досягнуто за допомогою ендоскопічних методів, складні ускладнення після гемостазу не виникли. У результаті багатфакторного аналізу встановлено, що тривалість ЕПСТ – єдиний фактор ризику кровотечі після процедури [2,23], зв'язок ризику кровотечі після ЕПСТ із довжиною розсічення сосочка не доведено [2,14].

Збільшення частоти складних кровотеч після ЕПСТ визначають також у хворих, які знаходяться на гемодіалізі (ГД) [26,30]. Загальна частота великих кровотеч після ЕРХПГ значно вища в пацієнтів на ГД, ніж без нього (8,6 % проти 2,2 %, $p < 0,0001$) [29].

Профілактика та лікування кровотечі після ЕПСТ. Вкрай важливим є розуміння ефективності кожного терапевтичного методу та відповідне лікування кровотечі різних рівнів [15]. Більшість епізодів кровотечі успішно лікують консервативно з використанням ендоскопічних методів або без них. Варіанти ендоскопічного лікування передбачають ін'єкційні, термічні та механічні методи окремо або в комбінації. В рефрактерних випадках необхідна ангіографічна емболізація або хірургічне втручання. І технічні фактори ризику, і чинники, пов'язані з пацієнтом, зумовлюють виникнення кровотечі після ЕПСТ. Якщо виявити ці фактори ризику, можна вжити заходів для зниження ризику кровотечі [4].

Сучасні ендоскопічні методи видалення каменів загальної жовчної протоки передбачають ендоскопічну папілосфінктеротомію, ендоскопічну папілярну балонну дилатацію (ЕПБД) та ЕПСТ із балонною дилатацією (ЕСБД). Методи видалення жовчних каменів із загальної жовчної протоки розрізняються не тільки за ефективністю, але й за ризиками ускладнень [6,8].

Ендоскопічну папілосфінктеротомію з балонною дилатацією вважають більш перспективним методом видалення великих каменів загальної жовчної протоки [2,10,17,24]. Втім, якщо порівнювати лише ендоскопічну папілосфінктеротомію, ефективність і безпека ЕПБД залишаються суперечливими. Результати метааналізу 18 досліджень зі участі 2789 пацієнтів показали, що швидкість видалення каменів набагато вища в групі ЕПБД, ніж у групі ЕПСТ і під час усіх сеансів ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ВШ 2,68, 95 %

Ді 1,79–4,01), і під час першого сеансу ЕРХПГ (ВШ 2,07, 95 % Ді 1,37–3,12). У групі ЕПБД діагностували менше ускладнень, ніж у групі ЕПСТ окремо (ВШ 0,63, 95 % Ді 0,47–0,85). Крім того, група ЕПБД потребувала менше механічної літотрипсії (ВШ 0,38, 95 % Ді 0,24–0,61) і мала меншу тривалість процедури (середня різниця – 4,05, 95 % Ді 7,02–1,09), ніж лише ЕПСТ [3].

Результатами метааналізу 25 досліджень із залученням 3726 пацієнтів доведено, що ЕПСТ із балонною дилатацією спричиняє вищий рівень успішного видалення каменів під час першого сеансу ендоскопії, ніж ЕПБД (ВШ 2,09; 95 % Ді 1,07–4,16). Механічна літотрипсія менш поширена при ЕСБД, ніж при ЕПБД (ВШ 0,45; 95 % Ді 0,25–0,83). ЕПБД зумовлювала нижчий ризик кровотечі, ніж ЕПСТ (ВШ 0,06; 95 % Ді 0,008–0,23) і ЕПСТ в комбінації з дилатацією (ВШ 0,12; 95 % Ді 0,01–0,64). Сукупна кількість випадків кровотечі становила 3,0 % (95 % Ді 1,8–5,2 %), 1,1 % (95 % Ді 0,6–2,0 %) і 2,0 % (95 % Ді 0,9–4,4 %) у групах ЕПСТ, ЕПБД і ЕСБД відповідно. Панкреатит поширеніший у групі ЕПБД, ніж у ЕПСТ (ВШ 1,49; 95 % Ді 0,84–2,59) та ЕСБД (ВШ 1,49; 95 % Ді 0,61–3,57) [25,28].

Ендоскопічна балонна папілярна дилатація також виявилася безпечнішою у хворих на ГД. Для аналізу обрали загалом 3561 пацієнта віком понад 18 років без цирозу печінки або гематологічних захворювань; здійснили 3826 процедур ЕПСТ і 280 процедур ЕПБД впродовж 8 календарних років. Встановлено, що частота післяпроцедурних сильних кровотеч нижча у пацієнтів без ГД, яким виконали ЕПБД, ніж у тих, кому здійснили ЕПСТ (0,8 % проти 2,3 %; $p = 0,049$); частота постпроцедурних сильних кровотеч подібна в хворих на ГД, яким виконали або ЕПБД, або ЕПСТ (8,7 % проти 8,3 %; $p = 0,484$) [29].

Підтверджено переваги ендоскопічної папілярної балонної дилатації щодо зниження ризику кровотечі в пацієнтів із цирозом печінки. У дослідженні Т. Н. Hung, et al. порівняли ризики кровотечі після ендоскопічної папілосфінктеротомії та ЕПБД у пацієнтів із цирозом печінки. Визначили клінічні фактори, що пов'язані з кровотечею та 30-денною смертністю. Національну базу даних медичного страхування Тайваня використали для ідентифікації 3201 пацієнта з цирозом печінки, яким виконали ЕПСТ ($n = 2620$) або ЕПБД ($n = 581$). Середній вік становив $63,1 \pm 13,9$ року, 70,4 % (2252/3201) випадків – чоловіки. Частота кровотечі після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії вища в пацієнтів, яким виконали ЕПСТ, ніж після ЕПБД (3,5 % проти 1,9 %). Незалежні фактори схильності до кровотечі включали ЕПСТ, порушення функції нирок, антитромбоцитарну або антикоагулянтну терапію. Загальна 30-денна смертність становила 4,0 % (127/3201) випадків. Літній вік, порушення функції нирок, печінкова енцефалопатія, варикозне розширення вен стравоходу, ускладнене кровотечею, асцит, гепатоцелюлярна карцинома, злоскісна пухлина жовчних шляхів і злоскісна пухлина підшлункової залози пов'язані з вищим ризиком 30-денної смертності. Автори зробили висновок, що для зменшення кровотечі після ЕРХПГ кращим методом у пацієнтів із цирозом печінки, особливо тих, хто має порушення функції нирок або отримує антиагрегантну, антикоагулянтну терапію, є ЕПБД [12].

Ін'єкцію розведеного адреналіну в ділянку виконаної папілосфінктеротомії та навколо неї окремо або в комбінації з термічним та/або механічним гемостазом зазвичай виконують при інтрапроцедурних кровотечах, вона ефективна в більшості випадків. Хоча пропонують різні методи ендоскопічного лікування для припинення кровотечі, майже у 20,0 % пацієнтів виявляли повторну кровотечу після початкового успішного ендоскопічного гемостазу. Останні дослідження показали ефективне використання повністю закритих саморозширювальних металевих стентів (FC-SEMS) у пацієнтів із рефрактерною кровотечею після ЕПСТ [5].

PuraStat (3D-Matrix Europe SAS, Франція) – новий самоорганізований, прозорий, повністю синтетичний гідрогелевий пептид, що розроблений як кровоспинний засіб для ендоскопічних і хірургічних процедур. Гель в останні роки все частіше використовують для профілактики та лікування кровотечі після ендоскопічної резекції та рефрактерної шлунково-кишкової кровотечі [5].

Нині ендоскопічне застосування нового самозбірного пептидного гемостатичного гелю визначають як гемостатичну стратегію третьої ланки в разі кровотечі після ЕПСТ. Рекомендації Американського товариства шлунково-кишкової ендоскопії пропонують окремі стратегії мінімізації кровотечі після ЕПСТ, особливо в пацієнтів із більш ніж одним фактором ризику кровотечі. Лікування кровотечі після ЕПСТ передбачає призначення медикаментозних засобів та ендоскопічну ін'єкцію розведеного адреналіну (1:10 000) навколо місця кровотечі; це ефективно в більшості випадків. У разі невдалого гемостазу за допомогою ін'єкції адреналіну наступний крок у терапевтичному алгоритмі – застосування термічного (електрокоагулятор та аргонплазмова коагуляція) та механічного (балонна тампонада місця ЕПСТ або використання кліпс) гемостазу або їх комбінації. Використання затискачів за допомогою дуоденоскопа в деяких випадках може бути надзвичайно складним, оскільки їх потрібно розмістити за допомогою ендоскопа переднього огляду [1].

Новий гемостатичний гель – прозорий гідрогелевий пептид, що самозбирається, складається з повторюваних амінокислотних послідовностей аргініну (R), аланіну (A), аспарагінової кислоти (D) і аланіну (A) та утворює 4 повторювані амінокислотні послідовності RADARADARADA (RADA16). При нейтральному рН він виглядає як в'язкий і прозорий гідрогель. Коли він вступає в контакт з рідинами організму, може самостійно збиратися в волокна, утворюючи позаклітинний матрикс, що діє як механічний бар'єр на джерелі кровотечі, забезпечуючи гемостатичний ефект. Гель доступний в одноразовому стерильному попередньо наповненому шприці (1 мл, 3 мл, 5 мл), що слід зберігати в холодильнику (від 2 °C до 8 °C). Застосовують його за допомогою ендоскопічного катетера, введеного в операційний канал дуоденоскопа. Кінчик катетера слід розташувати близько до вогнища ураження, а гель наносити, враховуючи вплив сили тяжіння на розподіл гелю. Після застосування лікар повинен уникати аспірації або ін'єкції води до досягнення ефективного гемостазу. Теоретичним ризиком використання гемостатичного гелю є тромбоемболічні ускладнення після міграції гелю в кровоносні судини або біліопанкреатична обструкція.

Хоча ці ускладнення практично можливі, автори вважають їх дуже малоймовірними, що відповідає високому профілю безпеки [5].

Незважаючи на те, що застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) знижує ризик виразкової кровотечі, їхня роль у запобіганні кровотечі після ЕПСТ не доведена. За результатами дослідження W. K. Leung et al., превентивне застосування ІПП не зменшило ризик кровотечі після ЕПСТ. У відкрите рандомізоване дослідження автори залучили 125 пацієнтів (60 у групі ІПП та 65 у групі стандартного лікування), яким виконали ЕПСТ. Із дослідження виключали тих, хто раніше переніс ЕПСТ або отримував засоби для пригнічення кислотності. Пацієнтів рандомізували у групи приймання ІПП або стандартного лікування. Група ІПП отримувала езомепразол внутрішньовенно за 4 години до виконання ЕПСТ, а потім кожні 12 годин впродовж 1 дня, після цього – перорально високі дози езомепразолу протягом 10 днів. За всіма пацієнтами спостерігали 30 днів. Негайну кровотечу діагностували в 9 (15,0 %) пацієнтів із групи ІПП та 4 (6,2 %) хворих із групи стандартного лікування ($p = 0,14$). Явну відстрочену кровотечу після ЕПСТ визначили у 2 (3,3 %) і 5 (7,7 %) пацієнтів із груп ІПП і стандартного лікування відповідно ($p = 0,44$). Не було вірогідних відмінностей за іншими результатами, включаючи зниження гемоглобіну >20 г/л, потребу в переливанні крові, тривалістю перебування в лікарні та 30-денною смертністю [19].

Висновки

1. Кровотеча після ендоскопічної папілосфінктеротомії – поширене ускладнення, частота якого становить від 1,0 % до 48,0 %, зі смертністю на рівні 1,2–9,0 %.

2. Багатофакторний аналіз факторів ризику, пов'язаних із виникненням кровотечі після ендоскопічної папілосфінктеротомії, включав цироз печінки ($p = 0,029$), попереднє приймання антитромбоцитарних препаратів ($p < 0,001$), виразку дванадцятипалої кишки ($p = 0,023$), термінальну стадію ниркової недостатності ($p = 0,038$). У пацієнтів на гемодіалізі частота серйозних кровотеч після ЕРХПГ, ЕПСТ і ЕПБД вища, ніж у пацієнтів без діалізу. Незалежний фактор ризику кровотечі після ЕПСТ у пацієнтів середнього ризику – тривалість процедури. Ризик кровотечі після ЕПСТ не залежить від довжини розсічення сосочка. Ризик кровотечі збільшується в разі застосування антитромботичних препаратів, особливо у хворих із низьким рівнем тромбоцитів ($<100\ 000$ /мкл) та хворих старечого віку (>80 років).

3. Відстрочена кровотеча – найчастіше та небезпечне ускладнення ЕПСТ. Частота відстроченої кровотечі після ЕПСТ становить 2,7 %. Інтраопераційна рання кровотеча, відхилення напрямку розсічення великого дуоденального сосочка, гемодіаліз, заміна гепарину – незалежні чинники ризику відстроченої кровотечі після ЕПСТ.

4. Повторна кровотеча виникає майже в 1/5 частини пацієнтів після первинного успішного ендоскопічного гемостазу для відстроченої кровотечі після ЕПСТ. Тяжкість початкової кровотечі та рівень білірубину в сироватці крові понад 10 мг/дл є провісниками повторної кровотечі.

5. Ендоскопічна папілярна балонна дилатація асоціюється з меншою кількістю післяпроцедурних сильних кровотеч, ніж ЕПСТ у хворих на гемодіалізі, але вона не забезпечує зменшення кількості кровотеч, необхідних для виконання ендоскопічного гемостазу в пацієнтів, які отримують гемодіаліз. Доведено переваги ендоскопічної папілярної балонної дилатації в зниженні ризику кровотечі у хворих на цироз печінки.

6. Ефективність ЕПСТ у комбінації з ендоскопічною папілярною балонною дилатацією в видаленні каменів під час першого ендоскопічного сеансу вища, ніж окремої ендоскопічної папілярної балонної дилатації. Під час ЕСБД та ЕПСТ визначають вищий ризик кровотечі, ніж при ЕПБД.

7. Використання FC-SEMS визнано безпечним та ефективним гемостатичним підходом до рефрактерної кровотечі після ЕПСТ, але воно обмежене у використанні внаслідок високої вартості та необхідності додаткової процедури видалення стента.

8. Ендоскопічне застосування нового самозбірного пептидного гемостатичного гелю вважають стратегією третьої ланки при кровотечі після ЕПСТ.

9. Превентивне застосування інгібіторів протонної помпи не зменшує ризик кровотечі після ЕПСТ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest.

Надійшла до редакції / Received: 12.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 04.10.2022

Відомості про автора:

Сиволап Д. В., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0009-0001-5829-2139](https://orcid.org/0009-0001-5829-2139)

Information about author:








Syvolap D. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis / D. G. Adler et al. *Gastrointestinal endoscopy*. 2019. Vol. 89, Iss. 6. P. 1075-1105.e15. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001>
- Risk factor of bleeding after endoscopic sphincterotomy in average risk patients / S. S. Bae, D. W. Lee, J. Han, H. G. Kim. *Surgical endoscopy*. 2019. Vol. 33, Iss. 10. P. 3334-3340. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-06623-8>
- Sphincterotomy plus balloon dilation versus sphincterotomy alone for choledocholithiasis: a meta-analysis / S. Q. Dong et al. *Endoscopy*. 2019. Vol. 51, Iss. 8. P. 763-771. <https://doi.org/10.1055/a-0848-8271>
- Ferreira L. E., Baron T. H. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *The American journal of gastroenterology*. 2007. Vol. 102, Iss. 12. P. 2850-2858. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01563.x>
- Novel Hemostatic Gel As Rescue Therapy for Postsphincterotomy Bleeding Refractory to Self-Expanding Metallic Stent Placement / M. Gagliardi et al. *ACG case reports journal*. 2022. Vol. 9, Iss. 1. P. e00744. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000744>
- Gkolfakis P., Arvanitakis M. Dilation after small biliary sphincterotomy. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 4, Iss. 6. P. 414-415. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30121-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30121-9)
- Natural history of asymptomatic bile duct stones and association of endoscopic treatment with clinical outcomes / R. Hakuta et al. *Journal of gastroenterology*. 2020. Vol. 55, Iss. 1. P. 78-85. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01612-7>
- Endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic papillary balloon dilation both without sphincterotomy for removal of large bile duct stones: A propensity-matched analysis / R. Hakuta et al. *Digestive endoscopy*. 2019. Vol. 31, Iss. 1. P. 59-68. <https://doi.org/10.1111/den.13220>
- Feasibility of balloon endoscope-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the elderly / R. Hakuta et al. *Endoscopy international open*. 2020. Vol. 8, Iss. 9. P. E1202-E1211. <https://doi.org/10.1055/a-1216-1363>
- Hu J., Mu N., He Y. Comparing the efficacy of endoscopic balloon dilation alone and combined with endoscopic sphincterotomy for common bile duct stone: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*. 2022. Vol. 11, Iss. 1. P. 163-172. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3557>
- Effects of antithrombotic therapy on bleeding after endoscopic sphincterotomy: A systematic review and meta-analysis / G. Huang et al. *Endoscopy international open*. 2022. Vol. 10, Iss. 6. P. E865-E873. <https://doi.org/10.1055/a-1793-9479>
- Endoscopic papillary balloon dilation decreases the risk of bleeding in cirrhotic patients compared with endoscopic biliary sphincterotomy: A national population-based study / T. H. Hung et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98, Iss. 30. P. e16529. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016529>
- Factors associated with delayed hemorrhage after endoscopic sphincterotomy: Japanese large single-center experience / S. Ikarashi et al. *Journal of gastroenterology*. 2017. Vol. 52, Iss. 12. P. 1258-1265. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1347-9>
- Evaluation of the safety and efficacy of minimal endoscopic sphincterotomy followed by papillary balloon dilation for the removal of common bile duct stones / S. Ishii et al. *Saudi journal of gastroenterology*. 2020. Vol. 26, Iss. 6. P. 344-350. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_162_20
- Best Procedure for the Management of Common Bile Duct Stones via the Papilla: Literature Review and Analysis of Procedural Efficacy and Safety / S. Ishii et al. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9, Iss. 12. P. 3808. <https://doi.org/10.3390/jcm9123808>
- Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A «Scoping» Literature Review / K. D. Johnson et al. *Digestive diseases and sciences*. 2020. Vol. 65, Iss. 2. P. 361-375. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05970-3>
- The efficacy of limited endoscopic sphincterotomy plus endoscopic papillary large balloon dilation for removal of large bile duct stones / C. M. Kuo et al. *BMC gastroenterology*. 2019. Vol. 19, Iss. 1. P. 93. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1017-x>
- Predictors of re-bleeding after endoscopic hemostasis for delayed post-endoscopic sphincterotomy bleeding / M. H. Lee et al. *World journal of gastroenterology*. 2016. Vol. 22, Iss. 11. P. 3196-3201. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3196>
- Prevention of post-sphincterotomy bleeding by proton pump inhibitor: A randomized controlled trial / W. K. Leung et al. *Journal of digestive diseases*. 2018. Vol. 19, Iss. 6. P. 369-376. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12604>
- Endocut Versus Conventional Blended Electrosurgical Current for Endoscopic Biliary Sphincterotomy: A Meta-Analysis of Complications / D. F. Li et al. *Digestive diseases and sciences*. 2019. Vol. 64, Iss. 8. P. 2088-2094. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05513-w>
- Clinical endoscopic management and outcome of post-endoscopic sphincterotomy bleeding / W. C. Lin et al. *PloS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 5. P. e0177449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177449>
- Direct oral anticoagulants increase bleeding risk after endoscopic sphincterotomy: a retrospective study / S. Masuda et al. *BMC gastroenterology*. 2021. Vol. 21, Iss. 1. P. 401. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01980-6>
- Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial / W. Meng et al. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 4, Iss. 6. P. 425-434. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30075-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30075-5)
- Long-term Outcomes of Endoscopic Papillary Large-balloon Dilation for Common Bile Duct Stones / T. Murabayashi et al. *Internal medicine*. 2020. Vol. 59, Iss. 7. P. 891-899. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3881-19>
- Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis / C. H. Park et al. *Gastrointestinal endoscopy*. 2018. Vol. 87, Iss. 1. P. 43-57.e10. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.038>
- Clinical outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis in end-stage renal disease patients on hemodialysis / J. S. Park et al. *The Turkish journal of gastroenterology*. 2020. Vol. 31, Iss. 7. P. 538-546. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19521>
- Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline / P. A. Testoni et al. *Endoscopy*. 2016. Vol. 48, Iss. 7. P. 657-683. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108641>
- A cumulative meta-analysis of endoscopic papillary balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of common bile duct stones / A. Tringali et al. *Endoscopy*. 2019. Vol. 51, Iss. 6. P. 548-559. <https://doi.org/10.1055/a-0818-3638>
- Major bleeding risk of endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilatation in hemodialysis patients / M. C. Tsai et al. *Saudi journal of gastroenterology*. 2019. Vol. 25, Iss. 2. P. 106-112. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_246_18
- Comparison of Different Endoscopic Methods Used for Managing Choledocholithiasis in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing

- Hemodialysis / J. H. Wu et al. *Digestive diseases and sciences*. 2022. Vol. 67, Iss. 11. P. 5239-5247. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07360-0>
- [31] Minor endoscopic sphincterotomy followed by large balloon dilation for large choledocholith treatment / X. D. Xu et al. *World journal of gastroenterology*. 2017. Vol. 23, Iss. 31. P. 5739-5745. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i31.5739>
- [32] Risk factors for delayed hemorrhage after endoscopic sphincterotomy / J. Yan et al. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2020. Vol. 19, Iss. 5. P. 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.010>
- ## References
- [1] ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Sultan, S., Fishman, D. S., Qumseya, B. J., Cortesiss, V. K., Schilperoot, H., Kysh, L., Matsuoka, L., Yachinski, P., Agrawal, D., Gurudu, S. R., Jamil, L. H., Jue, T. L., Khashab, M. A., Law, J. K., Lee, J. K., Naveed, M., Sawhney, M. S., ... Wani, S. B. (2019). ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy*, 89(6), 1075-1105.e15. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001>
- [2] Bae, S. S., Lee, D. W., Han, J., & Kim, H. G. (2019). Risk factor of bleeding after endoscopic sphincterotomy in average risk patients. *Surgical endoscopy*, 33(10), 3334-3340. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-06623-8>
- [3] Dong, S. Q., Singh, T. P., Zhao, Q., Li, J. J., & Wang, H. L. (2019). Sphincterotomy plus balloon dilation versus sphincterotomy alone for choledocholithiasis: a meta-analysis. *Endoscopy*, 51(8), 763-771. <https://doi.org/10.1055/a-0848-8271>
- [4] Ferreira, L. E., & Baron, T. H. (2007). Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *The American journal of gastroenterology*, 102(12), 2850-2858. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01563.x>
- [5] Gagliardi, M., Oliviero, G., Fusco, M., Napoli, M., Sica, A., Maurano, A., Sica, M., & Zulli, C. (2022). Novel Hemostatic Gel As Rescue Therapy for Postsphincterotomy Bleeding Refractory to Self-Expanding Metallic Stent Placement. *ACG case reports journal*, 9(1), e00744. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000744>
- [6] Kolfakis, P., & Arvanitakis, M. (2019). Dilation after small biliary sphincterotomy. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 4(6), 414-415. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30121-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30121-9)
- [7] Hakuta, R., Hamada, T., Nakai, Y., Oyama, H., Kanai, S., Suzuki, T., Sato, T., Ishigaki, K., Saito, K., Saito, T., Takahara, N., Mizuno, S., Kogure, H., Watanabe, T., Tsujino, T., Tada, M., Abe, O., Isayama, H., & Koike, K. (2020). Natural history of asymptomatic bile duct stones and association of endoscopic treatment with clinical outcomes. *Journal of gastroenterology*, 55(1), 78-85. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01612-7>
- [8] Hakuta, R., Kawahata, S., Kogure, H., Nakai, Y., Saito, K., Saito, T., Hamada, T., Takahara, N., Uchino, R., Mizuno, S., Tsujino, T., Tada, M., Sakamoto, N., Isayama, H., & Koike, K. (2019). Endoscopic papillary large balloon dilation and endoscopic papillary balloon dilation both without sphincterotomy for removal of large bile duct stones: A propensity-matched analysis. *Digestive endoscopy*, 31(1), 59-68. <https://doi.org/10.1111/den.13220>
- [9] Hakuta, R., Kogure, H., Nakai, Y., Hamada, T., Sato, T., Suzuki, Y., Inokuma, A., Kanai, S., Nakamura, T., Noguchi, K., Ishigaki, K., Saito, K., Saito, T., Takahara, N., Mizuno, S., Yamada, A., Tada, M., & Koike, K. (2020). Feasibility of balloon endoscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the elderly. *Endoscopy international open*, 8(9), E1202-E1211. <https://doi.org/10.1055/a-1216-1363>
- [10] Hu, J., Mu, N., & He, Y. (2022). Comparing the efficacy of endoscopic balloon dilation alone and combined with endoscopic sphincterotomy for common bile duct stone: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 11(1), 163-172. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3557>
- [11] Huang, G., Tian, F. Y., An, W., Ai, L. S., & Yu, Y. B. (2022). Effects of antithrombotic therapy on bleeding after endoscopic sphincterotomy: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy international open*, 10(6), E865-E873. <https://doi.org/10.1055/a-1793-9479>
- [12] Hung, T. H., Tseng, C. W., Chen, Y. C., Tseng, K. C., Hsieh, Y. H., & Tsai, C. C. (2019). Endoscopic papillary balloon dilation decreases the risk of bleeding in cirrhotic patients compared with endoscopic biliary sphincterotomy: A national population-based study. *Medicine*, 98(30), e16529. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016529>
- [13] Ikarashi, S., Katanuma, A., Kin, T., Takahashi, K., Yane, K., Sano, I., Yamazaki, H., & Maguchi, H. (2017). Factors associated with delayed hemorrhage after endoscopic sphincterotomy: Japanese large single-center experience. *Journal of gastroenterology*, 52(12), 1258-1265. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1347-9>
- [14] Ishii, S., Fujisawa, T., Ushio, M., Takahashi, S., Yamagata, W., Takasaki, Y., Suzuki, A., Okawa, Y., Ochiai, K., Tomishima, K., Kanazawa, R., Saito, H., Shiina, S., & Isayama, H. (2020). Evaluation of the safety and efficacy of minimal endoscopic sphincterotomy followed by papillary balloon dilation for the removal of common bile duct stones. *Saudi journal of gastroenterology*, 26(6), 344-350. Advance online publication. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_162_20
- [15] Ishii, S., Isayama, H., Ushio, M., Takahashi, S., Yamagata, W., Takasaki, Y., Suzuki, A., Ochiai, K., Tomishima, K., Kanazawa, R., Saito, H., Fujisawa, T., & Shiina, S. (2020). Best Procedure for the Management of Common Bile Duct Stones via the Papilla: Literature Review and Analysis of Procedural Efficacy and Safety. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3808. <https://doi.org/10.3390/jcm9123808>
- [16] Johnson, K. D., Perisetti, A., Tharian, B., Thandassery, R., Jamidar, P., Goyal, H., & Inamdar, S. (2020). Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A "Scoping" Literature Review. *Digestive diseases and sciences*, 65(2), 361-375. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05970-3>
- [17] Kuo, C. M., Chiu, Y. C., Liang, C. M., Wu, C. K., Lu, L. S., Tai, W. C., Kuo, Y. H., Wu, K. L., Chuah, S. K., & Kuo, C. H. (2019). The efficacy of limited endoscopic sphincterotomy plus endoscopic papillary large balloon dilation for removal of large bile duct stones. *BMC gastroenterology*, 19(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1017-x>
- [18] Lee, M. H., Tsou, Y. K., Lin, C. H., Lee, C. S., Liu, N. J., Sung, K. F., & Cheng, H. T. (2016). Predictors of re-bleeding after endoscopic hemostasis for delayed post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *World journal of gastroenterology*, 22(11), 3196-3201. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3196>
- [19] Leung, W. K., But, D. Y., Wong, S. Y., Tong, T. S., Liu, K. S., Cheung, K. S., Tsang, S. H., Chok, K. S., Poon, R. T., & Hung, I. F. (2018). Prevention of post-sphincterotomy bleeding by proton pump inhibitor: A randomized controlled trial. *Journal of digestive diseases*, 19(6), 369-376. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12604>
- [20] Li, D. F., Yang, M. F., Chang, X., Wang, N. N., Tan, F. F., Xie, H. N., Fang, X., Wang, S. L., Fan, W., Wang, J. Y., Yu, Z. C., Wei, C., Xiong, F., Liu, T. T., Luo, M. H., Wang, L. S., Li, Z. S., Yao, J., & Bai, Y. (2019). Endocut Versus Conventional Blended Electrosurgical Current for Endoscopic Biliary Sphincterotomy: A Meta-Analysis of Complications. *Digestive diseases and sciences*, 64(8), 2088-2094. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05513-w>
- [21] Lin, W. C., Lin, H. H., Hung, C. Y., Shih, S. C., & Chu, C. H. (2017). Clinical endoscopic management and outcome of post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *PloS one*, 12(5), e0177449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177449>
- [22] Masuda, S., Koizumi, K., Nishino, T., Tazawa, T., Kimura, K., Tasaki, J., Ichita, C., Sasaki, A., Kako, M., Uojima, H., & Sugitani, A. (2021). Direct oral anticoagulants increase bleeding risk after endoscopic sphincterotomy: a retrospective study. *BMC gastroenterology*, 21(1), 401. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01980-6>
- [23] Meng, W., Leung, J. W., Zhang, K., Zhou, W., Wang, Z., Zhang, L., Sun, H., Xue, P., Liu, W., Wang, Q., Zhang, J., Wang, X., Wang, M., Shao, Y., Cai, K., Hou, S., Li, Q., Zhang, L., Zhu, K., Yue, P., ... Li, X. (2019). Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 4(6), 425-434. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30075-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30075-5)
- [24] Murabayashi, T., Kanno, Y., Koshita, S., Ogawa, T., Kusunose, H., Sakai, T., Masu, K., Yonamine, K., Miyamoto, K., Kozakai, F., Endo, K., Noda, Y., & Ito, K. (2020). Long-term Outcomes of Endoscopic Papillary Large-balloon Dilation for Common Bile Duct Stones. *Internal medicine*, 59(7), 891-899. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3881-19>
- [25] Park, C. H., Jung, J. H., Nam, E., Kim, E. H., Kim, M. G., Kim, J. H., & Park, S. W. (2018). Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 87(1), 43-57.e10. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.038>
- [26] Park, J. S., Jeong, S., Cho, J. H., Kwon, C. I., Jang, S. I., Lee, T. H., Han, J. H., Hwang, J. C., & Lee, D. H. (2020). Clinical outcome of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *The Turkish journal of gastroenterology*, 31(7), 538-546. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19521>
- [27] Testoni, P. A., Mariani, A., Aabakken, L., Arvanitakis, M., Bories, E., Costamagna, G., Devière, J., Dinis-Ribeiro, M., Dumonceau, J. M., Giovannini, M., Gyokeres, T., Hafner, M., Halltunen, J., Hassan, C., Lopes, L., Papanikolaou, I. S., Tham, T. C., Tringali, A., van Hooft, J., & Williams, E. J. (2016). Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*, 48(7), 657-683. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108641>
- [28] Tringali, A., Rota, M., Rossi, M., Hassan, C., Adler, D. G., & Mutignani, M. (2019). A cumulative meta-analysis of endoscopic papillary balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of common bile duct stones. *Endoscopy*, 51(6), 548-559. <https://doi.org/10.1055/a-0818-3638>
- [29] Tsai, M. C., Wang, C. C., Wang, Y. T., Yang, T. W., Chen, H. Y., Tseng, M. H., & Lin, C. C. (2019). Major bleeding risk of endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilatation in hemodialysis patients. *Saudi journal of gastroenterology*, 25(2), 106-112. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_246_18
- [30] Wu, J. H., Kang, J. W., Wang, Y. S., Lin, H. J., & Chen, C. Y. (2022). Comparison of Different Endoscopic Methods Used for Managing Choledocholithiasis in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis. *Digestive diseases and sciences*, 10.1007/s10620-021-07360-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07360-0>
- [31] Xu, X. D., Chen, B., Dai, J. J., Qian, J. Q., & Xu, C. F. (2017). Minor endoscopic sphincterotomy followed by large balloon dilation for large choledocholith treatment. *World journal of gastroenterology*, 23(31), 5739-5745. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i31.5739>
- [32] Yan, J., Zhou, C. X., Wang, C., Li, Y. Y., Yang, L. Y., Chen, Y. X., Hu, J. J., & Li, G. H. (2020). Risk factors for delayed hemorrhage after endoscopic sphincterotomy. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 19(5), 467-472. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.010>

The use of endoscopic combined intrarenal surgery in the treatment of nephrolithiasis

Ya. M. Postol  *1,A-F, A. I. Sahalevych  1,A,C,D,E,F, R. V. Serhiichuk  1,C,D,E,F,
A. V. Korytskyi  2,C,E,F, V. V. Ozhohin  1,C,E,F, Ya. O. Dubovyi  1,B,E,F, A. Yu. Khrapchuk  1,C,E,F

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, ²Kyiv Regional Clinical Hospital, 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:

nephrolithiasis, kidney stones, endoscopic combined intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy, retrograde intrarenal surgery, robotic surgery, endoscopy.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 734-741

*E-mail:

urolog.postol@gmail.com

Urolithiasis is one of the most common urological conditions (30–45 %), peaking in the 4th–6th decades of life. About 50 % of patients have one recurrent episode of nephrolithiasis during their lifetime, and among the operated patients, more than 10–15 % of individuals report recurrences with the need for repeated surgical treatment.

Increasing the incidence of nephrolithiasis in the world requires the development of new and improvement of existing methods of surgical treatment, which would be characterized by a high level of efficiency and low invasiveness with minimal complications and postoperative rehabilitation. The use of a combination of percutaneous nephrolithotripsy and flexible ureteronephrolithotripsy, especially in complex cases of urolithiasis, can increase the safety and improve the treatment of nephrolithiasis by combining the positive qualities of both methods.

Aim. To summarize the data of the world scientific literature on the treatment of nephrolithiasis by studying a combination of percutaneous nephrolithotripsy and retrograde or antegrade flexible intrarenal surgery based on the evaluation of their effectiveness and safety.

Materials and methods. The literature review was conducted using the databases PubMed, Google Scholar, Web of Science and Scopus for the period 2015–2022. The following keywords were used for the search: surgical treatment of nephrolithiasis, endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS), percutaneous nephrolithotomy, retrograde intrarenal surgery, simultaneous use of flexible ureterorenoscopy and percutaneous nephrolithotomy, simultaneous use of flexible ureterorenoscopy and percutaneous nephrolithotripsy.

Conclusions. The use of ECIRS increases the effectiveness of one-stage treatment of nephrolithiasis with minimal complications and reduces the number of re-operations required. Treatment of complex forms of nephrolithiasis may be a priority for ECIRS. The main disadvantages of ECIRS are the need for simultaneous operation of two operating surgeons and the availability of two sets of endoscopic equipment, which make this procedure expensive.

Ключові слова:

нефролітаз, ниркові камені, ендоскопічна комбінована інтрауретеральна хірургія, перкутанна нефролітотрипсія, ретроградна інтрауретеральна хірургія, роботизована хірургія, ендоскопія.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 734-741

Використання ендоскопічної комбінованої інтрауретеральної хірургії в лікуванні нефролітазу

Я. М. Постол, А. І. Сагалевич, А. В. Корицький, Р. В. Сергійчук, В. В. Ожогін, Я. О. Дубовий, А. Ю. Храпчук

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – один із найпоширеніших урологічних патологічних станів (30–45 %), пік якого припадає на четверте – шосте десятиліття життя. Майже 50 % пацієнтів надалі мають один повторний епізод нефролітазу, а серед прооперованих хворих понад 10–15 % визначають часті рецидиви з необхідністю повторних оперативних лікувань.

Збільшення рівня захворюваності на нефролітаз у світі зумовлює необхідність розроблення нових і вдосконалення наявних методів хірургічного лікування, що будуть характеризуватися високим рівнем ефективності, малоінвазивністю при мінімальних ускладненнях і терміні післяопераційної реабілітації. Використання комбінації перкутанної нефролітотрипсії та гнучкої уретеронефролітотрипсії, особливо при складних випадках сечокам'яної хвороби, може підвищити безпечність і покращити результати лікування нефролітазу шляхом поєднання позитивних якостей обох методик.

Мета роботи – узагальнити відомості світової наукової літератури, що присвячена лікуванню нефролітазу, шляхом вивчення комбінації перкутанної нефролітотрипсії та ретроградної або антеградної гнучкої інтрауретеральної хірургії на основі оцінювання їхньої ефективності та безпечності.

Матеріали та методи. Огляд літератури здійснили, використавши бази даних PubMed, Google Scholar, Web of Science та Scopus за період 2015–2022 рр. Для пошуку застосовували ключові слова: surgical treatment of nephrolithiasis (хірургічне лікування нефролітазу), endoscopic combined intrarenal surgery (ендоскопічна комбінована інтрауретеральна хірургія, ЕКІРХ), percutaneous nephrolithotomy (перкутанна нефролітотрипсія), flexible uretero-rensoscopy (гнучка уретерореноскопія), retrograde intrarenal surgery (ретроградна інтрауретеральна хірургія), simultaneous use of flexible ureterorenoscopy and percutaneous nephrolithotomy (симультанне використання гнучкої уретерореноскопії та перкутанної нефролітотрипсії).

Висновки. Використання ЕКІРХ підвищує ефективність одноетапного лікування нефролітазу при мінімальному рівні ускладнень, зменшує кількість необхідних повторних операцій. Пріоритетним напрямом використання ЕКІРХ може бути лікування складних форм нефролітазу. Основні недоліки ЕКІРХ полягають у необхідності одночасної роботи двох оперуючих хірургів і необхідності двох комплектів ендоскопічного обладнання, що роблять цю процедуру доволі дорогою.

Urolithiasis is one of the most common urological conditions (30–45 %), peaking in the 4th–6th decades of life. The high level of recurrence is burdened with significant socio-economic consequences [1]. About 50 % of patients have one recurrent episode of nephrolithiasis, and more than 10–15 % of patients report frequent recurrences with the need for second-look surgical treatment [2]. Their probability is 11 %, 20 %, 31 % and 39 % after 2, 5, 10 and 15 years, respectively [3]. The incidence of nephrolithiasis is prevalent throughout the world and varies from 1–5 % in Asia, 7–13 % in North America, 20.1 % in Saudi Arabia [4]. In most countries over the century, there has been a steady increase in the incidence of nephrolithiasis in both adults [5] and children [6], with a reduction in the gender gap [3]. In a study of the general age population of the United States from 1970 to 2000, the ratio of sick men to sick women changed from 3:1 to 1.3:1.0, respectively [7]. According to a study conducted in 2010, in the age group from 10 to 29 years, 62–63 % of the nephrolithiasis incidence occurred in women [8], and in the sample of up to 50 years there was an equality of 6.3 % in men against 6.4 % in women [9].

An increase in the number of patients with nephrolithiasis is observed, even in regions with historically constant low incidence. This phenomenon is called a “stone wave”. According to some authors, the main predictors of increasing the number of patients are improved diagnostic capabilities, steady Earth’s population growth, the trend of global warming, changes in diet and the associated increase in obesity [10] and diabetes [11].

The increasing incidence of nephrolithiasis in the world determines the need to develop new safe and effective methods of treatment for urolithiasis. Currently, there are three main types of surgical treatment of renal stones: percutaneous nephrolithotomy (PNL), retrograde intrarenal surgery (RIRS) and extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). Each of these methods has its own indications for performance, which are obtained by conducting a large number of studies that have been summarized in the European and American urological guidelines [12–14]. Unfortunately, most of them are aimed at competitive comparisons of the efficacy of surgical treatment and they do not highlight the benefits of their combination [15].

Since its introduction in 1976, PNL has been indicated to treat large, including staghorn renal stones with the absence of residual stones (SFR) in 71.0–98.5 % [16]. However, in cases with a large stone mass in the kidney, a high rate of complications occurs after PNL. This fact has led to the search for new options for endoscopic treatment of nephrolithiasis and study on the effect of combining existing methods.

Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) is a symbiosis of percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery, presented as a new method of endoscopic treatment of nephrolithiasis and upper urinary tract (UUT) calculi, aimed at eliminating the disadvantages in their use as a monotherapy [17].

To date, available studies comparing ECIRS and PNL have shown conflicting results. There is still no consensus on the advantage of ECIRS in terms of surgery duration, length of hospital stay, and even the rate of complete removal of a calculus or the complication rate.

Aim

To summarize the data of the world scientific literature on the treatment of nephrolithiasis by studying a combination of percutaneous nephrolithotomy and retrograde or antegrade flexible intrarenal surgery based on the evaluation of their efficacy and safety.

Materials and methods

The literature review was conducted using the databases PubMed, Google Scholar, Web of Science and Scopus for the period 2015–2022. The following keywords were used for the search: surgical treatment of nephrolithiasis, endoscopic combined intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy, flexible uretero-renal surgery, retrograde intrarenal surgery, simultaneous use of flexible ureterorenoscopy and percutaneous nephrolithotomy.

Results

The idea of combined (percutaneous and retrograde) endoscopic treatment of UUT calculi originated in the 80s of the twentieth century, but the level of technical support at that time made it impossible to develop this area [18]. Only in 2004 Undre et al. described the method of “pass the ball” in the treatment of staghorn calculus of the upper pole of the kidney with simultaneous use of PNL and RIRS methods [19].

Simultaneous performance of retrograde and antegrade (percutaneous) access to the renal collecting system was described in detail by G. Ibarluzea et al. in 2007 [20]. Although their first experience in a combination of these methods dates back to 1992 [21].

In 2008, C. Scoffone et al. introduced the term “endoscopic combined intrarenal surgery” and published the results of 127 endoscopic surgeries with a combination of RIRS and PNL for management of UUT calculi. Their data showed the safety and efficacy of the method with a combination of positive qualities from both types of surgeries [22]. Later, in 2018, C. Scoffone et al. presented the results obtained after 310 ECIRS, where the stone free rate (SFR) was close to 90 % with a duration of surgeries of 88 ± 35 minutes [23]. The authors noted complications (according to the Clavien-Dindo classification) in only 7.4 % of cases and only in 1.6 % they were higher than the second grade. Ureteral injury was not observed in any surgery. Taking into consideration that the resulting rate of ECIRS complications was lower than when performing PNL in mono-mode, they made an assumption on increasing the safety and efficacy in the treatment of multiple and “complex” stones of UUT by combining endoscopic percutaneous and retrograde accesses.

Since then, scientists around the world have increasingly begun to implement a combination of PNL with flexible nephroscopy, both antegradely and retrogradely. Thus, A. Gücük et al., in 2013, recommended to introduce routine antegrade examination of the kidney and upper 1/3 of the ureter after PNL using a flexible pyeloscope, especially in X-ray low-contrast calculi [24]. However, data from a study by M. I. Gökce et al., in 2019, represented better SFR in retrograde pyelogram of the kidney using a flexible

ureterorenoscope compared to its antegrade manner. Thus, analyzing treatment of 137 patients who underwent ECIRS with antegrade and retrograde flexible nephroscopy, the authors noted that through percutaneous access, flexible instruments managed to get only 73.7 % of the calyx and 94.9 % through retrograde access. Residual calculi after flexible percutaneous examination were observed in 25.5 % of cases, where in 13.1 %, they were successfully eliminated using subsequent retrograde flexible nephroscopy. In 10 out of 17 cases, calculi, not confirmed intraoperatively radiologically, were observed [25].

Considering the high cost and difficulty of calculating the number of possible surgeries performed with a reusable flexible ureterorenoscope, its use was severely limited. It is important that the cost-effectiveness of disposable flexible ureterorenoscopes depends only on the cost of instruments, while the cost-effectiveness of their reusable alternatives, in addition to price, is affected by the number of procedures using the instrument, its maintenance, repair, experience and accuracy of work with the instrument by a surgeon. Thus, C. J. Martin et al. having conducted a study on the economic costs of using a reusable flexible ureterorenoscope compared to a disposable one, based on 99 urological procedures, concluded that the use of disposable instruments could be cost-effective in centers where they are not used frequently [26].

However, the predominance of ergonomics, maneuverability and more comfortable conditions for the surgeon when working with disposable ureterorenoscopes, have led to their active implementation, which opened wide opportunities for their use in intrarenal surgery both in mono-mode and in combination with other treatment methods of urolithiasis.

To date, ECIRS is a method of surgical treatment that allows the simultaneous removal of calculi throughout the urinary system through a single percutaneous access [27] and reliably predicts high rate of SFR.

According to a retrospective study of R. Manikandan et al. in 2016, where ECIRS was performed in 43 patients with combined localization of kidney and ureter stones, with an average stone size of 28.0 ± 11.4 mm and 9.79 ± 2.11 mm, respectively, after the first ECIRS, SFR was 100 % for ureteral stones in all cases. However, complete removal of renal stone was achieved in 81.4 % after the first surgery, and it was increased to 97.7 % after the second-look one. Complications (according to the Clavien-Dindo classification) occurred in 32.5 % of cases, of which 86 % – Grade I and Grade II, 14 % – Grade III, complications of Grade IV and V were not observed. All surgeries were completed through one percutaneous access, the average duration of surgery was 132.09 ± 35.3 minutes. The average length of hospital stay was 6 days (from 2 to 31). Thus, the set of results obtained by the authors confirmed the effectiveness and safety of ECIRS in patients with simultaneous localization of kidney and ureter stones [28].

The next topical aspect of the ECIRS implementation was the use of this technique in staghorn nephrolithiasis. Staghorn nephrolithiasis is known as a severe form of urolithiasis, the surgical treatment of which is characterized by a high rate of complications and the need for second-look interventions in order to completely remove stones from the kidney. Despite the high rate of complications when

performing PNL, which varies from 29 % to 83 % [29], depending on the diameter of the nephroscope tube, the number of percutaneous accesses and handling skills [30], PNL remains the “gold standard” of surgical treatment of staghorn renal stones today [13,14].

It should be noted that the most dangerous complication of percutaneous access to the kidney is bleeding, the risk of which increases with increasing numbers of accesses in cases of staghorn renal stones, and it is observed with standard PNL in 6.1–7.0 % of patients in the prone position and in 4.3 % in the supine position. With the above-mentioned pathology ECIRS seems safer, because according to some authors, bleeding in these surgeries is observed twice less often (0.5–3.0 %) and this is obvious and quite understandable, because in most cases it is performed through one percutaneous access [31–33].

For example, in order to evaluate alternative surgical treatment for staghorn and multiple nephrolithiasis, three unrelated studies were conducted in China comparing ECIRS and PNL in mono-mode. At Zhejiang University, Guangzhou, in 2012–2014, 67 patients (Group A) underwent surgeries [34], 135 patients (Group B) had surgeries at Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, from 2015 to 2019 [35], at the Department of Urology of Beijing Friendship Hospital in 2018–2019, 140 patients had treatment (Group C) [36]. With the identity of the input characteristics in the comparison groups of ECIRS and PNL, excellent ratios were obtained as an indicator of one-stage SFR (Group A – 87.8 % vs. 58.8 %, Group B – 81.1 % vs. 80.3 %, Group C – 88.0 % vs. 66.6 %, respectively) and the duration of the surgery (Group A – 105.3 minutes vs. 83.5 minutes, Group B – 105 minutes vs. 130 minutes, Group C – 79.7 minutes vs. 86.3 minutes, respectively). The rate of complications in all three studies was consistently lower in the ECIRS group, Group A – 48.4 % of cases vs. 61.7 %, Group B – 1.64 % vs. 18.92 %, Group C – 7.5 % vs. 16.0 %, respectively. Despite the differences in the results obtained, the authors concluded that the ECIRS in most cases was equivalent or more effective than the use of PNL in mono-mode.

It is important to note that staghorn nephrolithiasis with urinary tract anomalies increases the complexity of the surgery for a urologic surgeon and the use of ECIRS, in such cases, can not only reduce the number of complications by simplifying access to UUT, but also improve performance by increasing one-stage SFR [37].

In most cases, percutaneous puncture of the lower and middle calyces of the kidney in staghorn and multiple nephrolithiasis is not followed by significant difficulties. At the same time, access to the upper groups of the renal calyces is associated with a higher rate of complications due to their anatomical position. Thus, about 80 % of the upper pole calyces of the right and 85 % of the left kidney are above the 12th rib and the puncture of these calyces is associated with a high risk of injury to the pleura and lungs. According to the literature data, when performing access above the 12th rib, the frequency of thoracic complications ranges from 2.8 % to 12.0 %, and the formation of the tract above the 11th rib 16 times increases the level of complications [38].

According to the data presented by A. Tefekli et al., obtained in the analysis of 4494 patients operated by PNL method, percutaneous access to renal calyx-pelvic system through the upper pole was followed by a higher rate

of complications compared to access through the lower pole. The overall rate of perioperative complications was 23.5 % versus 16.1 %. Pulmonary complications occurred in 5.8 % vs. 1.5 %, blood transfusion rate was in 7.3 % vs. 4.0 %, respectively [39]. From their side, K. Blum et al. in the analysis of PNL treatment of 76 patients with staghorn nephrolithiasis, emphasized a more significant difference in the rate of complications between access through the upper and lower groups of renal calyces: 23.5 % vs. 3.4 %, respectively [40].

Based on the above, the use of ECIRS is especially important when calculi are located in the upper groups of calyces, mainly in the complex anatomy of the renal collecting system (Samaio A2, B1) or in the calyceal diverticulum, where a surgeon must perform percutaneous access "to the stone" in the 11th and sometimes in the 10th intercostal space. In such cases, ECIRS is more of a priority, as percutaneous access to the kidney can be performed through a more conveniently located and safe calyx with subsequent movement of the flexible nephroscope to the calculus or its fragments from the calyces which are hard-to-reach through the percutaneous access to the place of direct access [38,41].

The first systematic review and meta-analysis of the treatment of nephrolithiasis complex forms by means of ECIRS and PNL was performed by Y. H. Liu et al. in 2022. It included 7 studies (1 randomized controlled study and 6 retrospective cohort studies) with a total of 919 patients. According to the obtained data, in the ECIRS groups compared to PNL in mono-mode, there was a better result of primary and final SFR, fewer complications and the need for blood transfusion. In the analysis of these methods in the «mini-version», there was an additional reduction in the length of hospital stay in the group of mini-ECIRS in comparison with the mini-PNL in mono-mode [42].

Complex forms of urolithiasis also include bilateral nephrolithiasis, which requires a careful choice of both the method of surgical treatment and the stages of its implementation. For decades, simultaneous surgical treatment of bilateral renal stones has been considered a risk factor for acute renal failure and a higher incidence of complications. Notwithstanding these popular statements, some studies have shown that bilateral endoscopic interventions on the kidneys were safe not only with staged treatment from different angles [43,44] but also with a simultaneous approach [45,46]. In a series of works by R. Giusti et al. on simultaneous bilateral flexible ureteronephrolithotripsy, they have described that this method was effective and safe, provided proper selection and preoperative preparation of patients. They described prospective data from 27 patients with bilateral renal stones and reported SFR of 74 % on both sides without serious complications. Importantly, no significant changes in the parameters of the decrease in renal glomerular filtration rate (GFR) were observed.

In one of the last works of S. Proietti et al. [47] from 2022 focused on simultaneous bilateral ECIRS, a prospective analysis of 101 patients with bilateral nephrolithiasis was conducted. The results of the study showed high efficiency of simultaneous bilateral application of the ECIRS method: SFR = 81.1 %, with the frequency of complications (according to the Clavien-Dindo classification): 7.9 %, 9.9 % and 1.0 % – Grade I, Grade II and Grade III, respectively.

No significant postoperative kidney failure was observed ($P > 0.05$). Analyzing the data, the authors concluded that the simultaneous bilateral ECIRS has advantages over staged procedures, including single anesthesia exposure, less surgical stress in patients, a reduction of total surgery duration, length of hospital stay and radiation dose, a decrease in total cost of surgery, shorter rehabilitation and incapacity period of a patient.

Although, the initially simultaneous bilateral ECIRS is not a financially viable surgery for a hospital, the final economic balance shows that this procedure, which requires significant costs involving several surgical teams and expensive equipment, is quite cost-effective due to optimization of operating room use, joint use of disposable consumables and instruments (flexible ureterorenoscopes, guide wires, baskets, etc.), reduction of postoperative medication administration, X-ray imaging and laboratory tests. At the same time, the most important aspect of simultaneous bilateral ECIRS operations is invaluable satisfaction of patients after realizing that they were relieved from calculi on both sides in just one surgery.

The current trend of miniaturization of medical instruments, in order to reduce complications, requires control over the method effectiveness. Depending on a diameter of the nephrostomy tube, ECIRS is divided into standard ECIRS from 24 Fr and mini-ECIRS from 14 Fr to 22 Fr. According to a retrospective study by K. Usui et al. from 2020 which included 144 patients (77 standard ECIRS and 77 mini-ECIRS), SFR was maintained without increasing perioperative complications with a concomitant reduction of postoperative pain and a decrease in hemoglobin in the mini-ECIRS group. According to the study results, the authors concluded that the use of mini-ECIRS was more of a priority than standard ECIRS [34].

These data were confirmed in a previous retrospective study by S. Hamamoto et al. from 2014, where the authors analyzed the results of endoscopic treatment of 161 patients with a complex form of nephrolithiasis. Patients were divided into groups: mini-ECIR – 60 patients, mini-PNL – 19 patients and standard PNL – 82 patients. The average calculus size was 39.2 mm, 38.4 mm, and 34.6 mm, respectively. Comparing the duration of surgery (120.5 min, 181.9 min, 134.1 min, respectively), a decrease in hemoglobin (1.06 ± 0.15 g/dL, 1.10 ± 0.13 g/dL, 1.64 ± 0.19 g/dL, respectively), complication rate (10.0 %, 15.8 %, 30.5 %, respectively) and primary SFR (81.7 %, 38.9 %, 45.1 %, respectively), the authors noted a lower rate of complications in the group using mini-instruments, and a significant advantage in all indicators after the simultaneous combination of retrograde and percutaneous accesses to UUT with mini-instruments [48].

From their side, S. Biligere et al. reported the successful experience of a combination of micro-PNL (nephroscope tube size 7–11 Fr) and RIRS. In this combination, percutaneous and retrograde endoscopic accesses to the renal collecting system were also performed, but the evacuation of calculus fragments, in contrast to the mini-PNL, was performed through a retrograde ureteral introducer [49].

Speaking about ECIRS, it is necessary to note the peculiarities of a patient's position on the operating table, which is extremely important in the implementation of endoscopic access to UUT. In most cases, ECIRS is performed in a

modified supine patient position (Galdakao-Valdivia), but according to the data provided by S. Hamamoto et al., placing a patient in the prone position with legs spread apart may be an alternative for maintaining a high advantage of SFR (82.0 %) and the competitive rate of complications (Grade I according to the Clavien-Dindo classification – 8.3 %, Grade II – 1.7 % and Grade III–V – 0.0 %). The study included 60 patients with complex forms of nephrolithiasis. The average stone size was 39.2 ± 2.6 mm, and the average surgery duration was 120.5 ± 6.7 minutes. Unfortunately, the prone patient position lacked a number of benefits, but at the same time, it simplified percutaneous access to the renal collecting system, which was a priority for novice endourologists [50].

Creating a percutaneous tract to the renal cavity system, which is generally considered to be the “key to success” in PNL, remains a difficult task, primarily due to the peculiarities of its formation. Performing the technique of percutaneous puncture of the calyx-pelvic system under radiology or ultrasound guidance requires highly professional training of a surgeon. Therefore, nowadays, ancillary mechanisms and virtual simulators are being actively developed to study and improve operational skills in the formation of percutaneous access to the kidney when performing ECIRS.

Recently, a number of works have appeared that offer to perform percutaneous access to the kidney under the visual guidance of a flexible ureterorenoscope, inserted into the target calyx. Thus, K. Taguchi et al. [51] compared the results of percutaneous access to the kidney during ECIRS between two groups of patients: Group 1 ($n = 126$) – percutaneous access under ultrasound guidance with ureterorenoscopic imaging from the middle of the renal cavity system and Group 2 ($n = 187$) – traditional percutaneous access only under ultrasound guidance. In their work, the authors showed that puncture of the calyx-pelvic system (CPS) under combined ultrasound and ureterorenoscopic guidance was associated with a lower risk of additional surgery (OR = 0.31; $P = 0.011$), reducing the number of postoperative infectious complications (OR = 0.34; $P = 0.003$), the total duration of the procedure (less by 11 minutes; $P = 0.011$), radiology (less by 3 minutes; $P = 0.034$) and the duration of postoperative ureteral stenting (less by 8 days; $P = 0.011$).

A group of authors led by N. Kang [52] has come to the same conclusions, where in 28 cases endoscopically controlled accesses to CPS of the kidney were performed under combined ultrasound and ureterorenoscopic guidance, while in 25 other cases, percutaneous renal access was performed using standard percutaneous technique under ultrasound guidance. The authors have noted that the implementation of endoscopically controlled accesses is a unique technique for the formation of percutaneous tract to CPS of the kidney in ECIRS, which minimizes the time to create access compared to its traditional performance (4.0 ± 0.7 min vs. 6.8 ± 2.6 min, $P < 0.01$) and significantly reduces second-look procedures (0 vs. 4 cases, $P < 0.05$, respectively).

Other experimental studies on the formation of percutaneous access in ECIRS are currently underway. An example is a study conducted by a group of authors led by E. Lima [53], where 10 patients underwent a puncture of the CPS under GPS guidance. After visual determination of the optimal

renal calyx, an electromagnetic sensor was inserted through the working channel of the flexible ureterorenoscope, followed by percutaneous puncture of the selected calyx with a needle equipped by a GPS navigator at the tip, guided by a three-dimensional real-time image on the monitor. All 10 punctures of the collecting system were successfully performed on the first attempt without radiological guidance. The average time of a successful puncture, starting from the moment of needle insertion, was 20 seconds (from 15 to 35 seconds). No complications were observed. The authors have noted that the new technology allowed safe, accurate, fast and efficient puncture of the renal collecting system. These findings are reflected in the work from 2020 by medical physicists, who also studied this technique [54], mathematically confirmed the accuracy of the puncture of CPS with the help of electromagnetic control system and GPS navigation.

The introduction of ECIRS surgery has led to a change in the stereotypes of modern endourology. If traditionally percutaneous access to CPS of the kidney is performed with a puncture needle in the direction from the skin to the selected renal calyx (from the outside to the inside), then in ECIRS, this basic principle may be vice versa. In particular, a number of authors (C. A. Uribe et al. and K. S. Kaler et al.) propose to form percutaneous access by retrograde conduction of laser fiber through the channel of the inserted flexible ureterorenoscope, from the middle of the target renal calyx outwards (percutaneously), thus creating a nephrostomy tract. The externally conducted laser fiber is used as a guide wire for further standard formation of antegrade percutaneous access. The authors note in their studies that this access has two potential advantages, such as the accuracy of creating antegrade access and reducing the duration of radiology [55,56].

To date, the participation of robotic technologies in surgical treatment is increasingly becoming commonplace for modern surgery. Taking into consideration the growing popularity of ECIRS, the development of innovative equipment for this technique is particularly relevant.

In order to reduce percutaneous access complications, Nagoya University, Japan, has proposed to use the robotic X-ray access version RAF (robot-assisted fluoroscopy) ECIRS in combination with ANT-X (automated needle target with X-ray). According to a study conducted from January to June 2020, 19 patients underwent mini-ECIRS for calculi larger than 15.0 mm by a urologic surgeon who performed percutaneous access to the renal collecting system under fluoroscopic guidance for the first time, an average number of punctures with a guide needle accessing the lower calyx was equal to one. And the largest number of required repeated punctures, equal to four, was performed by puncturing the upper calyx. The obtained data confirm the efficacy of this technique and the possibility of its implementation by novice urologists [57].

In most cases, the development of technology is aimed at improving the results of the surgery, but some implementations are aimed at the comfort of the operating surgeon, including. This combination of qualities is predicted from the use of robotic system Avicenna Roboflex in retrograde access for ECIRS, which is confirmed by the results of a study conducted by Z. Tokatli et al. high rates of single-stage SFR (95.5 %) with a low rate and severity of complications

Table 1. Advantages and disadvantages of ECIRS

Advantages of ECIRS	<ul style="list-style-type: none"> – removal of an UUT calculus of any localization through one percutaneous tract; – performing endoscopic-guided access [60], which reduces radiation dose on the patient [27], the duration of the percutaneous tract formation and the level of related complications [52]; – forming a space for performing a transcutaneous tract, with tight calculus positioning in the calyx in the potential access [35]; – reduction of renal motility during tract formation, by antegrade insertion of a guide wire (the first surgeon – a puncture needle – a collecting system – a ureteral sheath – the second surgeon) [21]; – the ability to work simultaneously in the UUT with two tools [60]; – moving the calculus with the help of flexible instruments in the access area of the rigid nephroscope by "passing the ball" [19]; – improving the local image quality of hematuria, due to the bilateral supply of lavage fluid [60];
Disadvantages of ECIRS	<ul style="list-style-type: none"> – the need for two experienced operating doctors [29]; – availability of two endoscopic sets [29];
Advantages of ECIRS in the supine position	<ul style="list-style-type: none"> – lower rate of infectious complications due to reduction of intrarenal pressure [21,22]; – reduction of the surgery duration by eliminating the need to change the position of patients [29]; – increasing the evacuation rate of calculus fragments due to the horizontal or acute angle of the nephroscope [32]; – reduction of cardiovascular and respiratory load on patients [27];
Disadvantages of ECIRS in the supine position	<ul style="list-style-type: none"> – deterioration of endoscopic visibility caused by the decrease in the renal cavity system due to better outflow of lavage fluid [19]; – smaller safe area for percutaneous puncture of the renal collecting system [61]; – longer access tract, which reduces the mobility of tools [17]; – greater renal motility [21]; – more difficult to perform a puncture of the upper group of calyces [21].

(only Grade I according to the Clavien-Dindo – 7.1 %), low average duration of surgery (103.7 ± 20.6 min) and radio-scopic (71.0 ± 13.7 sec), increase interest in further research and implementation of robotic systems [58]. However, the high cost of existing robotic systems is a major obstacle to implementing their use.

However, despite the constant development of technical support to assist in the performance of surgery, training and practice of surgical techniques remain the basis for a good result until the wide spread of robotic technologies. For this purpose, in 2019, R. Veys et al. proposed the use of Thiel embalmed human cadavers (TEC) as a model for training the implementation of ECIRS. Despite slight differences in skin stiffness and poorer dilatation of the collecting system during ureteropyeloscopy, the TEC model received good and excellent scores from testers, especially for ultrasound-guided renal collecting system punctures, both in the prone and supine position of patients [59].

It is important to note that ECIRS has not yet become widespread in clinical practice due to a number of problems. Firstly, the need for two endoscopic systems and teamwork between two surgeons, which can be a challenge in a resource-constrained environment. Secondly, the problem of high cost of ECIRS, mentioned in the study of H. D. Jung et al., where the authors pointed out the difficulties in calculating the cost of these procedures, which can be problematic for the hospital [17]. Thirdly, when combining the two procedures, the surgery duration of ECIRS is sometimes considered longer, but a number of studies have not found a significant difference in the surgery duration between ECIRS and PNL [35,42].

The above-mentioned concerns need to be analyzed carefully, as reducing the incidence of potential complications reduces the cost of measures (blood transfusions, long-term use of antibacterial medicines, etc.), necessary to eliminate them. And higher SFR eliminates the need for ancillary procedures and surgeries, which also significantly reduces the total cost per patient.

Summarizing the analyzed data, we can emphasize the following advantages and disadvantages of ECIRS, which are related to both the method itself and the position of the patient during its implementation (*Table 1*).

Thus, the current trend towards a steady increase in the incidence of nephrolithiasis increases the relevance of

the innovative technical equipment introduction and new types of surgeries. Our review of current data shows that ECIRS is more effective and safer than PNL in mono-mode.

That is why the combination of PNL and RIRS, otherwise known as ECIRS, is presented as a new effective method of surgical treatment of nephrolithiasis and proximal ureterolithiasis, aimed at eliminating disadvantages of these techniques in mono-mode. Despite the spread of interest in this method, the world scientific literature provides a small amount of data on the evaluation of the results related to the combination of these methods. At the same time, ECIRS, as a new treatment, looks promising for the treatment of nephrolithiasis and UUT calculi, but more detailed randomized studies with more patients are needed to obtain recommendations for high reliability and specificity of indications for this surgery.

Conclusions

1. The use of ECIRS increases SFR with minimal complications rate and reduces the number of required second-look surgeries.
2. Performing ECIRS in the supine position involves a number of anesthetic complications.
3. ECIRS is a method of treatment that can become a priority in the treatment of complex forms of nephrolithiasis.
4. The main disadvantages of ECIRS are the need for simultaneous work of two operating surgeons and the availability of two sets of endoscopic equipment, which make this procedure expensive.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.06.2022
Після доопрацювання / Revised: 05.09.2022
Прийнято до друку / Accepted: 16.09.2022

Information about authors:

Postol Ya. M., MD, PhD student of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
ORCID ID: [0000-0003-2361-5211](https://orcid.org/0000-0003-2361-5211)

Sahalevych A. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0001-5273-6907](https://orcid.org/0000-0001-5273-6907)

Serhiichuk R. V., MD, PhD student of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-4414-5565](https://orcid.org/0000-0002-4414-5565)

Korytskyi A. V., MD, Head of the Department of Urology, Kyiv Regional Clinical Hospital, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9607-591X](https://orcid.org/0000-0001-9607-591X)

Ozhohin V. V., MD, PhD student of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-2589-9409](https://orcid.org/0000-0002-2589-9409)

Dubovyi Ya. O., MD, PhD student of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0003-0671-8753](https://orcid.org/0000-0003-0671-8753)

Khrapchuk A. Yu., MD, PhD student of the Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0003-4218-180X](https://orcid.org/0000-0003-4218-180X)

Відомості про авторів:

Постол Я. М., аспірант каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Сагалевич А. І., д-р мед. наук, професор каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Сергійчук Р. В., аспірант каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
Корицький А. В., зав. урологічного відділення, Київська обласна клінічна лікарня, Україна.

Ожогін В. В., аспірант каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Дубовий Я. О., аспірант каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Храпчук А. Ю., аспірант каф. урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

References

- [1] Roberson, D., Sperling, C., Shah, A., & Ziemba, J. (2020). Economic Considerations in the Management of Nephrolithiasis. *Current Urology Reports*, 21(5), 18. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00971-6>
- [2] Mykoniatis, I., Sarafidis, P., Memmos, D., Anastasiadis, A., Dimitriadis, G., & Hatzichristou, D. (2020). Are endourological procedures for nephrolithiasis treatment associated with renal injury? A review of potential mechanisms and novel diagnostic indexes. *Clinical Kidney Journal*, 13(4), 531-541. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa020>
- [3] Shoag, J., Tasian, G., Goldfarb, D., & Eisner, B. (2015). The New Epidemiology of Nephrolithiasis. *Advances In Chronic Kidney Disease*, 22(4), 273-278. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.04.004>
- [4] López, M., & Hoppe, B. (2010). History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatric Nephrology*, 25(1), 49-59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>
- [5] Böhm, W., Holstiege, J., Wenzel, S., Fahlenkamp, D., & Berg, W. (2019). Die Nephrolithiasis im komplexen Metaphylaxensystem heute. *Der Urologe*, 58(5), 535-542. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-0927-0>
- [6] Ang, A., Sharma, A., & Sharma, A. (2020). Nephrolithiasis: Approach to Diagnosis and Management. *The Indian Journal Of Pediatrics*, 87(9), 716-725. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03424-7>
- [7] Cicerello, E., Mangano, M., Cova, G., & Ciaccia, M. (2020). Changing in gender prevalence of nephrolithiasis. *Urologia Journal*, 88(2), 90-93. <https://doi.org/10.1177/0391560320966206>
- [8] Kittanamongkolchai, W., Vaughan, L. E., Enders, F. T., Dhondup, T., Mehta, R. A., Krambeck, A. E., McCollough, C. H., Vrtiska, T. J., Lieske, J. C., & Rule, A. D. (2018). The Changing Incidence and Presentation of Urinary Stones Over 3 Decades. *Mayo Clinic proceedings*, 93(3), 291-299. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.018>
- [9] Tundo, G., Khaleel, S., & Pais, V. M., Jr (2018). Gender Equivalence in the Prevalence of Nephrolithiasis among Adults Younger than 50 Years in the United States. *The Journal of urology*, 200(6), 1273-1277. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.048>
- [10] Ferraro, P. M., Taylor, E. N., Gambaro, G., & Curhan, G. C. (2017). Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women. *The Journal of urology*, 198(4), 858-863. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.124>
- [11] Sorokin, I., Mamoulakis, C., Miyazawa, K., Rodgers, A., Talati, J., & Lotan, Y. (2017). Epidemiology of stone disease across the world. *World journal of urology*, 35(9), 1301-1320. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>
- [12] Raheem, O. A., Khandwala, Y. S., Sur, R. L., Ghani, K. R., & Denstedt, J. D. (2017). Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. *European urology focus*, 3(1), 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.04.001>
- [13] EAU. (2022). Urolithiasis. Guidelines. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/citation-information>
- [14] Assimos, D., Krambeck, A., Miller, N. L., Monga, M., Murad, M. H., Nelson, C. P., Pace, K. T., Pais, V. M., Jr, Pearle, M. S., Preminger, G. M., Razvi, H., Shah, O., & Matlaga, B. R. (2016). Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *The Journal of urology*, 196(4), 1153-1160. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.090>
- [15] Tsai, S., Chung, H., Tseng, P., Wu, Y., Tu, Y., Hsu, C., & Lei, W. (2020). Comparison of the efficacy and safety of shockwave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy, and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Medicine*, 99(10), e19403. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019403>
- [16] Diri, A., & Diri, B. (2018). Management of staghorn renal stones. *Renal Failure*, 40(1), 357-362. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2018.1459306>
- [17] Jung, H. D., Kim, J. C., Ahn, H. K., Kwon, J. H., Han, K., Han, W. K., Kim, M. D., & Lee, J. Y. (2018). Real-time simultaneous endoscopic combined intrarenal surgery with intermediate-supine position: Washout mechanism and transport technique. *Investigative and clinical urology*, 59(5), 348-354. <https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.5.348>
- [18] Kellett, M., Wickham, J., & Payne, S. (1985). Combined retrograde and antegrade manipulations for percutaneous nephrolithotomy of ureteric calculi: "Push-pull" technique. *Urology*, 25(4), 391-392. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(85\)90496-0](https://doi.org/10.1016/0090-4295(85)90496-0)
- [19] Axelsson, T. A., Cracco, C., Desai, M., Hasan, M. N., Knoll, T., Montanari, E., Pérez-Fentes, D., Straub, M., Thomas, K., Williams, J. C., Jr, Brehmer, M., & Osther, P. (2021). Consultation on kidney stones, Copenhagen 2019: lithotripsy in percutaneous nephrolithotomy. *World journal of urology*, 39(6), 1663-1670. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03383-w>
- [20] Ibarluzea, G., Scoffone, C. M., Cracco, C. M., Poggio, M., Porpiglia, F., Terrone, C., Astobietta, A., Camargo, I., Gamarra, M., Tempia, A., Valdivia Uria, J. G., & Scarpa, R. M. (2007). Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antegrade and retrograde endourological access. *BJU international*, 100(1), 233-236. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06960.x>
- [21] Scoffone, C., & Cracco, C. (2017). Invited review: the tale of ECIRS (Endoscopic Combined IntraRenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position. *Urolithiasis*, 46(1), 115-123. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-1015-9>
- [22] Scoffone, C., Cracco, C., Cossu, M., Grande, S., Poggio, M., & Scarpa, R. (2008). Endoscopic Combined IntraRenal Surgery in Galdakao-Modified Supine Valdivia Position: A New Standard for Percutaneous Nephrolithotomy?. *European Urology*, 54(6), 1393-1403. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.073>
- [23] Scoffone, C., & Cracco, C. (2017). Invited review: the tale of ECIRS (Endoscopic Combined IntraRenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position. *Urolithiasis*, 46(1), 115-123. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-1015-9>
- [24] Gücük, A., Kemahli, E., Üyetürk, U., Tuynun, C., Yıldız, M., & Metin, A. (2013). Routine Flexible Nephroscopy for Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones with Low Density: A Prospective, Randomized Study. *Journal of Urology*, 190(1), 144-148. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.009>
- [25] Gökce, M. İ., Gülpınar, P., Ibiş, A., Karaburun, M., Kubilay, E., & Süer, E. (2019). Retrograde vs. antegrade flexible nephroscopy for detection of residual fragments following PNL: A prospective study with computerized tomography control. *International braz j urol*, 45(3), 581-587. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0695>
- [26] Martin, C. J., McAdams, S. B., Abdul-Muhsin, H., Lim, V. M., Nunez-Nateras, R., Tyson, M. D., & Humphreys, M. R. (2017). The Economic Implications of a Reusable Flexible Digital Ureterscope: A Cost-Benefit Analysis. *The Journal of urology*, 197(3 Pt 1), 730-735. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.085>
- [27] Birowo, P., Raharja, P., Atmoko, W., & Rasyid, N. (2021). X-Ray-Free Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for Complex Proximal Ureteral Stone: A Case Report. *Research and reports in urology*, 13, 121-125. <https://doi.org/10.2147/RRU.S299707>
- [28] Manikandan, R., Mittal, J., Dorairajan, L., Mishra, A., Sreerag, K., & Verma, A. (2016). Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for Simultaneous Renal and Ureteral Stones: A Retrospective Study. *Journal of Endourology*, 30(10), 1056-1061. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0329>
- [29] Rosette, J., Assimos, D., Desai, M., Gutierrez, J., Lingeman, J., Scarpa, R., & Tefekli, A. (2011). The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: Indications, Complications, and Outcomes in 5803 Patients. *Journal of Endourology*, 25(1), 11-17. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0424>

- [30] Sahalevych, A., Sergiychuk, R., Ozhohin, V., Vozianov, O., Khrapchuk, A., Dubovyj, Y., & Frolov, O. (2021). Mini-percutaneous nephrolithotomy in surgery of nephrolithiasis. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, (3), 44-52. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.06)
- [31] Pawar, P., Arora, A., Tamhankar, A., Sawant, A., Mundhe, S., & Patil, S. (2019). Predictors for severe hemorrhage requiring angio-embolization post percutaneous nephrolithotomy: A single-center experience over 3 years. *Urology Annals*, 11(2), 180. https://doi.org/10.4103/ua.ua_75_18
- [32] Valdivia, J., Scarpa, R., Duvdevani, M., Gross, A., Nadler, R., Nutahara, K., & de la Rosette, on behalf of the CRO, J. (2011). Supine Versus Prone Position During Percutaneous Nephrolithotomy: A Report from the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *Journal of Endourology*, 25(10), 1619-1625. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0110>
- [33] Usui, K., Komeya, M., Taguri, M., Kataoka, K., Asai, T., Ogawa, T., Yao, M., & Matsuzaki, J. (2020). Minimally invasive versus standard endoscopic combined intrarenal surgery for renal stones: a retrospective pilot study analysis. *International urology and nephrology*, 52(7), 1219-1225. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02433-x>
- [34] Wen, J., Xu, G., Du, C., & Wang, B. (2016). Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy versus endoscopic combined intrarenal surgery with flexible ureteroscope for partial staghorn calculi: A randomised controlled trial. *International Journal of Surgery*, 28, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.02.056>
- [35] Huang, Y. L., Li, Z. H., Liu, C., Han, J. L., Li, K. Q., Huang, L., Yu, H., & Xu, K. W. (2021). Comparison of multi-tract PCNL and single-tract ECIRS in semisupine-lithotomy position for staghorn renal calculi. *Zhonghua yi xue za zhi*, 101(38), 3121-3126. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210223-00473>
- [36] Zhao, F., Li, J., Tang, L., & Li, C. (2020). A comparative study of endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) in the galdakao-modified supine valdivia (GMSV) position and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for complex nephrolithiasis: a retrospective single-center study. *Urolithiasis*, 49(2), 161-166. <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01207-5>
- [37] Gómez-Regalado, F., Manzo, B., Figueroa-García, A., Sánchez-Lopez, H., Basulto-Martínez, M., Cracco, C., & Scoffone, C. (2020). Efficacy of the Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for the Treatment of a Staghorn Calculus in Crossed Fused Renal Ectopia. *Journal of Endourology Case Reports*, 6(3), 205-208. <https://doi.org/10.1089/cren.2019.0181>
- [38] Ganpule, A., Naveen Kumar Reddy, M., Sudharsan, S., Shah, S., Sabnis, R., & Desai, M. (2020). Multittract percutaneous nephrolithotomy in staghorn calculus. *Asian Journal of Urology*, 7(2), 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.001>
- [39] Klein, I., & Gutiérrez-Aceves, J. (2020). Preoperative imaging in staghorn calculi, planning and decision making in management of staghorn calculi. *Asian Journal of Urology*, 7(2), 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.07.002>
- [40] Blum, K., Parkhomenko, E., Thai, J., Tran, T., & Gupta, M. (2018). A contemporary lower pole approach for complete staghorn calculi: outcomes and efficacy. *World Journal of Urology*, 36(9), 1461-1467. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2284-9>
- [41] Khadgi, S., EL-Nahas, A., Darrad, M., & AL-Terki, A. (2019). Safety and efficacy of a single middle calyx access (MCA) in mini-PCNL. *Urolithiasis*, 48(6), 541-546. <https://doi.org/10.1007/s00240-019-01176-4>
- [42] Liu, Y. H., Zhou, H. J., Chou, M. H., Wu, S. T., Cha, T. L., Yu, D. S., Sun, G. H., Chen, P. H., & Meng, E. (2022). Endoscopic Combined Intrarenal Surgery Versus Percutaneous Nephrolithotomy for Complex Renal Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of personalized medicine*, 12(4), 532. <https://doi.org/10.3390/jpm12040532>
- [43] Proietti, S., de la Rosette, J., Eisner, B., Gaboardi, F., Fiori, C., Kinzikeva, E., Luciani, L., Miano, R., Porpiglia, F., Rosso, M., Sofer, M., Traxer, O., & Giusti, G. (2017). Bilateral endoscopic surgery for renal stones: a systematic review of the literature. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 69(5), 432-445. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.17.02831-4>
- [44] Geraghty, R., Jones, P., & Somani, B. (2019). Simultaneous Bilateral Endoscopic Surgery (SBES) for Bilateral Urolithiasis: the Future? Evidence from a Systematic Review. *Current Urology Reports*, 20(3). <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0877-5>
- [45] Giusti, G., Proietti, S., Rodríguez-Socarrás, M. E., Eisner, B. H., Saitta, G., Mantica, G., Villa, L., Salonia, A., Montorsi, F., & Gaboardi, F. (2018). Simultaneous Bilateral Endoscopic Surgery (SBES) for Patients with Bilateral Upper Tract Urolithiasis: Technique and Outcomes. *European urology*, 74(6), 810-815. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.034>
- [46] Angerri, O., Mayordomo, O., Kanashiro, A. K., Millan-Rodríguez, F., Sanchez-Martin, F. M., Cho, S. Y., Schreter, E., Sofer, M., Bin-Hamri, S., Alasker, A., Tanidir, Y., Sener, T. E., Kalidonis, P., Palou-Redorta, J., & Emiliani, E. (2019). Simultaneous and synchronous bilateral endoscopic treatment of urolithiasis: a multicentric study. *Central European journal of urology*, 72(2), 178-182. <https://doi.org/10.5173/cej.2019.1862>
- [47] Proietti, S., Pavia, M. P., Rico, L., Basulto-Martínez, M., Yeow, Y., Contreras, P., Galosi, A., Gaboardi, F., & Giusti, G. (2022). Simultaneous Bilateral Endoscopic Surgery (SBES): Is It Ready for Prime Time?. *Journal of endourology*, 36(9), 1155-1160. <https://doi.org/10.1089/end.2022.0013>
- [48] Hamamoto, S., Yasui, T., Okada, A., Taguchi, K., Kawai, N., Ando, R., Mizuno, K., Kubota, Y., Kamiya, H., Tozawa, K., & Kohri, K. (2014). Endoscopic combined intrarenal surgery for large calculi: simultaneous use of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy overcomes the disadvantages of percutaneous nephrolithotomy monotherapy. *Journal of endourology*, 28(1), 28-33. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0361>
- [49] Biligere, S., Heng, C. T., Cracco, C., Mangat, R., Ong, C. S., Than-dapani, K., Inoue, T., Sarica, K., Sabnis, R. B., Desai, M., Scoffone, C., & Gauhar, V. (2021). Tips and Tricks to Improve Ergonomics, Efficacy, Versatility, and Overcome Limitations of Micro Percutaneous Nephrolithotomy. *Frontiers in surgery*, 8, 668928. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.668928>
- [50] Hamamoto, S., Yasui, T., Okada, A., Takeuchi, M., Taguchi, K., Shibamoto, Y., Iwase, Y., Kawai, N., Tozawa, K., & Kohri, K. (2014). Developments in the technique of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position. *Urology*, 84(3), 565-570. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.020>
- [51] Taguchi, K., Yamashita, S., Hamamoto, S., Deguchi, R., Kawase, K., Okada, T., Kato, T., Ando, R., Okada, A., Kohjimoto, Y., Hara, I., & Yasui, T. (2021). Ureteroscopy-assisted puncture for ultrasonography-guided renal access significantly improves overall treatment outcomes in endoscopic combined intrarenal surgery. *International journal of urology*, 28(9), 913-919. <https://doi.org/10.1111/iju.14603>
- [52] Kang, N., Jiang, Y. H., Jiang, Y. G., Wu, L. Y., Zhang, J. Q., Niu, Y. N., & Zhang, J. H. (2020). [Endoscopic combined ultrasound-guided access vs. ultrasound-guided access in endoscopic combined intrarenal surgery]. *Journal of Peking University. Health sciences*, 52(4), 692-696. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2020.04.018>
- [53] Lima, E., Rodrigues, P. L., Mota, P., Carvalho, N., Dias, E., Correia-Pinto, J., Autorino, R., & Vilaça, J. L. (2017). Ureteroscopy-assisted Percutaneous Kidney Access Made Easy: First Clinical Experience with a Novel Navigation System Using Electromagnetic Guidance (IDEAL Stage 1). *European urology*, 72(4), 610-616. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.011>
- [54] Gomes-Fonseca, J., Veloso, F., Queirós, S., Morais, P., Pinho, A., Fonseca, J. C., Correia-Pinto, J., Lima, E., & Vilaça, J. L. (2020). Technical Note: Assessment of electromagnetic tracking systems in a surgical environment using ultrasonography and ureteroscopy instruments for percutaneous renal access. *Medical physics*, 47(1), 19-26. <https://doi.org/10.1002/mp.13879>
- [55] Uribe, C., Osorio, H., Benavides, J., Martínez, C., Valley, Z., & Kaler, K. (2019). A New Technique for Percutaneous Nephrolithotomy Using Retrograde Ureteroscopy and Laser Fiber to Achieve Percutaneous Nephrostomy Access: The Initial Case Report. *Journal of Endourology Case Reports*, 5(3), 131-136. <https://doi.org/10.1089/cren.2018.0079>
- [56] Kaler, K., Parkhomenko, E., Okunohov, Z., Patel, R., Landman, J., Clayman, R., & Uribe, C. (2018). Ureteroscopy holmium laser-assisted retrograde nephrostomy access: a novel approach to percutaneous stone removal. *World Journal of Urology*, 36(6), 963-969. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2223-9>
- [57] Taguchi, K., Hamamoto, S., Kato, T., Iwatsuki, S., Etani, T., Okada, A., & Yasui, T. (2020). Robot-assisted fluoroscopy-guided renal puncture for endoscopic combined intrarenal surgery: a pilot single-centre clinical trial. *BJU International*, 127(3), 307-310. <https://doi.org/10.1111/bju.15291>
- [58] Tokatli, Z., Ibis, M., & Sarica, K. (2022). Robot-Assisted Mini-Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for Complex and Multiple Calculi: What Are the Real Advantages?. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. <https://doi.org/10.1089/lap.2022.0124>
- [59] Veys, R., Verpoort, P., Van Haute, C., Wang, Z., Chi, T., & Taily, T. (2019). Thiel-embalmed cadavers as a novel training model for ultrasound-guided supine endoscopic combined intrarenal surgery. *BJU International*, 125(4), 579-585. <https://doi.org/10.1111/bju.14954>
- [60] Cracco, C., & Scoffone, C. (2020). Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) – Tips and tricks to improve outcomes: A systematic review. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, 46(Suppl), S46-S57. <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20282>
- [61] Keller, E., De Coninck, V., Doizi, S., & Traxer, O. (2020). The role of ureteroscopy for treatment of staghorn calculi: A systematic review. *Asian Journal of Urology*, 7(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.012>

Сучасні аспекти коморбідності сечокам'яної хвороби та метаболічного синдрому

А. О. Губарь ^{A,E,F}, А. І. Білай ^{C,E,F}, І. М. Білай ^{*B,D,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

сечокам'яна хвороба, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, гіперурикемія, оксидативний стрес.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 742-747

*E-mail:

belay250455@gmail.com

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – одне з найпоширеніших урологічних захворювань, що діагностують найчастіше в осіб працездатного віку. Це захворювання пов'язане з метаболічними порушеннями, а його причинами можуть бути ендогенні й екзогенні фактори. Метаболічний синдром (МС) – «неінфекційна епідемія», що маніфестує в цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, атеросклероз та ожиріння. Важливий фактор СКХ і МС – двоспрямованість метаболічних процесів.

Мета роботи – огляд відомостей фахової літератури для встановлення патогенетичних зв'язків коморбідності СКХ і МС.

Результати. Нефролітіаз поширюється та рецидивує паралельно з ожирінням. Зниження рівня рН сечі, що зумовлює виникнення уратних каменів, пов'язане з наявністю ожиріння, інсулінорезистентності та МС. Тому підлучення сечі є основним під час лікування каменів із сечової кислоти. Ризик утворення каменів збільшується, якщо індекс маси тіла перевищує 30 кг/м².

У пацієнтів з інсулінорезистентністю нефролітіаз має тяжчий перебіг, частіше визначають каменеутворення в нирках. Виявили зв'язок гіпертензивного компонента МС і СКХ. Порушення ліпідного обміну прогностично негативні, викликають фізико-хімічні аберації в сечі та виникнення нефролітіазу. Гіперурикемія пов'язана зі здатністю інсуліну зменшувати кліренс сечової кислоти в проксимальних канальцях нирок та інсулінорезистентністю.

Зв'язок СКХ і хронічного запалення ґрунтується на збільшенні ендогенного синтезу оксалатів з ендогенних глікогенних амінокислот, спричиняючи виникнення гіпероксалурії в пацієнтів із МС. Дослідження в клініці показали утворення каменів в нирках в умовах оксидативного стресу, зв'язок між каменеутворенням і виникненням МС, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, що є результатом спільних патогенетичних особливостей.

Висновки. Коморбідність СКХ і МС – системне порушення. Каменеутворення в нирках пов'язане зі зниженням рН сечі та наявністю МС. Гіперурикемія коморбідна з інсулінорезистентністю, дисліпопротеїдемією, артеріальною гіпертензією та абдомінальним ожирінням. Системне хронічне запалення коморбідне з ожирінням і СКХ, що ґрунтується на збільшенні ендогенного синтезу оксалатів з ендогенних глікогенних амінокислот. Оксидативний стрес має спільний патогенетичний зв'язок між каменеутворенням та інсулінорезистентністю, атеросклерозом, гіпертонічною хворобою, ожирінням.

Key words:

urolithiasis, metabolic syndrome, obesity, mellitus diabetes, hyperuricemia, oxidative stress.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 742-747

Modern aspects of comorbidity of urological disease and metabolic syndrome

A. O. Hubar, A. I. Bilai, I. M. Bilai

Urinary stone disease (USD) is one of the most common urological diseases occurring mainly in people of working age. USD is associated with metabolic disorders, the causes of which include endogenous and exogenous factors. Metabolic syndrome (MS) is a "non-infectious epidemic" that manifests itself in diabetes, hypertension, atherosclerosis, and obesity. The bidirectionality of metabolic processes is an important factor of USD and MS.

Aim. The paper aims at reviewing modern literary sources regarding the determination of pathogenetic links between the comorbidity of USD and MS.

Results. Nephrolithiasis spreads and recurs simultaneously with obesity. A decrease in urine pH, which is the basis for the formation of urate stones, is associated with the presence of obesity, insulin resistance, and MS. Under such conditions, urine alkalization is the main treatment for urolithiasis. The risk of stone formation increases when the body mass index is more than 30 kg/m².

Among patients with insulin resistance, nephrolithiasis is more severe, and kidney stones occur more often. The relationship between the hypertensive component of MS and USD has been established. Disorders of lipid metabolism have a negative prognosis, causing physicochemical aberrations in urine and the development of nephrolithiasis. Hyperuricemia is related to both the ability of insulin to reduce uric acid clearance in the proximal renal tubules and insulin resistance.

The link between USD and chronic inflammation is based on an increase in the endogenous synthesis of oxalates from endogenous glyco-genic amino acids, which leads to the development of hyperoxaluria in patients with MS. Clinical studies show the formation of kidney stones in conditions of oxidative stress, an association between stone formation and the development of MS, coronary heart disease, arterial hypertension, which is the result of common pathogenetic characteristics.

Conclusions. The comorbidity of USD and MS is a systemic disorder. Kidney stone formation is associated with a decrease in urine pH against the background of MS. Hyperuricemia is comorbid with insulin resistance, dyslipoproteinemia, arterial hypertension, and abdominal obesity. Systemic chronic inflammation, comorbid with obesity and USD, based on an increase in the endogenous synthesis of oxalates from endogenous glyco-genic amino acids. Oxidative stress has a common pathogenetic link between stone formation and insulin resistance, atherosclerosis, hypertension, and obesity.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – одне з найпоширеніших урологічних захворювань, що діагностують найчастіше в осіб працездатного віку. Кількість хворих становить 5–10 %; у Європі частота виявлення сягає 2000 хворих на 1 млн жителів [1,2]. Зауважимо, що ця недуга посідає третє місце в світі як причина смертності, четверте – як причина інвалідності з-поміж усіх захворювань нирок і сечовивідних шляхів [3]. СКХ – захворювання, що пов'язане з метаболічними порушеннями, причинами якого можуть бути ендогенні й екзогенні фактори. СКХ характеризується наявністю каменів у нирках і сечовивідних шляхах, схильністю до рецидивування [4,5].

Метаболічний синдром (МС) часто називають «неінфекційною епідемією», оскільки він виникає в жителів високорозвинених країн. МС дебютує в дитячому та юнацькому віці, часто від передання та малорухливого способу життя, потім маніфестує в цукровий діабет, серцево-судинні захворювання (гіпертонічну хворобу, атеросклероз), спричиняючи ранню інвалідизацію та смертність населення [6].

Дуже важливий фактор СКХ і МС – двоспрямованість метаболічних процесів, що пов'язана з ендогенними причинами, запальними процесами, зміною літогенності сечі, середовищем для формування каменю, оксидативним стресом, молекулярними дисфункціями. Багато дослідників визначають гіперурикемію в склад МС, що асоціюється з інсулінорезистентністю, підвищенням артеріального тиску, змінами ліпідного обміну й ожирінням [7].

Коморбідність СКХ і МС – системне порушення, тому виникнення та збільшення сечових каменів частішають при ожирінні, артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті 2 типу, гіпертригліцеридемії, низькому рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності [7].

Порушення пуринового обміну можуть спричинити збільшення вмісту літогенних речовин і зменшення інгібіторів кристалізації, призводити до гіперурикемії та гіперурикурії [8]. Частота уратного нефролітіазу суттєво збільшується у хворих на МС, цукровий діабет, подагру. Тому виявили взаємозв'язок підвищення частоти виявлення уратних каменів з ожирінням і надмірною масою тіла [9].

Встановили чітку кореляцію між рівнем сечової кислоти (СК) у крові та сечі з вираженістю ожиріння, розладів вуглеводного та ліпідного метаболізму [9]. Тому для лікування уратного нефролітіазу ефективною може бути консервативна терапія [10].

Незважаючи на успіхи в діагностиці та лікуванні уратного нефролітіазу, асоційованого з МС, досі недостатньо вивчено особливості пуринового метаболізму, не доведена роль інгібіторів кристалоутворення та ескреції каменеутворювальних сполук сечової кислоти. У зв'язку з цим недостатньо опрацьовано схеми лікування, метафлаکتки сечокам'яної хвороби та метаболічного синдрому, диференційованого застосування уриколітичної та урикостатичної терапії, лікарських препаратів, що корегують метаболічні процеси.

Мета роботи

Огляд відомостей фахової літератури для встановлення патогенетичних зв'язків коморбідності СКХ і МС.

Як відомо, виникнення СКХ залежить від ендогенних та екзогенних факторів. До ендогенних належать загальні чинники ризику, інтеркурентні хвороби, перенасичення сечі каменеутворювальними сполуками, порушення відтоку сечі та діурезу, співвідношення інгібіторів і промоторів кристалізації сечі та різні інфекції. До екзогенних чинників належать вживання їжі, що багата на каменеутворювальні сполуки, дефіцит вітамінів А та групи В. Важливий патогенетичний фактор – вплив метаболічних порушень на виникнення СКХ. Саме поєднання МС і СКХ є дуже небезпечним ризиком, що визначають як системний розлад [11].

МС – симптомокомплекс патологічних змін в організмі, що пов'язані з ожирінням, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, артеріальною гіпертензією та гіперурикемією (рис. 1) [12]. Тому поширеність СКХ збільшується в пацієнтів різного віку, найбільше – у хворих похилого віку, з однаковою частотою в чоловіків і жінок. Причинами ожиріння передусім є спосіб життя. В цьому аспекті жінки дуже схильні до утворення каменів при збільшенні індексу маси тіла, порушенні толерантності до глюкози та гіпертонічній хворобі [13].

Група вітчизняних науковців здійснили аналіз взаємозв'язків кластерів метаболічного синдрому, асоційованого з сечокам'яною хворобою та іншими захворюваннями сечовидільної системи. Проаналізували 443 анкети хворих та 203 анкети практично здорових осіб. У результаті дослідження встановили, що в більшості хворих на СКХ діагностована супутня патологія (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, подагра); ба більше, при рецидивах підвищується імовірність та інтенсивність коморбідних захворювань [14].

Встановили, що нефролітіаз поширюється та рецидивує паралельно з ожирінням. Пацієнтам надали опитувальники, а також обстежили, здійснили клінічні та лабораторні дослідження. В результаті виявили збільшення діурезу, натрійурезу, зміну рН сечі в кислий бік. Кількість випадків із СКХ пропорційно підвищувалася щодо кількості критеріїв МС [15].

Ingimarsson J. P. et al. виявили, що зниження рівня рН сечі пов'язане з наявністю ожиріння, інсулінорезистентності, гіпертригліцеридемією, зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та гіпертонічною хворобою. Водночас зміна рН сечі в кислий бік спричиняє виникнення уратних каменів, а отже підлучення сечі є основою в лікуванні каменів із сечової кислоти (на відміну від кальцієвих). Саме тому велику увагу приділяли підвищенню рН сечі. Якщо підлучення сечі не було ефективним для лікування уратних каменів, призначали інгібітори ксантиноксидази [4].

Ризик утворення каменів збільшується, коли індекс маси тіла переважає 30 кг/м². Епідеміологічні дослідження показали взаємозв'язок інсулінорезистентності та МС із поширенням сечокам'яної та жовчнокам'яної хвороб [16]. Порушення толерантності до глюкози – причина порушення рН сечі до кислого рівня та посилення ризику каменеутворення. Підвищення індексу маси тіла у хворих пов'язували з вживанням рафінованого цукру, літогенних речовин, порушення дієти (вживання в великій кількості продуктів, що багаті на пурини, оксалати), низьким рівнем вживання води, інфекціями сечовивідних шляхів [17]. Дослідження

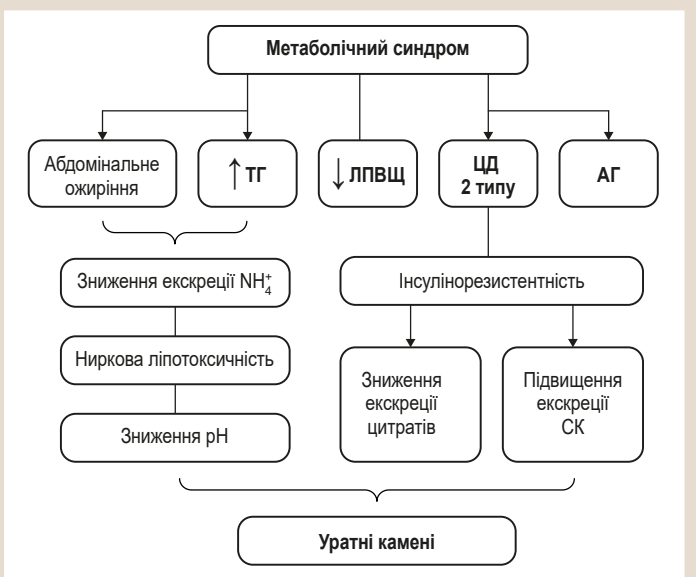


Рис. 1. Вплив компонентів МС на утворення уратних каменів [12].

показали збільшення при ожирінні кількості випадків інфаркту міокарда, хронічної ниркової хвороби та інсулінорезистентності. Встановили, що призначення орлістату при ожирінні призводило до утворення каменів. Виникнення гіпероксалурії та пов'язане із цим каменеутворення залежали від здійснення баріатричних втручань. Ці пацієнти належать до групи ризику виникнення нефропатії та оксалатного нефролітіазу. Опубліковано рекомендації щодо скринінгу каменів, контролю стану нирок і призначень дієтолога [18].

Представники Європейської асоціації урологів показали, що в пацієнтів з інсулінорезистентністю нефролітіаз має тяжчий перебіг, частіше визначають каменеутворення в нирках. У всіх хворих на цукровий діабет 2 типу визначали рівень глікозильованого гемоглобіну, глюкози в сироватці крові, інсуліну плазми та індекс інсулінорезистентності [13]. У центральній лікарні Саїсайкай (Токіо, Японія) здійснили дослідження для підтвердження коморбідності інсулінорезистентності та гіперглікемії з ризиком виникнення СКХ. Виявили, що значущі зв'язки ризику СКХ з глікемічним профілем спостерігали і після нормалізації причин, що призвели до виникнення цукрового діабету 2 типу. Отже, глікемічний контроль – один з основних чинників ризику каменеутворення [18].

Гіпертонічна хвороба й інсулінорезистентність – причини порушень метаболічних процесів, що можуть бути за наявності каменів, багатих на сечову кислоту й фосфат кальцію. В разі наявності ожиріння частіше у складі каменів переважає кальцію оксалат. Втім, при рівні індексу маси тіла до 40 кг/м² ожиріння має незначущий вплив на склад каменів. Доведено, що кальцієвий уролітіаз діагностують найчастіше при метаболічних порушеннях [18, 19].

За допомогою багатофакторного регресійного логістичного аналізу виявили зв'язок гіпертензивного компонента МС і СКХ, визначивши рівні креатиніну та сечової кислоти [28].

Важливий компонент МС – порушення ліпідного обміну, що може не залежати від таких факторів, як ожиріння та інсулінорезистентність. Проте здебільшого виявляють зв'язок між основними компонентами МС: ожирінням, атеросклерозом, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом. Часто високий вміст тригліцеридів і загального холестерину можуть бути значущо пов'язані з підвищеною концентрацією СК в сироватці крові та сечі, тобто при гіперурикемії та гіперурикурії. Можливий також зв'язок тригліцеридів і сечової кислоти, рівня ліпопротеїдів низької щільності та вмістом СК і натрію, що призводить до зміни рН сечі в кислий бік. Порушення ліпідного обміну можуть бути прогностично негативними, зумовлювати суттєві фізико-хімічні зміни в сечі, спричиняючи виникнення нефролітіазу [13, 15].

Американське товариство з досліджень кісток і мінералів показало: хворі на уролітіаз можуть мати інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію та остеопороз. Супутні захворювання при уролітіазі часто пов'язані з негативними життєвими випадками, зокрема в дитинстві. Можливо, це пов'язано з підвищеною дією глюкокортикостероїдів матері, що впливають активно через гіпоталамо-гіпофізарну систему під час внутрішньоутробного розвитку плода [7, 20].

Отже, нефролітіаз – системне порушення, що може бути пов'язане з хронічною хворобою нирок, високим ризиком ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, порушенням толерантності до глюкози, МС. У хворих можливі втрата кісткової маси та навіть перелом. Лікарі повинні знати про патофізіологічний взаємозв'язок між нефролітіазом і системними розладами для розроблення й удосконалення терапевтичних рекомендацій під час лікування й метафілактики. Звісно, саме урологи та нефрологи повинні враховувати, знати всі тонкощі цих зв'язків, щоб завчасно, раціонально й ефективно вплинути на гальмування каменеутворення [21].

Встановили, що гіперурикемія доволі часто коморбідна з порушеннями толерантності до глюкози, дисліпопротеїдемією, артеріальною гіпертензією в пацієнтів з ожирінням. Нині її визначають як складову синдрому інсулінорезистентності. Тому здатність інсуліну зменшувати кліренс сечової кислоти в проксимальних каналцях нирок ґрунтується на зв'язку між інсулінорезистентністю, рівнями СК й інсуліну в сироватці крові [22].

Доведено, що причинами виникнення гіперурикемії можуть бути високий рівень каналцевої реабсорбції сечової кислоти та зниження каналцевої секреції [23]. У разі виникнення вторинної гіперурикемії вироблення сечової кислоти є наслідком прискореного розладу аденозинтрифосфорної кислоти, може бути результатом підвищеного обміну нуклеїнових кислот, що супроводжує МС, гіперліпідемію та цукровий діабет 2 типу [24, 30].

У результаті експериментальних досліджень показано: утворення ниркових кристалів у лабораторних тварин може відбуватися за наявності запальної реакції та імунної відповіді, включаючи окиснювальний стрес та адгезивні реакції в нирках. В експерименті застосовували адипонектин при нефролітіазі, який виявляв інгібування запальної реакції та апоптозу, а також нефропротекторний ефект [25].

Системне хронічне запалення – недостатньо вивчений феномен, коморбідний з ожирінням. Системне

хронічне запалення як компонент МС вивчали раніше (J. Schaffer (2003), J. Weinberg (2006)), встановили ліпотоксичність жирової тканини в нирках і загалом в організмі. Ліпотоксичність – процес накопичення ліпідів у скелетних і серцевих міоцитах, м'язових клітинах печінки та підшлункової залози, що призводить до пошкодження клітин і розладів їхніх функцій. Зв'язок СКХ і хронічного запалення полягає в збільшенні ендogenous синтезу оксалатів з ендogenous глікогенних амінокислот, спричиняючи виникнення гіпероксалурії в пацієнтів із МС. Отже, метаболізм глюкози тісно пов'язаний з ендogenous синтезом оксалатів, а інсулінорезистентність збільшує пул глюкози [4,26]. Вплив інсуліну на ниркову тканину при порушенні толерантності до глюкози зумовлює зміни амоніогенезу й екскреції NH_4^- в ниркових канальцях [4].

Показано також утворення каменів в нирках в умовах оксидативного стресу. Так, оксидативний стрес, що спровокував одне порушення, може викликати й інші [25,26]. Отримали докази зв'язку між каменеутворенням і виникненням супутніх захворювань: МС, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, – що є результатом спільних патогенетичних особливостей. Оксидативний стрес – спільна особливість багатьох захворювань, зокрема й серцево-судинних (атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, інсулінорезистентності, інфаркту міокарда тощо) [27,28]. Виявили, що активні форми кисню часто утворюються при взаємодії між нирковою тканиною та кристалами кальцію оксалату, фосфату кальцію [29].

Bigagli E. et al. визначили, що оксидативний стрес – один з механізмів, що залучені в патогенез і прогресування цукрового діабету 2 типу та його ускладнень. Автори запропонували вимірювати циркулюючі біомаркери окисного стресу для ранньої діагностики серцево-судинних захворювань. Визначення цих біомаркерів може бути доцільним і в інших випадках, як-от для відбору пацієнтів і їх стратифікації, моніторингу клінічної ефективності ліків [30]. Отже, захворювання, коморбідні з СКХ, призводять до виникнення нефролітіазу, але можуть і спричинятися нею.

Механізми перекисного окиснення ліпідів у виникненні СКХ вивчено недостатньо. В патогенезі нефролітіазу оксидний стрес відіграє важливу роль, а його причиною є порушення рівноваги в системі оксиданти – антиоксиданти з надмірним утворенням активних форм кисню та гальмуванням антиоксидантної системи [25]. У процесі оксидативного стресу під впливом активних форм кисню вільнорадикального окиснення, крім ліпідів, зазнають і білки плазматичної мембрани [26]. Відомо, що негативний вплив окисно-модифікованих білків пов'язаний із тим, що вони є основою вільних радикалів, які послаблюють пул клітинних антиоксидантів. За цих умов перекисне окиснення білків є пусковим механізмом оксидативного стресу, а також його раннім підтвердженням [29].

Отже, хворі на МС мають високий ризик виникнення СКХ, що визначають як системний розлад. Враховуючи компоненти МС: ожиріння, артеріальну гіпертензію, інсулінорезистентність, – поширеність СКХ збільшується з наростанням порушень пуринового, ліпідного, вуглеводного й електролітного обміну, зі зниженням рН сечі й добового діурезу, з активацією перекисного окиснення ліпідів і білків. Тому метафілактика нефро-

літіазу, доповнена фармакотерапією цукрового діабету, атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, гіперурикемії, гіперурикозурії, а також лікуванням абдомінального ожиріння, може підвищити ефективність і безпечність протирецидивних лікарських засобів, зменшити рецидиви каменеутворення при СКХ.

Висновки

1. Хворі на МС мають високий ризик виникнення СКХ, що визначають як системний розлад.

2. Зміна рН сечі в кислий бік – підґрунтя для виникнення уратних каменів, що пов'язане з ожирінням, інсулінорезистентністю, гіпертригліцеридемією, зниженим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності, артеріальною гіпертензією.

3. Гіперурикемія – складова інсулінорезистентності, доволі часто коморбідна з порушенням толерантності до глюкози, дисліпопротеїдемією, артеріальною гіпертензією в пацієнтів з ожирінням.

4. Системне хронічне запалення, коморбідне з ожирінням і СКХ, ґрунтується на збільшенні ендogenous синтезу оксалатів із глікогенних амінокислот.

5. Оксидативний стрес має спільний патогенетичний зв'язок із каменеутворенням, інсулінорезистентністю, атеросклерозом, гіпертонічною хворобою та ожирінням.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest.

Надійшла до редакції / Received: 30.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 20.09.2022

Відомості про авторів:

Губарь А. О., канд. мед. наук, доцент каф. урології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8198-128X](https://orcid.org/0000-0002-8198-128X)

Білай А. І., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7510-6684](https://orcid.org/0000-0001-7510-6684)

Білай І. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7574-4093](https://orcid.org/0000-0002-7574-4093)

Information about the authors:

Hubar A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilay A. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilay I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сучасний погляд на бездренажну перкутанну нефролітотрипсію / С. О. Возіанов та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 4. С. 575-582. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.226895>
- [2] Бачурін Г. В., Коломоєць Ю. С. Результати використання предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу. *Здоров'я чоловіки*. 2020. № 1. С. 71-74.
- [3] Зайцев В. І. Консервативне лікування сечокам'яної хвороби в Україні очима лікарів: міфи та реальність. *Здоров'я чоловіки*. 2019. № 4. С. 79-82.

- [4] Ingimarsson J. P., Krambeck A. E., Pais V. M. Jr. Diagnosis and Management of Nephrolithiasis. *The Surgical clinics of North America*. 2016. Vol. 96, Iss. 3. P. 517-532. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.02.008>
- [5] Возіанов С. О., Сайдакова Н. О., Старцева Л. М. Стан та перспективи розвитку урологічної служби в Україні. *Урологія*. 2013. Т. 17, № 3. С. 89-95.
- [6] Особливості клінічного та метаболічного профілю хворих на ішемічну хворобу серця, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу (ретроспективний аналіз) / Н. С. Михайловська та ін. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2. С. 156-163. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212754>
- [7] Kostecka M. Eating habits of preschool children and the risk of obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *Pakistan journal of medical sciences*. 2014. Vol. 30, Iss. 6. P. 1299-1303. <https://doi.org/10.12669/pjms.306.5792>
- [8] Obesity and kidney stone disease: a systematic review / A. Carbone et al. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2018. Vol. 70, Iss. 4. P. 393-400. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03113-2>
- [9] Dondon M., Lacour B., Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urological research*. 2014. Vol. 34, Iss. 3. P. 193-199. <https://doi.org/10.1007/s00240-006-0042-8>
- [10] Примененіе фитотерапії в ліченні камней почек небольших размеров / В. П. Стусь і др. *Урологія*. 2018. Т. 22, № 3. С. 58-64. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.22.3.2018.143275>
- [11] Besiroglu H., Otunctemur A., Ozbek E. The metabolic syndrome and urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*. 2015. Vol. 37, Iss. 1. P. 1-6. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000773>
- [12] Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Y. Liu et al. *Urolithiasis*. 2017. Vol. 46, Iss. 2. P. 211-218. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0974-1>
- [13] EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis / C. Türk, A. Petric, K. Sarica et al. *European urology*. 2016. Vol. 69, Iss. 3. P. 468-474. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.040>
- [14] Соломчак Д. Б., Костіцька І. О., Дещик О. З. Аналіз взаємозв'язків кластерів метаболічного синдрому, асоційованих із порушенням водно-сольового гомеостазу, сечокам'яною хворобою та іншими захворюваннями сечовидільної системи. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 2. С. 52-59. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.08>
- [15] Penniston K. L., Nakada S. Y. Updates in the Metabolic Management of Calcium Stones. *Current urology reports*. 2018. Vol. 19, Iss. 6. P. 41. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0791-2>
- [16] Obesity and cardiometabolic disease risk factors among US adolescents with disabilities / S. E. Messiah et al. *World journal of diabetes*. 2015. Vol. 6, Iss. 1. P. 200-207. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.200>
- [17] EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis / C. Türk et al. *European urology*. 2016. Vol. 69, Iss. 3. P. 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
- [18] Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition / S. T. Cho, S. I. Jung, S. C. Myung, T. H. Kim. *International journal of urology*. 2013. Vol. 20, Iss. 2. P. 2008-2013. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x>
- [19] Moran C. P., Courtney A. E. Managing acute and chronic renal stone disease. *The Practitioner*. 2016. Vol. 260, Iss. 1790. P. 17-20.
- [20] Batagello C. A., Monga M., Miller A. W. Calcium Oxalate Urolithiasis: A Case of Missing Microbes? *Journal of endourology*. 2018. Vol. 32, Iss. 11. P. 995-1005. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0294>
- [21] Sakhaee K., Maalouf N. M., Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012. Vol. 97, Iss. 6. P. 1847-1860. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3492>
- [22] Kim M. J., Hopfer H., Mayr M. Harnsäure, Nierenerkrankungen und Nephrolithiasis [Uric acid, kidney disease and nephrolithiasis]. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*. 2016. Vol. 73, Iss. 3. P. 159-165. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000773>
- [23] Uric acid and hypertension: an update with recommendations / L. M. Sanchez-lozada et al. *American journal of hypertension*. 2020. Vol. 33, Iss. 7. P. 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>
- [24] Lee S. J., Oh B. K., Sung K. C. Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clinical hypertension*. 2020. Vol. 26. P.13. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y>
- [25] Role of oxidative stress in chronic diseases / eds. : I. Dichi, J. W. Bregano, A. N. Colado Simão, R. Cecchini. CRC Press, 2014. 720 p. <https://doi.org/10.1201/b16653>
- [26] Venturi D., Simao A. N., Dichi I. Advanced oxidation protein products are more related to metabolic syndrome components than biomarkers of lipid peroxidation. *Nutrition research*. 2015. Vol. 35, Iss. 9. P.759-765. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.06.013>
- [27] Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients / N. R. Morelli et al. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2018. Vol. 62, Iss. 3. P. 309-318. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000036>
- [28] Loperena R., Harrison D. G. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *The Medical clinics of North America*. 2017. Vol. 101, Iss. 1. P. 169-193. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.004>
- [29] Фактори ризика «идіопатического» кальцій-оксалатного нефролітиаза і пути протіворецидивного лічення / Д. В. Черненко, В. В. Черненко, Н. І. Желтовская, І. В. Савчук. *Здоров'я мужччини*. 2015. № 2. С. 129-133.
- [30] Bigagli E., Lodovici M. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. Vol. 2019. P. 5953685. <https://doi.org/10.1155/2019/5953685>

References

- [1] Vozianov, S. O., Sahalevych, A. I., Boiko, A. I., Haiseniuk, F. Z., Kohut, V. V., Dzhuran, B. V., & Sosnin, M. D. (2021). Suchasnyi pohliad na bezdrenazhnu perkutannu nefrolitotripsiю [A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy]. *Zaporozhye medical journal*, 23(4), 575-582. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.226895>
- [2] Bachurin, H. V., & Kolomoiets, Yu. S. (2020). Rezultaty vykorystannia predyktoriv zapalennia u khvorykh na sechokamianiu khvorobu [Results of application of predictors of inflammation in patients with urolithiasis]. *Zdorov'e muzhchyny*, (1), 71-74. [in Ukrainian].
- [3] Zaitsev, V. I. (2019). Konservatyvne likuvannia sechokamianoї khvoroby v Ukraini ochyma likariv: myfy ta realist [Conservative treatment of urolithiasis in Ukraine through the eyes of doctors: myths and reality]. *Zdorov'e muzhchyny*, (4), 79-82. [in Ukrainian].
- [4] Ingimarsson, J. P., Krambeck, A. E., & Pais, V. M., Jr (2016). Diagnosis and Management of Nephrolithiasis. *The Surgical clinics of North America*, 96(3), 517-532. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.02.008>
- [5] Vozianov, S. O., Saidakova, N. O., & Startseva, L. M. (2013). Stan ta perspektivy rozvytku urolozhichnoi sluzhby v Ukraini [The state and perspectives for the development of the urologic service in Ukraine]. *Urologiya*, 17(3), 89-95. [in Ukrainian].
- [6] Mykhailovskam N. S., Kulynychm T. O., Shershnovam O. V., Bazunm Ye. I., Bocharnykovam I. S., Padafam V. E., Kolesnykovam A. O., & Hura Yu. V. (2020). Osoblyvosti klinichnoho ta metaboličnoho profilu khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, sho asociovana z tsukrovym diabetom 2 typu (retrospektyvnyi analiz) [Peculiarities of clinical and metabolic profile of patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus (retrospective analysis)]. *Pathologia*, 17(2), 156-163. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212754>
- [7] Kostecka M. (2014). Eating habits of preschool children and the risk of obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *Pakistan journal of medical sciences*, 30(6), 1299-1303. <https://doi.org/10.12669/pjms.306.5792>
- [8] Carbone, A., Al Salhi, Y., Tasca, A., Palleschi, G., Fuschi, A., De Nunzio, C., Bozzini, G., Mazzaferro, S., & Pastore, A. L. (2018). Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*, 70(4), 393-400. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03113-2>
- [9] Daudon, M., Lacour, B., & Jungers, P. (2006). Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urological research*, 34(3), 193-199. <https://doi.org/10.1007/s00240-006-0042-8>
- [10] Stus, V. P., Moiseenko, N. N., Shevchenko, U. O., Lisitskaya, L. F., Guzman, S. T., & Panchenko, A. S. (2018). Примененіе фитотерапії в ліченні камней почек небольших размеров [The use of phytotherapy in the treatment of small kidney stones]. *Urologiya*, 22(3), 58-64. [in Russian]. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.22.3.2018.143275>
- [11] Besiroglu, H., Otunctemur, A., & Ozbek, E. (2015). The metabolic syndrome and urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 37(1), 1-6. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.976133>
- [12] Liu, X. J., Wen, J. G., Wan, Y. D., Hu, B. W., Wang, Q. W., & Wang, Y. (2018). Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urolithiasis*, 46(2), 211-218. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0974-1>
- [13] Türk, C., Petřík, A., Sarica, K., Seitz, C., Skolarikos, A., Straub, M., & Knoll, T. (2016). EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *European urology*, 69(3), 468-474. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.040>
- [14] Solomchak, D. B., Kostitska, I. O., & Detsyk, O. Z. (2019). Analiz vzaiemozv'язkiv klasteriv metaboličnoho syndromu, asotsiovanykh iz porushenniam vodno-solovoho homeostazu, sechokamianoiu khvoroboiu ta inshymy zakhvoriuvanniamy sechovydilnoi systemy [Analysis of the interrelations for clusters of metabolic syndrome associated with impaired water-salt homeostasis, urolithiasis and other diseases of the urinary]. *Problemy endokrynnoi patolohii*, (2), 52-59. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.08>

- [15] Penniston, K. L., & Nakada, S. Y. (2018). Updates in the Metabolic Management of Calcium Stones. *Current urology reports*, 19(6), 41. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0791-2>
- [16] Messiah, S. E., Vidot, D. C., Somarriba, G., Haney, K., Aytur, S., Natale, R. A., Brosco, J. P., & Arheart, K. L. (2015). Obesity and cardiometabolic disease risk factors among US adolescents with disabilities. *World journal of diabetes*, 6(1), 200-207. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v6.i1.200>
- [17] Türk, C., Petfik, A., Sarica, K., Seitz, C., Skolarikos, A., Straub, M., & Knoll, T. (2016). EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *European urology*, 69(3), 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
- [18] Cho, S. T., Jung, S. I., Myung, S. C., & Kim, T. H. (2013). Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *International journal of urology*, 20(2), 208-213. <https://doi.org/10.1111/ij.1442-2042.2012.03131.x>
- [19] Moran, C. P., & Courtney, A. E. (2016). Managing acute and chronic renal stone disease. *The Practitioner*, 260(1790), 17-20.
- [20] Batagello, C. A., Monga, M., & Miller, A. W. (2018). Calcium Oxalate Urolithiasis: A Case of Missing Microbes?. *Journal of endourology*, 32(11), 995-1005. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0294>
- [21] Sakhaee, K., Maalouf, N. M., & Sinnott, B. (2012). Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(6), 1847-1860. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3492>
- [22] Kim, M. J., Hopfer, H., & Mayr, M. (2016). Harnsäure, Nierenerkrankungen und Nephrolithiasis [Uric acid, kidney disease and nephrolithiasis]. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 73(3), 159-165. [in German]. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000773>
- [23] Sanchez-Lozada, L. G., Rodriguez-Iturbe, B., Kelley, E. E., Nakagawa, T., Madero, M., Feig, D. I., Borghi, C., Piani, F., Cara-Fuentes, G., Bjornstad, P., Lanaspá, M. A., & Johnson, R. J. (2020). Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *American journal of hypertension*, 33(7), 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>
- [24] Lee, S. J., Oh, B. K., & Sung, K. C. (2020). Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clinical hypertension*, 26, 13. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y>
- [25] Dichi, I., Breganó, J. W., Simão, A. N. C., & Cecchini, R. (2014). *Role of Oxidative Stress in Chronic Diseases*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b16653>
- [26] Venturini, D., Simão, A. N., & Dichi, I. (2015). Advanced oxidation protein products are more related to metabolic syndrome components than biomarkers of lipid peroxidation. *Nutrition research*, 35(9), 759-765. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.06.013>
- [27] Morelli, N. R., Scavuzzi, B. M., Miglioranza, L. H. D. S., Lozovoy, M. A. B., Simão, A. N. C., & Dichi, I. (2018). Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62(3), 309-318. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000036>
- [28] Loperena, R., & Harrison, D. G. (2017). Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *The Medical clinics of North America*, 101(1), 169-193. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.004>
- [29] Chernenko, D. V., Chernenko, V. V., Zheltovska, N. I., & Savchuk, V. I. (2015). Faktory riska "idiopaticeskogo" kal'tsil-oksalatnogo nefrolitiazia i puti protivoretsidivnogo lecheniya [Risk factors for "idiopathic" oxalate urolithiasis and ways of antirecurrent treatment]. *Zdorov'e muzhchiny*, (2), 129-133. [in Russian].
- [30] Bigagli, E., & Lodovici, M. (2019). Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 5953685. <https://doi.org/10.1155/2019/5953685>

Сучасні аспекти лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь (огляд літератури)

О. В. Шершньова^{ID A,B,F}, І. О. Стецюк^{ID *C,D,E}, О. О. Лісова^{ID B,D}, Т. О. Хокер^{ID A,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

фібриляція передсердь, лікування, фактори ризику, антикоагулянтна терапія, контроль симптомів.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 748-753

*E-mail:

iryna.zsmu@gmail.com

Мета роботи – проаналізувати й узагальнити відомості наукової літератури щодо сучасних підходів до ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП).

Ґрунтуючись на результатах аналізу сучасної наукової літератури, наведено основні терапевтичні напрями та методи хірургічної корекції ФП. Зосередили увагу на необхідності лікування пацієнтів із ФП відповідно до стратегії ABC, що передбачає запобігання тромбоемболічним ускладненням (А), контроль симптомів (В), лікування супутніх захворювань та усунення факторів ризику (С). Проаналізували основні фактори ризику виникнення ФП, її взаємозв'язок з іншими серцево-судинними подіями (зокрема з рівнем смертності, частотою виникнення інсультів і гострого коронарного синдрому). Визначили основні шкали, що застосовують для об'єктивного оцінювання ризиків при ФП. Здійснили детальний аналіз різних стратегій застосування антикоагулянтної терапії. Описали основні підходи щодо контролю симптомів шляхом регуляції частоти ритму шлуночків, відновлення та підтримання синусового ритму з застосуванням кардіоверсії, призначенням антиаритмічних препаратів і катетерної абляції. Акцентували на необхідності виявлення та корекції супутніх захворювань, кардіометаболічних факторів ризику і способу життя, що доповнюють профілактику інсульту, зменшують тягар ФП і тяжкість симптомів.

Висновки. ФП присвячена чимала кількість клінічних досліджень, основна ідея яких полягає в інтегрованому веденні ФП для поліпшення прогнозу та якості життя пацієнта. За сучасними рекомендаціями, лікування пацієнтів із ФП має бути послідовним і відповідати стратегії ABC. Урахування етіологічних чинників, кардіометаболічних факторів ризику, способу життя, коморбідних станів дасть змогу лікарям своєчасно індивідуалізувати комплексне лікування пацієнтів із ФП.

Key words:

atrial fibrillation, treatment, risk factors, anticoagulant therapy, symptom control.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (6), 748-753

Modern aspects of treatment for patients with atrial fibrillation (a literature review)

O. V. Shershnyova, I. O. Stetsiuk, O. O. Lisova, T. O. Hawker

The aim of the work is to analyze and summarize the data of the scientific literature which highlight modern approaches to the management of patients with atrial fibrillation (AF).

In the article, on the basis of the modern literature analysis, the basic therapeutic directions and methods of surgical correction of AF are analyzed. Emphasis is placed on the need to treat AF patients in accordance with the ABC strategy, which includes the prevention of thromboembolic complications (A), control of symptoms (B), as well as treatment of comorbidities and elimination of risk factors (C). The main risk factors for AF, its relationship with other cardiovascular events (including mortality, stroke rate and acute coronary syndrome) are analyzed, the main scales used to objectively assess the risks of AF are determined, and detailed analysis of different strategies for anticoagulant therapy is conducted. The main approaches to the control of symptoms by regulating the frequency of ventricular rhythm, restoration and maintenance of sinus rhythm with the use of cardioversion, the administration of antiarrhythmic peptide and catheter ablation are considered. In addition, attention is paid to the need to identify and treat comorbidities, cardiometabolic risk factors and lifestyle, which complement stroke prevention and reduce the severity of AF and symptoms.

Conclusions. A large number of clinical studies is focused on AF, the main idea of which is the integrated management of AF to improve the prognosis and quality of patients' life. According to current recommendations, treatment of a patient with AF should be consistent and in accordance with the ABC strategy. Taking into account etiological factors, cardiometabolic risk factors, lifestyle, comorbid conditions will allow physicians to timely individualize complex treatment of patients with AF.

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша форма тахіаритмії, яку діагностують у загальній популяції в 2 % випадків [1,2].

Імовірність виникнення ФП істотно збільшується з віком: її виявляють у 3,8 % осіб віком понад 60 років і 9 % осіб, старших за 80 років. ФП асоційована з високою захворюваністю і смертністю, є тягарем і для пацієнтів, і для громадського здоров'я та економіки охорони здоров'я загалом [3].

ФП пов'язана зі збільшенням ризику смерті, насамперед кардіальної, вдвічі, незалежно від наявності інших факторів ризику. ФП – причина третини

всіх госпіталізацій з приводу порушень ритму серця. Основні чинники госпіталізації при ФП – необхідність її невідкладного усунення у зв'язку з тяжкою симптоматикою, гострою гемодинамічною нестабільністю, виникненням гострого коронарного синдрому, появою та наростанням серцевої недостатності, тромбоемболічних ускладнень.

ФП – причина 20 % випадків інсультів, від яких ризик смерті вдвічі вищий, а витрати на лікування в 1,5 раза більші, ніж при інсультах іншої етіології [4,5]. Крім того, ФП істотно погіршує якість життя пацієнтів і збільшує ризик виникнення когнітивної дисфункції.

Тому адекватний менеджмент хворих із ФП набуває важливого значення. Нині лікування пацієнтів із ФП ґрунтується на інтегрованому підході, що передбачає скоординований та узгоджений із пацієнтом індивідуальний алгоритм для забезпечення оптимальних результатів.

Мета роботи

Проаналізувати й узагальнити відомості наукової літератури щодо сучасних підходів до ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь.

Європейські рекомендації 2020 року щодо лікування ФП передбачають підхід ABC: А – антикоагулянтну терапію/профілактику інсульту (Anticoagulation/Avoid stroke), В – ефективний контроль симптомів (Better symptom management), С – серцево-судинні фактори ризику та супутні захворювання (Cardiovascular and Comorbidity optimization). Він спрощує інтегровану тактику ведення пацієнтів із ФП на різних рівнях охорони здоров'я [6]. У 2020 році опубліковано результати аналізу даних з Європейського реєстру ФП (EORP-AF) щодо прогнозу в пацієнтів залежно від дотримання принципів ABC. Встановлено, що у хворих із ФП, ведення яких здійснювали за цими принципами, комбінована кінцева точка (епізод тромбоемболії, гострий коронарний синдром або смерть від серцево-судинних причин), смерть від серцево-судинних причин, а також смерть від будь-якої причини реєстрували значно рідше, ніж в інших пацієнтів [7–9].

Антикоагулянтна терапія/профілактика інсульту (А). Загалом ФП збільшує ризик розвитку інсульту в 5 разів, але цей ризик неоднорідний і залежить від низки специфічних і модифікованих факторів, тому передусім потрібне визначення пацієнтів низького ризику, які не потребують антитромботичної терапії. Загальні фактори ризику інсульту підсумовані в базованій на клінічних факторах шкалі CHA₂DS₂-VASc (застійна серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ), вік ≥ 75 років, цукровий діабет (ЦД), інсульт, судинні захворювання, вік 65–74 роки, стать – жінки), згідно з якою пацієнтам із ≥ 1 фактором ризику необхідно визначити доцільність призначення оральних антикоагулянтів (ОАК). У сучасних настановах уточнено деякі фактори ризику цієї шкали: до СН, за яку нараховують 1 бал, додано гіпертрофічну кардіоміопатію; категорію «судинне захворювання» доповнено ангіографічно значущою коронарною хворобою.

При ініціації антитромботичної терапії необхідно оцінювати потенційний ризик кровотечі. За даними наукової літератури, шкала ризику ABC-bleeding (Age – вік, Biomarkers – біомаркери, Clinical history – анамнез попередньої кровотечі), що ґрунтується на біомаркерах, перевершує клінічні шкали ризику. Втім, інші дослідження не виявили переваги ABC-bleeding порівняно з HAS-BLED під час тривалого спостереження. До того ж, шкала HAS-BLED краща щодо виявлення пацієнтів низького ризику (0–2). Тому в чинних настановах відновлена важливість використання шкали HAS-BLED, яку визнано оптимальною для лікарів-практиків під час оцінювання ризику кровотеч.

Надалі потрібно зробити вибір антикоагулянтної терапії між НОАК та антагоністами вітаміну К [10]. Щодо терапії антагоністами вітаміну К (АВК) (частіше варфари-

ном), то порівняно з групою контролю або плацебо вона знижує ризик інсульту на 64 %, смертності – на 26 %, тому її досі призначають пацієнтам із ФП у всьому світі. Нині варфарин (ВФ) – єдиний препарат вибору з достатнім профілем безпеки у пацієнтів із ФП і ревматичною мітральною вадю серця або механічним протезом клапана серця [11]. Застосування АВК обмежене вузьким терапевтичним діапазоном, що зумовлює необхідність частого контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та корекції дози. Втім, при дотриманні адекватного часу в терапевтичному діапазоні (ЧТД) >70 % ВФ є ефективним і відносно безпечним препаратом [12–14]. Якість лікування ВФ (кількісно оцінюваний показник ЧТД на основі методу Розенталя або відсоткового співвідношення МНВ у діапазоні) корелює з частотою геморагічних і тромбоемболічних подій. Зазначимо, що при високих значеннях ЧТД ефективність застосування ВФ зрівняна з НОАК [13–15].

Численні фактори (генетичні, супутні приймання препаратів тощо) впливають на інтенсивність антикоагулянтної дії ВФ. Найпоширеніші з цих факторів об'єднано в шкалу SAMe-TT2R2 (жіноча стать, вік <60 років, супутні захворювання, препарати, що взаємодіють із варфарином (наприклад, аміодарон), куріння (≥ 2 роки), неєвропеїдна раса). Шкала дає змогу виявити пацієнтів, у яких менше шансів досягти задовільного значення ЧТД на терапії АВК (>2 балів). Якщо пацієнтам із SAMe-TT2R2 >2 призначають терапію АВК, необхідно докласти активних зусиль, що спрямовані на поліпшення ЧТД (наприклад, інтенсивніші регулярні огляди для хворих високого ризику, навчання/консультування, часті перевірки МНВ). Підвищений ризик кровотеч автоматично не спричиняє скасування ОАК у пацієнтів із ФП і ризиком інсульту [1, 14].

У хворих із неклапанною ФП частіше застосовують нові оральні антикоагулянти (НОАК): прямі інгібітори фактора Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан) або прямі інгібітори тромбіну (дабігатран). Порівняно з ВФ вони не потребують лабораторного контролю МНВ, визначення дози, мають кращий профіль безпеки та широкі «терапевтичне вікно», характеризуються стабільною антикоагулянтною дією та рідше взаємодіють з іншими лікарськими засобами.

Метааналіз 5 досліджень (RE-LY, ROCKET-AF, J-ROCKET AF, ARISTOTLE, та ENGAGE AF-TIMI 48) показав, що стандартні дози НОАК ефективніші та безпечніші в пацієнтів азіатського походження. НОАК показали також ефективність щодо профілактики інсульту та системної емболії. У дослідженні AVERROES у пацієнтів із ФП, які відмовилися або не переносили лікування АВК, апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу значно знижував ризик інсульту/системної емболії без істотної різниці за частотою серйозних кровотеч. У метааналізі цих досліджень НОАК асоціювалися з достовірним зниженням ризику інсульту/системної емболії на 19 %, а геморагічного інсульту – на 51 % [15]. Щодо зниження ризику ішемічного інсульту, то застосування цих препаратів зрівняне з АВК, але супроводжувалося вірогідним зниженням показників смерті від усіх причин на 10 % [15]. НОАК мають також перевагу в разі виникнення в пацієнтів особливих ситуацій: після ішемічного інсульту, внутрішньочерепного крововиливу, при підготовці

до кардіоверсії або абляції, у хворих із гострим або хронічним коронарним синдромом, яким виконують черезшкірне коронарне втручання.

У пацієнтів із високим ризиком інсульту та протипоказаннями до тривалої антикоагуляції може бути застосована черезшкірна оклюзія вушка лівого передсердя.

Ефективний контроль симптомів (В). Контроль частоти серцевого ритму (ЧСС) – невід’ємна складова лікування ФП, якої часто достатньо для зменшення вираженості симптоматики. У чинних рекомендаціях ESC збережено принцип, що терапевтична мета при першій спробі – досягти частоти ритму шлуночків <110/хв (тобто слабкий контроль). Лікування слід інтенсифікувати, коли зберігаються симптоми, дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), а також коли неможливо досягти майже 100 % бівентрикулярної стимуляції в пацієнтів з імплантованою системою ресинхронізації [15].

Фармакологічний контроль ЧСС можна досягти за допомогою β -блокаторів (ББ), дигоксину, дилтіазему, верапамілу чи комбінованої терапії. Деякі антиаритмічні препарати (аміодарон, дронедазон, соталол) також можуть зменшувати ЧСС, але їх слід застосовувати лише для контролю серцевого ритму. Вибір препарату для контролю ЧСС залежить від симптомів, коморбідних станів і потенційних побічних ефектів. ББ застосовують як препарати першої лінії при ФП для контролю ЧСС. Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл і дилтіазем) забезпечують задовільний контроль ЧСС і також можуть зменшувати вираженість симптомів ФП. Дигоксин і дигітоксин не ефективні в пацієнтів із надмірною активацією симпатичної нервової системи. Для зниження ЧСС аміодарон може мати значення у випадках-виключеннях, коли не вдається контролювати ЧСС за допомогою комбінованої терапії, в пацієнтів, у яких не може бути застосований нефармакологічний контроль ЧСС (абляція АВ-вузла, встановлення пейсмейкера) [1,15].

Стратегія контролю ритму спрямована на відновлення, підтримання синусового ритму та поєднує лікувальні підходи, що включають кардіоверсію, призначення антиаритмічних препаратів (ААП) і катетерну абляцію поряд з адекватним контролем ЧСС, антикоагулянтною терапією та комплексною профілактикою серцево-судинних подій [16].

Фармакологічна кардіоверсія (зокрема підхід «таблетка в кишені») – планова процедура, що показана гемодинамічно стабільним хворим. Частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, частота дихання та насичення киснем особливо важливі під час оцінювання гемодинамічної стабільності й адекватності контролю ЧСС при ФП. Визначення препарату ґрунтується на типі й тяжкості асоційованої з ФП хвороби серця. Так, флекаїнід (та інші препарати класу Ic) показаний хворим без істотної гіпертрофії ЛШ, систолічної дисфункції ЛШ чи ішемічної хвороби серця (ІХС), а аміодарон здебільшого рекомендований пацієнтам із СН. Препарат для кардіоверсії з найшвидшою дією – вернакалант, який показаний хворим із нетяжкими СН та ІХС; слід враховувати його більшу ефективність порівняно з аміодароном і флекаїнідом. Ібутилід ефективний для конверсії в синусовий ритм тріпотіння передсердь. У деяких амбулаторних пацієнтів із нечастими пароксизмами

ФП окреме застосування флекаїніду чи пропafenону менш ефективно, ніж фармакологічна кардіоверсія в стаціонарі, проте у зв’язку з більш ранньою можливістю втручання може бути методом вибору [17].

Тривале застосування ААП для контролю ритму менш ефективно, ніж абляція, але його можна призначати як доповнення до неї, а також у пацієнтів, які не відповідають критеріям відбору для втручання.

Серед основних ААП, що рекомендують для тривалого використання, на першому місці – аміодарон (призначають усім хворим із ФП, у т. ч. пацієнтам із СН і зниженою фракцією викиду), дронедазон (для пацієнтів із ФП і збереженою ФВ ЛШ, ішемічними чи клапанними хворобами серця), флекаїнід або пропafenон (для хворих із нормальною функцією ЛШ і без структурних уражень серця). Лікування ААП не рекомендоване хворим із постійною формою ФП, пацієнтам з істотними порушеннями провідності, якщо не встановлено водій ритму для уникнення брадикардії [18].

Катетерна абляція ФП – метод профілактики рецидивів ФП, що добре себе зарекомендував [1,19]. Вона спрямована на утримання синусового ритму та поліпшення симптомів, безпечна й ефективна альтернатива ААП [19]. Цей метод показав ефективність щодо підтримки синусового ритму в пацієнтів із пароксизмальною та персистентною ФП. Катетерна абляція ФП рекомендована для відновлення функції ЛШ, коли є припущення про ФП-асоційовану тахі-індуковану кардіоміопатію [19]. Як правило, абляцію рекомендують як терапію другої лінії при неефективності ААП I або III класів.

Докази щодо впливу катетерної абляції на великі серцево-судинні події очікують отримати в результаті дослідження EAST [20], а отже перспективними є і інші дослідження в цьому напрямі.

Хірургічну абляцію треба розглядати передусім після невдалої транскатетерної абляції.

Серцево-судинні фактори ризику та супутні захворювання: виявлення та ведення (С). Компонент «С» алгоритму ABC включає виявлення та курацію супутніх захворювань, кардіометаболічних факторів ризику та нездорового способу життя. Усунення факторів ризику та лікування серцево-судинних захворювань доповнюють профілактику інсульту, зменшують тягар ФП і тяжкість симптомів [1,21].

Наявність і виразність серцево-судинних факторів ризику та супутніх захворювань істотно впливають на ризик виникнення ФП протягом життя. Континуум зі способу життя, факторів ризику і серцево-судинних захворювань може спричиняти ремоделювання передсердь/виникнення кардіоміопатії та ФП, що найчастіше є результатом дії низки чинників (часто без специфічних порогових значень) [21].

Як першочергову тактику експерти рекомендують контроль артеріального тиску в пацієнтів із ФП і артеріальною гіпертензією для зниження ризику рецидивів ФП, ризику інсульту та кровотеч. Рекомендації щодо коригування інших факторів ризику, як-от ожиріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність і синдром обструктивного апное сну, належать до нижчого класу (IIa, B або C) [1,21].

Модифікація способу життя при ФП передбачає нормалізацію маси тіла, оскільки ожиріння прогресивно

збільшує ризик розвитку ФП, а також ризик виникнення ішемічного інсульту, тромбоемболічних ускладнень і смерті в пацієнтів із ФП. Також інтенсивне зниження маси тіла та комплексне лікування супутніх серцево-судинних факторів ризику призводить до більш вираженого зменшення рецидивів і симптомів ФП. Зловживання алкоголем – фактор ризику виникнення ФП і кровотеч у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію (через недостатню прихильність до терапії, захворювання печінки, ризик кровотеч із варикозно розширених вен і ризиків серйозних травм), може бути асоційоване з тромбоемболічними подіями та смертю [21].

Численні невеликі дослідження свідчать про зв'язок між ФП і фізичним навантаженням високої інтенсивності, що пов'язане передусім із тривалими заняттями спортом. Тому пацієнтів слід орієнтувати на виконання фізичних навантажень помірної інтенсивності та рекомендувати відмовлятися від постійних надмірних навантажень, особливо особам віком понад 50 років [22].

Особливу увагу слід звернути на коморбідний перебіг ФП. У чинних рекомендаціях ESC наведено багато особливих ситуацій, що пов'язані з наявністю ФП, і тактику ведення таких випадків. Це стосується СН, клапанних вад серця, хронічної хвороби нирок, захворювання периферичних судин, ендокринних захворювань і хвороб шлунково-кишкового тракту тощо [1,21,23]. Проте через доволі довгий перелік цих ситуацій та обмежену структуру документа, інформація, що міститься в цьому розділі, не вичерпна.

Висновки

1. Фібриляція передсердь – один із найпоширеніших типів аритмії в дорослих, що істотно підвищує ризик смерті, виникнення інфаркту міокарда, загострення серцевої недостатності, інсульту. ФП присвячено чимало клінічних досліджень, їхня основна ідея – інтегроване ведення ФП для поліпшення прогнозу та якості життя пацієнта.

2. Згідно з чинними настановами, ведення пацієнтів із ФП має бути послідовним і відповідати стратегії ABC, що передбачає запобігання тромбоемболічним ускладненням (А), контроль симптомів шляхом регуляції частоти ритму шлуночків і/або відновлення синусового ритму та його збереження (В), а також лікування супутніх захворювань і усунення факторів ризику (С).

3. Урахування етіологічних чинників, кардіометаболічних факторів ризику, способу життя, коморбідних станів дасть змогу лікарям своєчасно індивідуалізувати комплексне лікування пацієнтів із ФП.

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні наукових даних щодо впливу коморбідної патології на перебіг ФП і вибір стратегії лікування пацієнтів із різними супутніми захворюваннями.

Фінансування

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 28.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0002-9675-0425](https://orcid.org/0000-0002-9675-0425)

Стецюк І. О., PhD, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3698-0181](https://orcid.org/0000-0002-3698-0181)

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

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

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

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

Information about authors:

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

Stetsiuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

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

Список літератури

- [1] Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks et al. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database / J. S. Steinberg et al. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2018. Vol. 11, Iss. 7. P. e006274. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006274>
- [3] American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin et al. *Circulation*. 2019. Vol. 139, Iss. 10. P. 56-528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- [4] Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update / D. J. Angiolillo et al. *Circulation*. 2021. Vol. 143, Iss. 6. P. 583-596. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438>
- [5] Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. / O. K. Jawitz et. al. *American heart journal*. 2020. Vol. 227. P. 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.014>
- [6] Lip G. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nature reviews. Cardiology*. 2017. Vol. 14, Iss. 11. P. 627-628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>
- [7] Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway / M. Proietti et al. *The American journal of medicine*. 2018. Vol. 131, Iss. 11. P. 1359-1366.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012>

- [8] Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study / M. Yoon et al. *Thrombosis and haemostasis*. 2019. Vol. 119, Iss. 10. P. 1695-1703. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>
- [9] Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the AHERO-AF study cohort / D. Pastori et al. *Mayo Clinic proceedings*. 2019. Vol. 94, Iss. 7. P. 1261-1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
- [10] Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population / K. Gupta et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2019. Vol. 19, Iss. 1. P. 142. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1116-1>
- [11] Perioperative Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation / B. Nazha et al. *Circulation*. 2018. Vol. 138, Iss. 14. P. 1402-1411. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031457>
- [12] Михайловський Я. М. Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1. С. 12-17. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>
- [13] Kolesnyk M. Y., Mykhailovskiy Y. M. The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European scientific journal*. 2021. Vol. 1, N 1. P. 37-43.
- [14] Колесник М. Ю., Камішний О. М., Михайловський Я. М. Взаємозв'язок поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розвитком геморагічних ускладнень при терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь: результати одноцентрового річного спостереження. *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 1. С. 54-59.
- [15] World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update / B. Freedman et al. *Global heart*. 2021. Vol. 16, Iss. 1. P. 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>
- [16] Symptom Burden of Atrial Fibrillation and Its Relation to Interventions and Outcome in Europe. / Schnabel R.B., Pecen L., Rzyeewa N., et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7, Iss. 11. e007559. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007559>
- [17] Alobaida M., Alrumayh A. Rate control strategies for atrial fibrillation. *Annals of medicine*. 2021. Vol. 53, Iss. 1. P. 682-692. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930137>
- [18] Schnabel R. B., Rillig A., Kirchhof P. Vorhofflimmern [Atrial fibrillation]. *Der Internist*. 2021. Vol. 62, Iss. 10. P. 1065-1073. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-01067-0>
- [19] Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: A Review of the Literature / A. Di Monaco et al. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2022. Vol. 9, Iss. 4. P. 94. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040094>
- [20] Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / P. Kirchhof et al. *The New England journal of medicine*. 2020. Vol. 383, Iss. 14. P. 1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
- [21] Lau D. H., Linz D., Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2019. Vol. 11, Iss. 4. P. 563-571. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.08.007>
- [22] Exercise and Atrial Fibrillation: Prevention or Causation? / A. D. Elliott et al. *Heart, lung & circulation*. 2018. Vol. 27, Iss. 9. P. 1078-1085. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.296>
- [23] Heijman J., Linz D., Schotten U. Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities. *Annual review of physiology*. 2021. Vol. 83. P. 83-106. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031720-085307>
- [3] Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- [4] Angiolillo, D. J., Bhatt, D. L., Cannon, C. P., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Goodman, S. G., Granger, C. B., Holmes, D. R., Lopes, R. D., Mehran, R., Moliterno, D. J., Price, M. J., Saw, J., Tanguay, J. F., & Faxon, D. P. (2021). Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective: 2021 Update. *Circulation*, 143(6), 583-596. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438>
- [5] Jawitz, O. K., Wang, T. Y., Lopes, R. D., Chavez, A., Boyer, B., Kim, H., Anstrom, K. J., Becker, R. C., Blackstone, E., Ruel, M., Thourani, V. H., Puskas, J. D., Gerdisch, M. W., Johnston, D., Capps, S., Alexander, J. H., & Svensson, L. G. (2020). Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *American heart journal*, 227, 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.014>
- [6] Lip G. (2017). The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nature reviews. Cardiology*, 14(11), 627-628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>
- [7] Proietti, M., Romiti, G. F., Olshansky, B., Lane, D. A., & Lip, G. (2018). Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *The American journal of medicine*, 131(11), 1359-1366.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.06.012>
- [8] Yoon, M., Yang, P. S., Jang, E., Yu, H. T., Kim, T. H., Uhm, J. S., Kim, J. Y., Sung, J. H., Pak, H. N., Lee, M. H., Joung, B., & Lip, G. (2019). Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thrombosis and haemostasis*, 119(10), 1695-1703. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693516>
- [9] Pastori, D., Pignatelli, P., Menichelli, D., Violi, F., & Lip, G. (2019). Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the AHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clinic proceedings*, 94(7), 1261-1267. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.022>
- [10] Gupta, K., Trocio, J., Keshishian, A., Zhang, Q., Dina, O., Mardekian, J., Nadkarni, A., & Shank, T. C. (2019). Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population. *BMC cardiovascular disorders*, 19(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1116-1>
- [11] Nazha, B., Pandya, B., Cohen, J., Zhang, M., Lopes, R. D., Garcia, D. A., Sherwood, M. W., & Spyropoulos, A. C. (2018). Perioperative Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, 138(14), 1402-1411. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031457>
- [12] Mykhailovskiy, Ya. M. (2022). Vplyv klinichnykh i henetychnykh chynnykh na stabilnist antykoahulyatsii varfarynom u khvorykh iz fibrylyatsiieiu peredserd [The influence of clinical and genetic factors on the stability of warfarin's anticoagulant effect in patients with atrial fibrillation] *Patologia*, 19(1), 12-17. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>
- [13] Kolesnyk, M. Y., & Mykhailovskiy, Y. M. (2021). The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European scientific journal*, (1), 37-43.
- [14] Kolesnyk, M. Yu., Kamyshny, O. M & Mikhailovsky, Ya. M. (2018). Vzaemovziazok polimorfizmu henu CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 z rozvytkom hemorahichnykh uskladnen pry terapii varfarynom u khvorykh z fibrylyatsiieiu peredserd: rezultaty odnotsentrovoho richnoho sposterezhenia [The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphism and hemorrhagic complications of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation: a single-center one-year study]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (1), 54-59. [in Ukrainian].
- [15] Freedman, B., Hindricks, G., Banerjee, A., Baranchuk, A., Ching, C. K., Du, X., Fitzsimons, D., Healey, J. S., Ikeda, T., Lobban, T., Mbakwem, A., Narasimhan, C., Neubeck, L., Noseworthy, P., Philbin, D. M., Jr, Pinto, F. J., Rwebermbemba, J., Schnabel, R. B., Svendsen, J. H., Aguinaga, L., ... Stepinska, J. (2021). World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update. *Global heart*, 16(1), 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>

References

- [1] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Steinberg, J. S., O'Connell, H., Li, S., & Ziegler, P. D. (2018). Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmic Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 11(7), e006274. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006274>

- [16] Schnabel, R. B., Pecun, L., Rzayeva, N., Lucerna, M., Purmah, Y., Ojeda, F. M., De Caterina, R., & Kirchhof, P. (2018). Symptom Burden of Atrial Fibrillation and Its Relation to Interventions and Outcome in Europe. *Journal of the American Heart Association*, 7(11), e007559. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007559>
- [17] Alobaida, M., & Alrumayh, A. (2021). Rate control strategies for atrial fibrillation. *Annals of medicine*, 53(1), 682-692. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930137>
- [18] Schnabel, R. B., Rillig, A., & Kirchhof, P. (2021). Vorhofflimmern [Atrial fibrillation]. *Der Internist*, 62(10), 1065-1073. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-01067-0>
- [19] Di Monaco, A., Vitulano, N., Troisi, F., Quadrini, F., Romanazzi, I., Calvi, V., & Grimaldi, M. (2022). Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: A Review of the Literature. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(4), 94. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040094>
- [20] Kirchhof, P., Camm, A. J., Goette, A., Brandes, A., Eckardt, L., Elvan, A., Fetsch, T., van Gelder, I. C., Haase, D., Haegeli, L. M., Hamann, F., Heidbüchel, H., Hindricks, G., Kautzner, J., Kuck, K. H., Mont, L., Ng, G. A., Rekosz, J., Schoen, N., Schotten, U., ... EAST-AFNET 4 Trial Investigators (2020). Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*, 383(14), 1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>
- [21] Lau, D. H., Linz, D., & Sanders, P. (2019). New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Cardiac electrophysiology clinics*, 11(4), 563-571. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.08.007>
- [22] Elliott, A. D., Linz, D., Verdicchio, C. V., & Sanders, P. (2018). Exercise and Atrial Fibrillation: Prevention or Causation?. *Heart, lung & circulation*, 27(9), 1078-1085. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.296>
- [23] Heijman, J., Linz, D., & Schotten, U. (2021). Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities. *Annual review of physiology*, 83, 83-106. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031720-085307>

Лімфопроліферативне захворювання – хвороба Кастлемана у дитини з дебютом в ранньому віці (клінічний випадок)

О. М. Муквич ¹A,D,F, Н. М. Вдовіна ¹A-E, Г. І. Климнюк ²A,B,E,F,
Л. І. Омельченко ¹A,D,F, Т. А. Грідіна ¹A-C,E,F, Н. Б. Мацюк ¹B,C,D

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, ²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

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

Ключові слова:

хвороба Кастлемана, лімфопроліферативний синдром, IL-6, ген регуляторного фактора інтерферону (IRF8), діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 754-759

*E-mail: nvdoc77@gmail.com

Хвороба Кастлемана (ангіофолікулярна лімфома, гігантська гіперплазія лімфатичного вузла, псевдопухлина Кастлемана) – недостатньо вивчене орфанне лімфопроліферативне захворювання з тривалим безсимптомним перебігом і високим ризиком малігнізації.

Варіабельність клінічної картини цієї хвороби спричиняє труднощі для діагностики.

Мета роботи – ознайомити клініцистів, підвищити ефективність своєчасної діагностики та лікування хвороби Кастлемана (ХК) в дітей для запобігання малігнізації та для поліпшення прогнозу.

Результати. Наведено клінічний випадок ХК у хлопчика віком 3,5 роки з тривалим анамнезом лихоманки, затримки темпів росту, пітливістю, артралгіями, анемією, високими гострофазовими показниками крові, підвищенням IL-6. Здійснили складний діагностичний пошук, виключивши інфекційні, імунодефіцитні, аутоімунні стани. Галіново-васкулярний тип ХК підтверджено даними імуногістохімічного дослідження після ексцизійної біопсії лімфатичних вузлів. Спостерігали швидку позитивну динаміку після радикального видалення конгломерату лімфатичних вузлів. За даними катamnестичного спостереження, через 8 місяців пацієнт перебуває в клініко-лабораторній ремісії.

Висновки. Хворобу Кастлемана потрібно включати до алгоритму пошуку при лімфопроліферативних захворюваннях. Визначення ролі мутації в гені регуляторного фактора інтерферону (IRF8) викликає науковий інтерес для уточнення етіології цього захворювання.

Key words:

Castleman's disease, lymphoproliferative syndrome, IL-6, interferon regulatory factor, genes (IRF8), children.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 754-759

Lymphoproliferative disorder – Castleman's disease with early childhood-onset in a child (a clinical case)

O. M. Mukvich, N. M. Vdovina, H. I. Klymniuk, L. I. Omelchenko, T. A. Hridina, N. B. Matsiuk

Castleman's disease (angiofollicular lymphoma, giant lymph node hyperplasia, Castleman's pseudotumor) is an understudied orphan lymphoproliferative disease with a long period of asymptomatic course and a high risk of malignancy, and variability of its clinical features can cause difficulties in diagnosis.

The aim of the study. To acquaint clinicians and increase the effectiveness of early diagnosis and treatment of Castleman's disease (CD) in children to prevent malignancy and improve prognosis.

Results. The article presents a clinical case of CD in a 3.5-year-old boy with a long history of fever, stunted growth, sweating, arthralgia, anemia, high laboratory inflammatory factors, elevated IL-6. There was a complex diagnostic search except for infectious, immunodeficiency, autoimmune conditions. The diagnosis of hyaline-vascular type of CD was confirmed by immunohistochemical examination after lymph node excisional biopsy. Rapid positive dynamics was noted after radical removal of the lymph node conglomerate. At follow-up after 8 months, the patient met criteria for clinical and laboratory remission.

Conclusions. Castleman's disease should be included in the search algorithm for lymphoproliferative diseases. Determining the role of genetic mutations in interferon regulatory factor (IRF8) is of scientific interest to clarify the etiology of this disease.

Лімфопроліферативні захворювання у дітей – гетерогенна група хвороб, що виявляються як аномальна експансія лімфоїдних клітин, що найчастіше виникають на фоні імунної дисфункції. Ризик виникнення справжнього злоякісного новоутворення у таких дітей значно вищий, ніж в імунокомпетентних. До лімфопроліферативних захворювань належать різні форми лімфом, лейкоїдів, а також такі імунодефіцитні стани, як аутоімунний лімфопроліферативний синдром, Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром (синдром Дункана) і хвороба Кастлемана (ХК) [1].

Хвороба Кастлемана (ангіофолікулярна лімфома, гігантська гіперплазія лімфатичного вузла, псевдопухлина Кастлемана) – доброякісне недостатньо вивчене лімфопроліферативне захворювання з тривалим безсимптомним перебігом і високим ризиком малігнізації. Перший випадок ХК описано американським патологом Бенджаміном Кастлеманом у 1954 році в пацієнта з солітарною медіастинальною гіперплазією лімфовузлів [2,3]. До сьогодні у світі описано майже 400 випадків ХК без особливостей залежно від статі, більшість випадків – у дорослих осіб (середній вік – 30–40 років). Поширеність

ХК вивчено недостатньо, за наявними даними становить приблизно 1 хворий на 100 тисяч населення, статистичні дані в Україні відсутні [3–5].

Розрізняють такі типи ХК [6,7]: за поширеністю – уніцентричний, локальний (UCD) та мультицентричний (MCD) (HHV-8-асоційований, HHV-8 негативний або ідіопатичний і POEMS-синдром); за патогістологічною картиною – гіаліново-васкулярний, плазмоклітинний, змішаний типи.

Є кілька гіпотез етіопатогенезу ХК: аутоімунна, аутозапальна, неопластична, вірусна [3,4,8]. Головна роль у розвитку ХК належить підвищенню IL-6, функціями якого є індукція диференціювання і проліферація В- і Т-лімфоцитів, зокрема активація гіперпродукції ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF), стимуляція гемопоезу, формування гострофазових реакцій [14]. Під час експериментальних досліджень доведено, що IL-6 індукує в мишей характерні для ХК зміни лімфатичних вузлів, а призначення моноклональних антитіл проти IL-6 при мультицентричних формах ХК показало високу ефективність [3]. Роль герпесвірусу HHV-8 у патогенезі ХК полягає в тому, що він індукує вірусний білок – гомолог IL-6 (vIL-6), який стимулює процеси неопластичності та гемопоезу. HHV-8-асоційовану форму ХК, як правило, діагностують при ВІЛ-інфекції [3,7,10].

ХК – не спадкове захворювання, але останнім часом активно вивчають наявність генетичної схильності та здійснюють пошук генів-кандидатів. Дослідники повідомляють про велику кількість молекулярних і генетичних мутацій, зокрема в генах JAK1, JAK2, JAK3, що можуть бути задіяні в виникненні цього патологічного стану та поширені при інших онкогематологічних захворюваннях, а також високоспецифічні [8,11]. У кількох рандомізованих дослідженнях виділяють такі нечасті (до 20 % випадків), але високоспецифічні мутації: точкова мутація N666S у гені тромбозитарного походження PDGFRB (рецептор фактора росту b) при уніцентричному варіанті ХК, мутація NCOA4 (також відомий як білок 70, асоційований із рецептором андрогена (ARA70), коактиватор ряду ядерних рецепторів) при ідіопатичній мультицентричній формі ХК [8,12].

Повідомляють про асоціацію мутацій у генах первинного імунodefіциту, аутозапальних захворювань і ХК [9]. Так, наприклад, описано випадок виникнення мультицентричного ідіопатичного варіанта ХК у чоловіка з мутацією в MEFV гені (сімейної середземноморської лихоманки) [13], що може бути пов'язано з активацією інфламасом і гіперпродукцією прозапальних цитокінів. В іншій публікації описано картину мультицентричної форми ХК у 5-річного хлопчика з мутацією DADA2 [14].

Відомо, що IRF8 (Interferon regulatory factor 8) – білок, локалізований у цитоплазмі та ядрі, що є важливим фактором для розвитку моноцитів і дендритних клітин. Мутації в цьому гені можуть спричиняти розвиток первинного імунodefіциту й істотно підвищують ризик і тяжкість перебігу мікобактеріальних інфекцій [15]. Білок IRF8 – потенційний супресор пухлин в організмі людини, опосередковує експресію JAK1 і STAT1 для регуляції апоптозу в некротворних ракових клітинах, особливо лімфатичних вузлах і селезінці. Його вважають одним із нових маркерів деяких онкологічних захворювань, як от гострої мієлоцитарної лейкемії, мієлоїдної саркоми тощо [16]. У доступній фаховій літературі не виявили

відомостей щодо можливої ролі IRF8 у виникненні ХК, але, враховуючи його участь у гемопоезі й імунпроліферації, її не можна виключати, а отже необхідні наступні дослідження.

Клінічні прояви ХК залежать від типу та локалізації патологічного процесу, можуть маскуватися під інші захворювання: ревматичні, інфекційні, онкогематологічні тощо. Найчастіший симптом – істотне збільшення окремих груп лімфатичних вузлів. Для захворювання характерна також тривала лихоманка, пітливість, втрата маси тіла, загальна слабкість, гепатоспленомегалія, поліморфний висип, що супроводжуються лабораторними показниками імунзапальної активності (анемія, гіпергаммаглобулінемія, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), рівня С-реактивного білка (СРБ)). Інколи захворювання може мати тривалий безсимптомний перебіг [3,4,17]. У дітей ХК діагностують набагато рідше, здебільшого гіаліново-васкулярного типу; воно має сприятливіший прогноз. У 35 % випадків уражаються лімфатичні вузли грудної клітки, в 30 % – черевної порожнини, в 28 % – шиї, в 8 % хворих – периферичні, зокрема аксиллярні лімфатичні вузли [4,17].

Оскільки захворювання має орфанний характер і характеризується гетерогенністю форм, тривалий час не було уніфікованих рекомендацій щодо його діагностики та лікування. В 2012 році започатковано Castleman Disease Collaborative Network (CDCN), членами якого є 42 експерти з 10 країн світу, а також відкрито міжнародний реєстр хворих на ХК – ACCELERATE [18]. Один з організаторів, учасників і пацієнтів із мультицентричною формою ХК – лікар Девід Фадженбаум. Завдяки зусиллям CDCN у 2018 році з'явився перший міжнародний уніфікований протокол з лікування ідіопатичної мультицентричної форми [19], а в 2020 році – з діагностики та лікування уніцентричної форми ХК [7]. Залежно від тяжкості перебігу та типу ХК застосовують хірургічні методики, радіотерапію, хіміотерапію, генно-інженерні біологічні препарати; монотерапія кортикостероїдами малоефективна [3,4].

Прогноз ХК залежить від форми захворювання, своєчасності діагностики, тактики лікування. При уніцентричному варіанті прогноз сприятливіший: у більшості хворих після видалення ураженого лімфатичного вузла настає одужання. У разі мультицентричної форми п'ятирічна виживаність у дорослих становить 65–88 %, у 20 % випадків можлива трансформація в лімфому [9,19].

Мета роботи

Ознайомити клініцистів, підвищити ефективність своєчасної діагностики та лікування хвороби Кастлемана в дітей для запобігання малігнізації та для поліпшення прогнозу.

Матеріали і методи дослідження

Наведено клінічний випадок власного спостереження хвороби Кастлемана в дитини з дебютом у ранньому віці, тривалим анамнезом лихоманки, пітливістю, затримкою темпів росту, вираженими лабораторними ознаками системної запальної відповіді та складним діагностичним пошуком.

Клінічний випадок

Хлопчик віком 3,5 роки вперше госпіталізований у відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» через 9 місяців від початку захворювання зі скаргами на постійне підвищення температури до субфебрильних показників, осалгії, артралгії, підвищену втомлюваність, слабкість (більшу частину часу проводив у ліжку), профузну пітливість під час сну, затримку темпів росту в останні пів року. Початок захворювання мати пов'язувала з перенесеною респіраторною інфекцією, що перебігала з кашлем, лихоманкою, надалі почали турбувати артралгії в правому плечовому, лівому над'яtkово-гомільковому, колінних суглобах, з'явилися виражена слабкість, пітливість, одноразова плямисто-папульозна висипка.

Лабораторно визначили підвищення ШОЕ до 63 мм/год, анемію (Hb 78–101 г/л), тромбоцитоз $621 \times 10^9/\text{л}$, помірний аніцитоз, пойкилоцитоз, підвищення СРБ (96–115 мг/л), АСЛО (600 Од.), ревматоїдного фактора (РФ) (18,7 МО/мл); прокальцитонін, антинуклеарні антитіла (ANA) та нейронспецифічна енолаза – в межах референтних значень.

Цю симптоматику захворювання лікарі за місцем проживання хворого визначили як властиву бактеріальній інфекції неуточної етіології, залізодефіцитній анемії, гострій кропив'янці. Пацієнт отримав кілька курсів антибактеріальної терапії, препаратів заліза, полівітамінів, але зберігався субфебрилітет, артралгії, залишались високими показники системної запальної відповіді (ШОЕ – 56 мм/год, феритин – 516,87 нг/мл, СРБ – 144,6 мг/л), РФ – 16 МО/мл.

Надалі дитячі інфекціоністи, гематологи, ревматологи неодноразово консультували й стаціонарно лікували дитину в різних медичних установах України. У результаті інструментальних досліджень виявили ехографічні ознаки гепатоспленомегалії, що посилювалися з часом. Не визначили УЗ симптоми патології м'яких тканин колінних, над'яtkово-гомількових, кульшових, променево-зап'ясткових суглобів. МРТ крижово-клубових з'єднань без патології. Виключили хламідію, мікоплазму, ВІЛ інфекції, не діагностували вірусні гепатити, сифіліс. Встановили позитивні ІgG до EBV, призначили курси антибактеріальних препаратів, нестероїдні протизапальні препарати, ацикловір – без покращення.

З анамнезу життя: дитина від другої вагітності, TORCH у матері (цитомегаловірус, герпес, токсоплазмоз), других фізіологічних пологів, маса при народженні – 3700 г, довжина тіла – 54 см; перебував на грудному вигодовуванні до 1,5 року, ріс і розвивався згідно з віком. Травми, операції батьки заперечують.

В анамнезі – часті респіраторні захворювання (фолікулярна ангіна, гострий бронхіт, тонзиліт, аденоїдит), ротавірусна інфекція. Вакцинований за календарем, остання реакція Манту з ТО негативна. На дитячій інфекції не хворів. Дані релевантного анамнезу: алергологічний анамнез не визначено, спадковість обтяжена – захворювання суглобів і цукровий діабет 2 типу по лінії батька.

На час госпіталізації в відділення температура тіла 37,6 °С, частота серцевих скорочень – 108 уд./хв, частота дихальних рухів – 28 за хвилину, маса тіла – 15 кг,

зріст – 97 см (-1 сигма), індекс маси тіла – 16 кг/м². Стан дитини під час госпіталізації середньотяжкий внаслідок інтоксикаційного синдрому, артралгії. Хлопчик збудливий, астенозований, швидко виснажується. Апетит помірно знижений, вибірковий. Шкірні покриви бліді, чисті, параорбітальні «тіні». Слизова оболонка ротоглотки рожева, чиста. Мигдалики II ст., рихлі, без нальотів. Периферичні лімфовузли дрібні, безболісні, еластичні, не спаяні з навколишніми тканинами. В легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Серцеві тони звучні, дихальна аритмія, м'який систолічний шум на верхівці. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка: права частка пальпується на 2,5 см від краю реберної дуги, щільно-еластичної консистенції, селезінка пальпується біля краю реберної дуги. Діурез достатній, дефекація 1 раз на добу, випорожнення забарвлені, без патологічних домішок. Суглобовий синдром виявляється як поліартралгії без клінічних ознак артриту: суглоби правильної конфігурації, гіпермобільні, безболісні, негарячі, рухи в повному обсязі.

Під час перебування в стаціонарі виключили інфекційну патологію (мікробіологічні дослідження крові та сечі негативні; серологічні дослідження на ієрсиніоз, псевдотуберкульоз, бруцельоз, ВІЛ, RW негативні; квантифероновий тест негативний), первинні імунodefіцити (зокрема autoimmune lymphoproliferative syndrome – ALPS), онкогематологічні захворювання (за даними мієлограми розширення мегакаріоцитарного ростка, диспоез не виявлено, визначили підвищений вміст плазмоцитів – 1 %, відносна кількість бластних клітин – 0,8%), альфа-фетопротеїн у нормі).

Незважаючи на терапію (антибактеріальну, дезінтоксикаційну), утримувалась клінічна симптоматика, не виявили покращення лабораторних показників. Так, зберігалась анемія середнього ступеня тяжкості, підвищення ШОЕ – 63–72 мм/год, рівня СРБ – 130–207 мг/л, феритину – 549 нг/мл; виявлено збільшення ІL-6 шестеро, а також ДНК EBV ПЛР (буквальний зішкріб) – $1,64 \times 10^4$ копій. У результаті панельного екзомного секвенування (панель первинного імунodefіциту) в лабораторії Invitae (США) виявили гетерозиготне носійство мутації в гені IRF8-с.398T>C (p.Val133Ala).

Під час УЗД звернули увагу на множинні мезентеріальні лімфовузли розміром до 15–20 мм, що мали звичайну структуру, в параумбілікальний ділянці – конгломерат лімфовузлів розміром 56 × 25 мм, неправильної форми та з нерівними контурами, зниженої ехогенності, втратою диференціації шарів, неоднорідною структурою, значно посиленою васкуляризацією, встановили ознаки вільної рідини у правому фланку – 10,2 мм, помірну гепатоспленомегалію.

Через наявність клініко-лабораторних змін та ехографічних ознак лімфаденопатії вирішили виконати комп'ютерну томографію грудної клітки, черевної порожнини, органів малого таза з внутрішньовенним контрастуванням. У результаті виявили КТ ознаки мезентеріальної лімфаденопатії, гепатоспленомегалії. Для виключення лімфопроліферативного захворювання здійснили типову лапароскопію, під час неї на корені брижі виявили конгломерат лімфовузлів із додатковою пульсацією, лімфовузол видалили та здійснили гістологічне дослідження. За даними патогістологічного

дослідження визначили неспецифічні зміни, що оцінили як реактивні: гіперплазію лімфатичного вузла з великою кількістю макрофагів, зокрема ксантомних клітин, збіднення структури лімфатичного вузла лімфоїдними елементами.

Враховуючи тривалу лихоманку, лабораторні ознаки системної запальної відповіді, підвищення IL-6, гепатоспленомегалію, артралгії, макулопапульозну висипку, дитині встановили попередній діагноз: ювенільний ідіопатичний артрит, системний варіант за критеріями ILAR [20]. Призначили глюкокортикоїдну терапію (метилпреднізолон у розрахунку 1 мг/кг/добу за преднізолоном) на 1 місяць. Незважаючи на лікування, зберігався субфебрилітет, періодичний біль у нижніх кінцівках, підвищена втомлюваність, слабкість, профузна пітливість під час сну, затримка темпів росту, підвищення гострофазових показників крові (ШОЕ – 60 мм/год, СРБ – 200 мг/л), анемія, тромбоцитоз; спостерігали негативну УЗ-динаміку утворення в черевній порожнині (рис. 1).

Вирішили здійснити повторну біопсію лімфатичного вузла. В умовах спеціалізованого дитячого онкологічного відділення Національного інституту раку виконали відкриту біопсію з вилученням конгломерату лімфовузлів (рис. 2, 3).

Результати патогістологічного дослідження мезентеріальних лімфовузлів: у препаратах виявили тканину лімфатичного вузла зі значно порушеною структурою. Визначили також поодинокі фолікулярні структури, більшість фолікулів зменшеного розміру, є дрібні гермінативні центри з ознаками різкого гіалінозу судин. Навколо зменшених гермінативних центрів – мантійна зона, в якій клітини розташовані як концентричні кола, що створює «таргетодні» структури. Між цими фолікулами виявили паракортикальні зони, в яких визначили виражену гіперплазію післякапілярних венул, що оточені клітинами типу малих лімфоцитів. У тканині лімфовузла ідентифікували дрібні вогнища склерозу. За результатами імуногістохімічного дослідження, розподіл T- (CD3+) і B- (CD20+) лімфоцитів відповідає нормі. В гермінативних центрах фолікулів виявили мережі фолікулярно-дендритичних клітин, позитивних на CD21. Також у лімфовузлі визначили дуже поодинокі плазматичні клітини, позитивні на CD138 і CD30. Не виявили клітини, позитивні до HHV-8. Такі результати дали підстави для встановлення остаточного діагнозу – гіаліново-васкулярний варіант хвороби Кастлемана.

Після радикального видалення конгломерату мезентеріальних лімфатичних вузлів спостерігали швидку (протягом 2–3 днів) позитивну динаміку, а саме повну нормалізацію температури тіла та лабораторних показників. Під час катамnestичного спостереження (через 8 місяців) самопочуття дитини задовільне, епізодів підвищення температури тіла не було, лабораторні показники крові, в тому числі IL-6, у нормі, підвищилась загальна активність дитини. Здійснили розширену вакцинацію – без ускладнень. У пацієнта зберігається метеочутливість – нечасті артралгії в колінних, променево-зап'ясткових суглобах при зміні погоди без набрякового синдрому та порушення функції. Зафіксували збільшення маси тіла (+2,5 кг), зросту (на 5 см). Хлопець перебуває під спостереженням у дитячого онкогематолога та ревматолога.

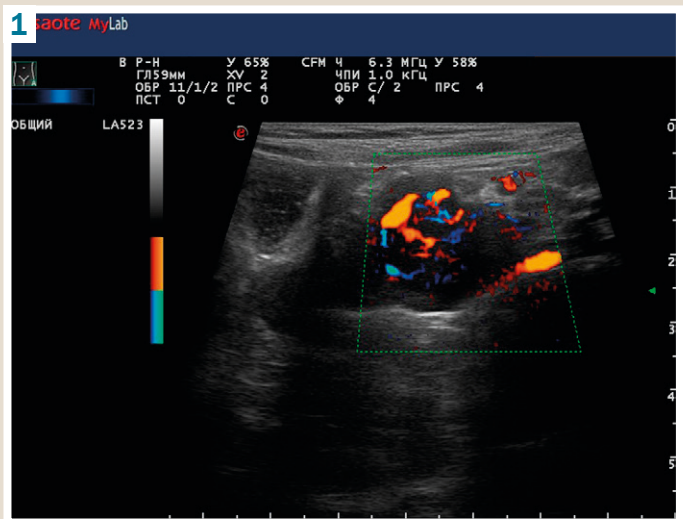


Рис. 1. У структурі брижі в парамілікальній ділянці справа візуалізується утворення значно зниженої ехогенності неправильної форми з чітким, бугристим контуром, що має неоднорідну структуру з точкоподібними та лінійними гіперехогенними вclusions; під час енергетичного доплерівського картування кровотік істотно посилений, судини хаотично розташовані.

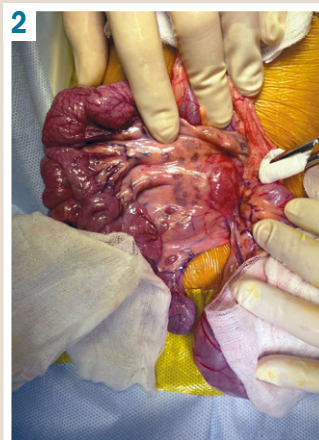


Рис. 2. Конгломерат уражених лімфатичних вузлів у структурі брижі.

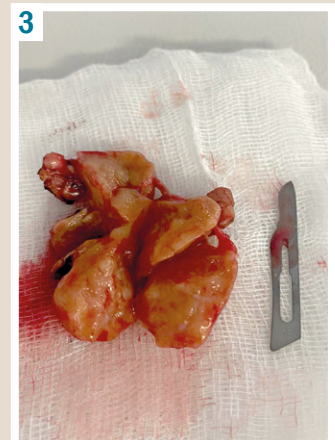


Рис. 3. Видалений конгломерат лімфовузлів.

Висновки

1. Особливість описаного випадку – ранній дебют захворювання в дитини з персистентною Епштейна–Барр вірусною інфекцією, з переважанням інтоксикаційного, суглобового синдромів, затримкою темпів фізичного розвитку, без абдомінальних проявів лімфопроліферативного синдрому, а також швидка позитивна відповідь на радикальне хірургічне лікування.

2. При тривалих лихоманках під час УЗД черевної порожнини та заочеревинного простору обов'язково треба здійснювати скринінг лімфатичних вузлів. УЗД має високу діагностичну цінність, доступне для діагностики лімфопроліферативних захворювань при відповідній кваліфікації та настороженості лікаря з функціональної діагностики.

3. Хворобу Кастлемана необхідно включати в діагностичний пошук, якщо виявлено синдром лімфаденопатії. «Золотий стандарт» діагностики – екзцизійна

біопсія з імуногістохімічним дослідженням. Викликає труднощі можлива відсутність специфічних патологічних змін у сусідніх лімфатичних вузлах і при пункційній біопсії; це зумовлює необхідність радикального хірургічного втручання з видаленням всіх уражених вузлів, що підтверджено відомостями фахової літератури.

4. При хворобі Кастлемана інколи визначають гетерозиготне носійство мутації в гені регуляторного фактора інтерферону (IRF8). Можливо, наявність цієї мутації в дитини спричинила виникнення хвороби Кастлемана, тому це потребує продовження досліджень.

5. Своєчасна діагностика та лікування необхідні для запобігання прогресуванню лімфопролиферативного процесу та можливості його малігнізації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.05.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2022

Прийнято до друку / Accepted: 17.06.2022

Відомості про авторів:

Муквіч О. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6405-4997](https://orcid.org/0000-0001-6405-4997)

Вдовіна Н. М., лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3949-8857](https://orcid.org/0000-0003-3949-8857)

Климнюк Г. І., канд. мед. наук, дитячий онколог, керівник науково-дослідного відділення дитячої онкології, головний спеціаліст МОЗ України за спеціальності «Дитяча онкологія», Національний інститут раку, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8082-0505](https://orcid.org/0000-0002-8082-0505)

Омельченко Л. І., д-р мед. наук, професор, старший науковий співробітник відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0003-2989-9278](https://orcid.org/0000-0003-2989-9278)

Грідіна Т. А., канд. мед. наук, лікар ультразвукової діагностики, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9234-9896](https://orcid.org/0000-0002-9234-9896)

Мацюк Н. Б., лікар-педіатр, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1583-6543](https://orcid.org/0000-0002-1583-6543)

Information about authors:

Mukvich O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Rheumatology and Auto-inflammatory Diseases, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Vdovina N. M., MD, pediatrician, pediatric cardioreumatologist, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Klymniuk H. I., MD, PhD, pediatric oncologist, Head of the Research Department of Pediatric Oncology, Chief Specialist of the Ministry of Health of Ukraine in the specialty "Pediatric Oncology", National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Omelchenko L. I., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Pediatric Rheumatology and Auto-inflammatory Diseases, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Hridina T. A., MD, PhD, ultrasound diagnostics specialist, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Matsiuk N. B., MD, pediatrician, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Список літератури

- [1] Wall D. A. Lymphoproliferative Disorders: Background, Pathophysiology, Epidemiology. // *Medscape.com*. Updated: Apr. 18, 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/987765-overview>
- [2] Клінічний випадок хвороби Кастлемана з ураженням печінки та селезінки / Я. І. Вигovskyк та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2021. № 5. С. 67-69. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.216638>
- [3] Клінічний випадок хвороби Кастлемана / М. С. Опанасенко та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 3. С. 63-67. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-109-3-63-67>
- [4] Castleman's disease in childhood: report of three cases and review of the literature / P. Farruggia et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 37. Iss. 1. P. 50. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-50>
- [5] Ashjaei B., Ghamari Khameneh A., Darban Hosseini Amirkhiz G. Abdominal Mass Caused Failure to Thrive in a Young Boy: Mixed-Type Localized Retroperitoneal Castleman Disease. *Case Reports in Oncology*. 2020. Vol. 13. Iss. 2. P. 853-856. <https://doi.org/10.1159/000508531>
- [6] Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease – a case-based review / M. Wojtyś et al. *Journal of Thoracic Disease*. 2019. Vol. 11. Iss. 11. P. 4859-4874. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.73>
- [7] International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease / F. Van Rhee et al. *Blood Advances*. 2020. Vol. 4. Iss. 23. P. 6039–6050. URL: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003334>
- [8] A Review of Genetic Abnormalities in Unicentric and Multicentric Castleman Disease / A. Butzmann et al. *Biology*. 2021. Vol. 10. Iss. 4. P. 251. <https://doi.org/10.3390/biology10040251>
- [9] The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients / C. Borocco et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020. Vol. 15. Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1345-5>
- [10] Multicentric Castleman Disease Presenting with Fever / C. Smith et al. *The Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 165. Iss. 6. P. 1261-1265. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.042>
- [11] Next-generation sequencing of idiopathic multicentric and unicentric Castleman disease and follicular dendritic cell sarcomas / A. Nagy et al. *Blood Advances*. 2018. Vol. 2. Iss. 5. P. 481-491. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009654>
- [12] Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease / Z. Li et al. *Leukemia*. 2019. Vol. 33. Iss. 4. P. 1035-1038. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0323-6>
- [13] Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene / Y. Endo et al. *Rheumatology*. 2020. Vol. 60. Iss. 1. P. 445-450. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa269>
- [14] ADA2 Deficiency Mimicking Idiopathic Multicentric Castleman Disease / E. Van Nieuwenhove et al. *Pediatrics*. 2018. Vol. 142. Iss. 3. P. e20172266. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2266>
- [15] IRF8 Mutations and Human Dendritic-Cell Immunodeficiency / S. Hambleton et al. *New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365. Iss. 2. P. 127-138. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1100066>
- [16] Global assessment of IRF8 as a novel cancer biomarker / D. C. McQuaid et al. *Human Pathology*. 2022. Vol. 122. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.01.004>
- [17] Castleman Disease in the Pediatric Neck / M. R. Rabinowitz et al. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013. Vol. 148. Iss. 6. P. 1028-1036. <https://doi.org/10.1177/0194599813479931>
- [18] ACCELERATE: A Patient-Powered Natural History Study Design Enabling Clinical and Therapeutic Discoveries in a Rare Disorder / S. K. Pierson et al. *Cell Reports Medicine*. 2020. Vol. 1. Iss. 9. P. 100158. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100158>
- [19] International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease / F. van Rhee et al. *Blood*. 2018. Vol. 132. no. 20. P. 2115–2124. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-862334>

[20] Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., He, X., Maldonado-Cocco, J., Orozco-Alcala, J., Prieur, A. M., Suarez-Almazor, M. E., Woo, P., & International League of Associations for Rheumatology (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 390–392.

References

- [1] Wall, D. A. (2019). Lymphoproliferative Disorders: Background, Pathophysiology, Epidemiology. *Medscape.com*. <https://emedicine.medscape.com/article/987765-overview>
- [2] Vyhovska Ya. I., Yevstakhevych I. Y., Maslyak Z. V., Semerak M. M., Yevstakhevych Yu. L., Knysh N. V., & Tkhir Kh. R. (2021). Klinichnyi vypadok khvoroby Kastlemana z urazhenniam pechinky ta sezelynky [Clinical case of Castleman's disease with liver and spleen]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, (5), 67–69. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.216638>
- [3] Opanasenko, N. S., Konik, B. N., Liskina, I. V., Tereshkovych, A. V., Levanda, L. I., Zagaba L. M., & Shamray, M. Y. (2020). Klinichnyi vypadok khvoroby Kastlemana Castleman's disease: the clinical case [Clinical case of Castleman's disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, (3), 63–67. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-109-3-63-67>
- [4] Farruggia, P., Trizzino, A., Scibetta, N., Cecchetto, G., Guerrieri, P., D'Amore, E. S., & D'Angelo, P. (2011). Castleman's disease in childhood: report of three cases and review of the literature. *Italian journal of pediatrics*, 37, 50. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-50>
- [5] Ashjaei, B., Ghamari Khameneh, A., & Darban Hosseini Amirkhiz, G. (2020). Abdominal Mass Caused Failure to Thrive in a Young Boy: Mixed-Type Localized Retroperitoneal Castleman Disease. *Case reports in oncology*, 13(2), 853–856. <https://doi.org/10.1159/000508531>
- [6] Wojtyś, M., Piekarska, A., Kunc, M., Ptasiński, K., Biernat, W., Zaucha, J. M., Waloszczyk, P., Lisowski, P., Kubisa, B., & Grodzki, T. (2019). Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castleman disease—a case-based review. *Journal of thoracic disease*, 11(11), 4859–4874. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.73>
- [7] Van Rhee, F., Oksenhendler, E., Srkalovic, G., Voorhees, P., Lim, M., Dispenzieri, A., Ide, M., Parente, S., Schey, S., Streetly, M., Wong, R., Wu, D., Maillard, I., Brandstadter, J., Munshi, N., Bowne, W., Elenitoba-Johnson, K. S., Fössa, A., Lechowicz, M. J., Chandrakasan, S., ... Fajgenbaum, D. C. (2020). International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood advances*, 4(23), 6039–6050. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003334>
- [8] Butzmann, A., Kumar, J., Sridhar, K., Gollapudi, S., & Ohgami, R. S. (2021). A Review of Genetic Abnormalities in Unicentric and Multicentric Castleman Disease. *Biology*, 10(4), 251. <https://doi.org/10.3390/biology10040251>
- [9] Borocco, C., Ballot-Schmit, C., Ackermann, O. et al. (2020). The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients. *Orphanet J Rare Dis* 15, 95 <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1345-5>
- [10] Smith, C., Lee-Miller, C., Dishop, M. K., Cost, C., Wang, M., & Asturias, E. J. (2014). Multicentric Castleman disease presenting with fever. *The Journal of pediatrics*, 165(6), 1261–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.042>
- [11] Nagy, A., Bhaduri, A., Shahmarvand, N., Shahryari, J., Zehnder, J. L., Warnke, R. A., Mughal, T., Ali, S., & Ohgami, R. S. (2018). Next-generation sequencing of idiopathic multicentric and unicentric Castleman disease and follicular dendritic cell sarcomas. *Blood advances*, 2(5), 481–491. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009654>
- [12] Li, Z., Lan, X., Li, C., Zhang, Y., Wang, Y., Xue, W., Lu, L., Jin, M., Zhou, Z., Wang, X., Li, L., Zhang, L., Li, X., Fu, X., Sun, Z., Wu, J., Zhang, X., Yu, H., Nan, F., Chang, Y., ... Zhang, M. (2019). Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. *Leukemia*, 33(4), 1035–1038. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0323-6>
- [13] Endo, Y., Koga, T., Otaki, H., Sasaki, D., Sumiyoshi, R., Furukawa, K., Tanaka, Y., Katsunori, Y., & Kawakami, A. (2021). Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(1), 445–450. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa269>
- [14] Van Nieuwenhove, E., Humblet-Baron, S., Van Eyck, L., De Somer, L., Dooley, J., Tousseyn, T., Hershfield, M., Liston, A., & Wouters, C. (2018). ADA2 Deficiency Mimicking Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Pediatrics*, 142(3), e20172266. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2266>
- [15] Hambleton, S., Salem, S., Bustamante, J., Bigley, V., Boisson-Dupuis, S., Azevedo, J., Fortin, A., Haniffa, M., Ceron-Gutierrez, L., Bacon, C. M., Menon, G., Trouillet, C., McDonald, D., Carey, P., Ginhoux, F., Alsina, L., Zumwalt, T. J., Kong, X. F., Kumararatne, D., Butler, K., ... Gros, P. (2011). IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *The New England journal of medicine*, 365(2), 127–138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100066>
- [16] McQuaid, D. C., Panse, G., Wang, W. -L., Pinkus, G. S., Katz, S. G., & Xu, M. L. (2022). Global assessment of IRF8 as a novel cancer biomarker. *Human Pathology*, 122, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.01.004>
- [17] Rabinowitz, M. R., Levi, J., Conard, K., & Shah, U. K. (2013). Castleman disease in the pediatric neck: a literature review. *Otolaryngology--head and neck surgery*, 148(6), 1028–1036. <https://doi.org/10.1177/0194599813479931>
- [18] Pierson, S. K., Khor, J. S., Ziglar, J., Liu, A., Floess, K., NaPier, E., Gorzewski, A. M., Tamakloe, M. A., Powers, V., Akhter, F., Haljasmaa, E., Jayanthan, R., Rubenstein, A., Repasky, M., Elenitoba-Johnson, K., Ruth, J., Jacobs, B., Streetly, M., Angenendt, L., Patier, J. L., ... Fajgenbaum, D. C. (2020). ACCELERATE: A Patient-Powered Natural History Study Design Enabling Clinical and Therapeutic Discoveries in a Rare Disorder. *Cell reports. Medicine*, 1(9), 100158. <https://doi.org/10.1016/j.xcrmm.2020.100158>
- [19] Van Rhee, F., Voorhees, P., Dispenzieri, A., Fössa, A., Srkalovic, G., Ide, M., Munshi, N., Schey, S., Streetly, M., Pierson, S. K., Partridge, H. L., Mukherjee, S., Shilling, D., Stone, K., Greenway, A., Ruth, J., Lechowicz, M. J., Chandrakasan, S., Jayanthan, R., Jaffe, E. S., ... Fajgenbaum, D. C. (2018). International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 132(20), 2115–2124. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-862334>
- [20] Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., He, X., Maldonado-Cocco, J., Orozco-Alcala, J., Prieur, A. M., Suarez-Almazor, M. E., Woo, P., & International League of Associations for Rheumatology (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 390–392.

A clinical case of gunshot shrapnel penetrating wound of the chest with injury to the inferior vena cava with migration of a foreign body along the blood stream

V. I. Tsybaliuk^{1,A,F}, I. A. Lurin^{1,6,A,E,F}, V. V. Makarov^{1,2,3,A,B,C}, V. V. Nehoduiko^{1,2,3,A,B,C,F},
O. V. Buchnieva^{1,5,B}, S. V. Tertyshnyi^{1,4,A,B,D,E}, Yu. V. Bunin^{1,3,C,E}

¹National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, ²Kharkiv National Medical University, Ukraine, ³Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Command of Medical Forces, Armed Forces of Ukraine, Kharkiv, ⁴Military Medical Clinical Center of the Southern Region of the Command of Medical Forces, Armed Forces of Ukraine, Odesa, ⁵SI "Zaitsev V. T. Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, ⁶State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

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

Key words:

gunshot wounds,
inferior vena cava,
bleeding.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (6), 760-764

*E-mail:
drug2008@ukr.net

Damage to the major vessels in a retroperitoneal trauma belongs to the category of the most difficult, including damage to the inferior vena cava.

The aim of the work is to demonstrate the features of clinical manifestations and tactical solutions of a gunshot fragment blind wound of the inferior vena cava with the migration of a foreign body along the blood stream.

Materials and methods. A case of a gunshot fragment wound of the inferior vena cava with migration of the foreign body along the blood stream was studied. An injured person underwent sCT with and without contrast, FAST protocol, general blood test, biochemical blood test, CBV was determined using the formula of Moore, hourly diuresis was measured.

Results. The patient was operated on for vital signs, the condition of the injured person was stabilized. During the revision of the abdominal cavity and paranephric tissue, no foreign body was identified. In the immediate postoperative period, the injured person underwent chest and abdominal CT, according to the data of that, a metal fragment was identified, which migrated along the inferior vena cava to the point of connection with the right atrium.

The injured man was operated on at another specialized facility, where the foreign body was removed using a surgical magnetic tool.

Conclusions. Fire damage to the inferior vena cava is classically accompanied by a severe general condition, massive blood loss, which requires urgent surgical interventions. Multi-component preoperative preparation, a clearly established diagnostic plan, a multidisciplinary approach based on the example of our clinical case allow saving life even in the most complex cases.

Ключові слова:

вогнепальні
поранення, нижня
порожниста вена,
кровотеча.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 6(135).
С. 760-764

Клінічний випадок вогнепального осколкового проникного поранення грудної клітки з uszkodженням нижньої порожнистої вени з міграцією стороннього тіла по кровоносному руслу

V. I. Tsybaliuk, I. A. Lurin, V. V. Makarov, V. V. Nehoduiko,
O. V. Buchnieva, S. V. Tertyshnyi, Yu. V. Bunin

Пошкодження магістральних судин заочервеної травми належить до категорії найскладніших, зокрема й пошкодження нижньої порожнистої вени.

Мета роботи – демонстрація особливостей клінічних проявів і тактичних рішень вогнепального осколкового сліпого поранення нижньої порожнистої вени з міграцією стороннього тіла за током крові.

Матеріали та методи. Вивчили випадок вогнепального осколкового поранення нижньої порожнистої вени з міграцією стороннього тіла за током крові. Пораненому виконали СКТ із контрастуванням та без нього, FAST протокол, загальний і біохімічний аналізи крові, визначили ОЦК за допомогою формули Мура, погодинний діурез.

Результати. Здійснили оперативне втручання за життєвими показаннями, стан пораненого стабілізовано. Під час ревізії черевної порожнини та паранефральної клітковини стороннє тіло не ідентифіковано. В післяопераційному періоді відразу пораненому повторно виконали СКТ органів грудної клітки та черевної порожнини, у результаті ідентифіковано металевий осколок, що мігрував по нижній порожнистій вені до місця з'єднання з правим передсердям.

Пораненого прооперували в іншому спеціалізованому закладі, де видалили стороннє тіло за допомогою хірургічного магнітного інструменту.

Висновки. Вогнепальні пошкодження нижньої порожнистої вени зазвичай супроводжуються тяжким загальним станом, масивною крововтратою, що спричиняє здійснення термінових оперативних втручань. Багатокомпонентна передопераційна підготовка, чітко встановлений діагностичний план, мультидисциплінарний підхід на прикладі клінічного випадку, що описали, дають змогу зберегти життя навіть у таких найскладніших кейсах.

The changing nature of warfare and the use of personal protective equipment have a significant impact on the number and type of sanitary losses. During the local wars and armed conflicts of the last decades, the tactics of conducting hostilities have changed: missile and bomb strikes, raiding of the area are more often used, the conduct of motor vehicle or human convoys through enemy territory is considered as a type of operations accompanied by the sanitary losses from the enemy attack or detonations on mines, in connection with which the structure of combat surgical trauma has changed. In recent years, both types of explosive devices used in military conflicts and the nature of combat wounds from them have changed [1]. The use of mines, improvised explosive devices, and new types of heavy-energy weapons has become a characteristic feature of modern military conflicts. A change in the tactics of conducting an armed conflict with the transition from a maneuverable war to a remote character of fighting, the use of new-generation weapons with new ballistic characteristics, and new deadlines for delivering the wounded to a level of medical care has led to a change in the mechanism and severity of injuries [2].

In the authors' opinion, evacuation of wounded persons to a medical institution with available specialized surgical care from the line of contact with the enemy, the involvement (use) of a multi-component examination (chest and abdominal CT, abdominal CT angiography, ultrasound of the abdomen and retroperitoneal space, chest and abdominal cavity organs (OAC) RG, a multidisciplinary approach to treatment of a wounded person with a gunshot injury of the inferior vena cava, demonstrates practical feasibility, uniqueness and variety of injuries.

The paper demonstrates a diagnostic algorithm not only as an example of highly specialized surgical care for the wounded in the Navy, but also shows the high quality of medical care provided in the Armed Forces Navy. In our report, we present a clinical case of a wounded Sh., 35 years old, with the following diagnosis: combined gunshot wound of the head, chest, abdomen, upper and lower extremities from 06.10.2022. Penetrating wound of the left temporal area with a gunshot fracture of the left temporal bone of the inferior orbital wall, paraorbital hematoma on the left; conjunctival chemosis in the left eye. Thoracoabdominal wound on the right with damage to the middle and lower lobe of the right lung, diaphragm, retroperitoneal hematoma on the left with the presence of a foreign body (a metal fragment) in the left renal vein and its migration with the blood flow into the inferior vena cava. Hemopneumothorax on the right. Pneumomediastinum. Hydropericardium. Subcutaneous emphysema. Penetrating wound of the right shoulder with a gunshot fracture of the right humerus. Blunt injury to the right hip with a gunshot fracture of the greater trochanter of the right femur with a damage to the right femoral artery and the presence of a free foreign body in the pelvis (a metal fragment). Blunt injury to the penis body. Blunt and penetrating wounds of the soft tissues of the right forearm and hand, left thigh and both shins.

With continuous hostilities, the expediency of demonstrating the option of surgical treatment for wounded and injured with damages to the inferior vena cava remains at a high level, as it is one example of this type of damage treatment.

Statistical materials presented during previous military conflicts (in Vietnam 1964–1973, Afghanistan 1979–1989, the North Caucasus 1994–1996, 1999–2002, the US war in Afghanistan and Iraq 2001–2009) [3,4] differ according to the injury nature and the number of damaged anatomical structures, among which vascular damage is represented in the range of 2.7–8.0 % [5,6]. Such figures are due to the fact that the collection and generalization of information during the military conflict is significantly complicated. In our observations, it is further complicated by the fact that the term of the military conflict is still ongoing in Ukraine.

According to V. M. Rohovskyi, a gunshot damage to blood vessels ranges from 2.8 % to 8.0 % [3,6]. During the Anti-Terrorist Operation in the east of Ukraine in 2014–2015, damage to the major vessels occurred in 2 % of victims. 90 % of the wounded had injuries to the vessels of the lower extremities [6]. During the war in Afghanistan, isolated gunshot injuries to arteries were found in 24 % of the wounded, in the remaining cases, they were accompanied by damages to long tubular bones – in 47 %, major veins – in 42 %, and nerves – in 45 % [7]. According to N. M. Rich et al., who analyzed traumatic injuries in the Vietnam war, combined injuries of vessels and nerves were in 42.2 % of the wounded, vessels and bones – in 28.5 %, injuries to veins accounted for 37.7 % of all vascular injuries [8–10].

Gunshot wounds with damage to organs and vascular structures of the retroperitoneal space are an extremely rare and very difficult problem that a surgeon must solve in a matter of moments to save life of the wounded. Damage to the major vessels due to abdominal trauma belongs to the most difficult category, including damage to the inferior vena cava [11–13]. Lethality in case of damage to the suprahepatic and retrohepatic part of the inferior vena cava is 100%, suprarenal and renal – 60.6 %, infrarenal – 30.6 %.

Special attention should be paid to gunshot injuries of the inferior vena cava. These injuries, in combination with damages to the abdominal organs, lead to a high mortality rate of 86 % [14]. The clinical picture of a wounded with a damage to the inferior vena cava requires a specific, narrowly focused (or defined) algorithm of the diagnostics and differential diagnosis by a military surgeon or a civilian surgeon during the treatment of a wounded with damage to the specified anatomical structure of the human body.

Aim

The aim of the clinical case is to demonstrate the features of clinical manifestations and tactical decisions in case of a gunshot shrapnel wound of the inferior vena cava with the presence of a foreign body in the vessel lumen.

Clinical case

A wounded Sh., 35 years old, was admitted to the Military Medical Clinical Center of the Northern Region (MMCC NR) CMF of the Armed Forces of Ukraine in a serious condition with mechanical ventilation. The medical documentation indicated that he was wounded 4 hours before admission. He was operated on in the advanced surgical group, brought to the Military Medical Center of the Republic of Poland with the diagnosis: Combined gunshot wound of the head,

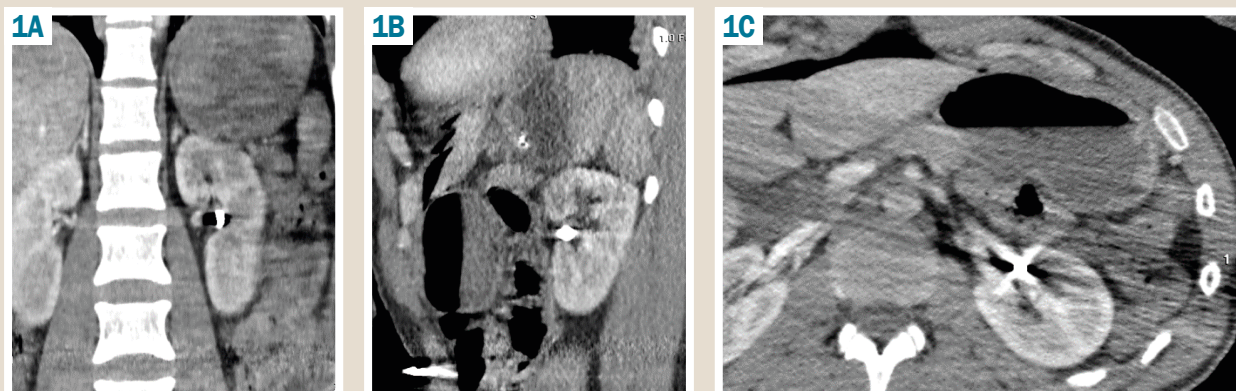


Fig. 1. sCT of chest and abdominal organs before surgical treatment in different planes. **A:** longitudinal; **B:** sagittal; **C:** lumbar. The presence of a foreign body (a metal fragment) in the left renal hilum.

chest, abdomen, upper and lower limbs from 06.10.2022. Penetrating wound of the left temporal area with a gunshot fracture of the left temporal bone of the inferior orbital wall, paraorbital hematoma on the left. Conjunctival chemosis in the left eye. Thoracoabdominal wound on the right with damage to the middle and lower lobe of the right lung, diaphragm, retroperitoneal hematoma on the left with the presence of a foreign body (a metal fragment) in the left renal vein. Hemopneumothorax on the right. Pneumomediastinum. Hydropericardium. Subcutaneous emphysema. Penetrating wound of the right shoulder with a gunshot fracture of the right humerus. Blunt injury to the right hip with a gunshot fracture of the greater trochanter of the right femur with a damage to the right femoral artery and the presence of a free foreign body in the pelvis (a metal fragment). Blunt injury to the penis body. Blunt and penetrating wounds of the soft tissues of the right forearm and hand, left thigh and both shins. Operations (October 6, 2022): primary surgical treatment (PST) of wounds, thoracocentesis on the right, drainage of the pleural cavity according to Büla, laparocentesis, drainage of the abdominal cavity. PST of wounds of the right thigh with end-to-end anastomosis on the right superficial femoral artery.

According to a CT scan (spiral computed tomography) of the head, thoracic and abdominal cavity organs: the condition after a penetrating gunshot wound to the zygomatic area on the left. Multifragmentary fractures of all the walls of the left maxillary sinus, the left inferior orbital wall, a fracture of the left zygomatic bone body with a significant displacement, a fragmentary fracture of the left mandibular branch. No pathological focal changes were found in the brain substance. The lateral ventricles were not dilated. The average structures were not changed. The condition after blunt gunshot penetrating wounds of the chest and abdomen. Drainage of the right pleural cavity, laparocentesis, right-sided pneumothorax. Pneumomediastinum. Subtotal consolidation of the right lung tissue (pneumonitis), fluid accumulation in the pericardium (hydropericardium), in the projection of the left renal hilum, a metal fragment measuring 7.0×5.0 mm, unchanged paranephric tissue. In the soft tissues of the pelvis, adjacent to the iliac wing, there was a fragment of 6×5 mm (it was impossible to exclude a damage to the intestine, taking into account the trajectory of the wound channel), right comminuted femoral neck fracture

with the presence of a metal fragment of 9×5 mm (Fig. 1).

After stabilization of the general condition of the wounded in order to prevent complications (07.10.2022) we performed an operation: right thoracocentesis, re-draining the pleural cavity according to Büla. Laparotomy. Revision of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space on the left. Dissection of retroperitoneal hematoma on the left. Sanitation and drainage of the retroperitoneal space on the left. Repeated surgical treatment of wounds of the right thigh. Additional drainage of the pleural cavity according to Büla on the right, mediastinotomy, drainage of the anterior mediastinum. PST of the gunshot wound of the left cheek, zygomatic areas, open reposition of the upper and lower jaws on the left and the left zygomatic bone with metal osteosynthesis (MOS) titanium miniplates and minimesh. Secondary surgical treatment (SST) of gunshot wounds of the right thigh and left shin. PST of gunshot wounds of the right shoulder. SST of the right humerus fracture with a rod external fixation device (EFD).

During the surgical intervention in the paranephric tissue on the left, a metal fragment was not identified. In the postoperative period, we performed a control CT scan of the chest and abdominal organs: the metal fragment migrated along the inferior vena cava to the point of connection with the right atrium (Fig. 2).

The wounded man was transferred to SI "Zaitsev V. T. Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", where he underwent sternotomy, pericardiectomy, removal of the foreign body (the metal fragment) using a magnetic flexible device to remove ferromagnetic foreign bodies from the mouth of the inferior vena cava, pleural and pericardial drainage (Fig. 3).

Later, the wounded man was transferred to the MMCC NR CMF of the Armed Forces of Ukraine for further treatment. On the 14th day, he was submitted to the military medical commission and discharged to the unit with a sick leave for 30 calendar days.

Results

Our clinical case was delivered to the Medical Military Clinical Center of the NR from the previous stage of the forward surgical group (FSG) of the area of responsibility within 4 hours by an ambulance.

Multidisciplinary assessment of the nature and features of the injury. The patient was operated on for vital signs. Taking into account the seriousness of the general condition, instrumental monitoring methods were used urgently in the preoperative algorithm of the examination, the FAST protocol, general blood tests, biochemical blood analysis, CBV determination using the formula of Moore, and hourly diuresis included. In parallel with the diagnostic procedures, there was preparation – stabilization of the serious condition of the wounded in the form of puncture of the subclavian vein, antibiotic prophylaxis, analgesia in order to combat the phenomena of hemorrhagic shock, infusion of erythrocyte mass and FSG. On 06.10.2022, operative intervention was carried out for vital signs, the condition of the injured person was stabilized. On 07.10.2022, in order to prevent fat or thromboembolism, PST of the wound was performed, as well as the right humerus fracture fixation with a rod of the EFD, open reposition of the upper and lower jaws on the left and the left zygomatic bone, MOS with titanium miniplates and a minimesh. There were no signs of peritonitis. During the revision of the abdominal cavity and paranephric tissue, no foreign body was identified. Therefore, in the postoperative period, the wounded person underwent a CT scan of the chest and abdominal cavity. According to the CT scan data, the metal fragment was identified. It migrated along the inferior vena cava to the place of connection with the right atrium.

After the approval of the leadership of the MMCC of the Republic of Poland, the wounded man was transferred to SI "Zaitsev V. T. Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Discussion

Considering the high mortality in gunshot wounds of the inferior vena cava, the presence of foreign bodies inside the vessel lumen is a rare clinical case [10,11]. Migration of the foreign body – the fragment of gunshot origin in the direction of blood flow, was clinically asymptomatic in this case. Contrast methods for the vascular system examination did not give a clear localization of the foreign body. Performing the second CT scan after the surgery made it possible to determine its location and perform the second surgical intervention with a different approach in order to extract it.

Conclusions

1. Fire damage to the inferior vena cava is classically accompanied by a severe general condition, massive blood loss, and requires urgent surgical interventions which should be performed by experienced and highly qualified surgeons, in the best case – by vascular surgeons with experience in stopping bleeding in case of gunshot damage to the major vessels.

2. Multi-component preoperative preparation, clearly established diagnostic plan, multidisciplinary approach on the example of our clinical case make it possible to save life even in the most complicated cases.

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

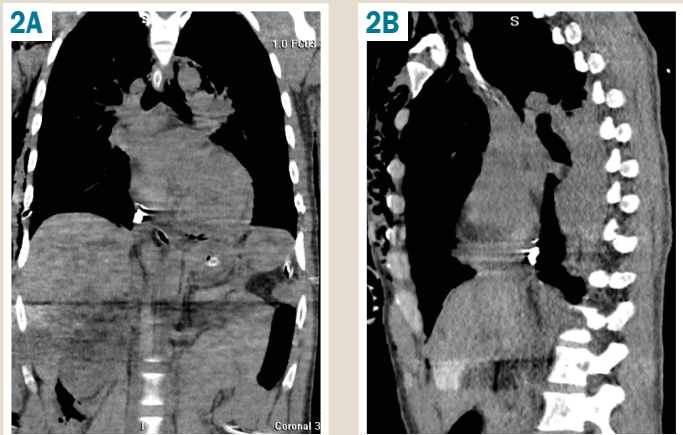


Fig. 2. sCT of the chest and abdominal organs after laparotomy. **A:** longitudinal; **B:** sagittal; **C, D:** lumbar. The presence of a foreign body (a metal fragment) in the mouth of the inferior vena cava.

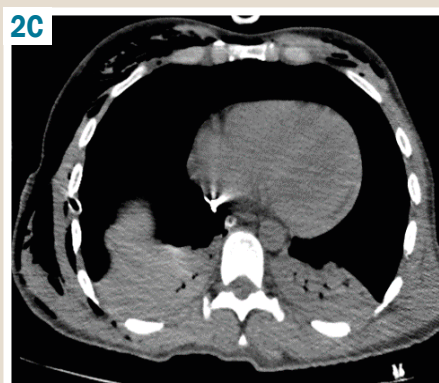
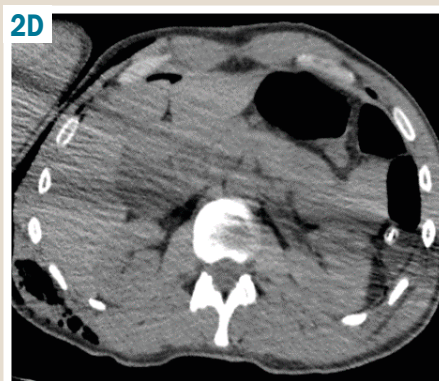


Fig. 3. Removed foreign body (the metal fragment) from the mouth of the inferior vena cava using the magnetic flexible device for removing ferromagnetic foreign bodies.



Надійшла до редакції / Received: 10.10.2022
Після доопрацювання / Revised: 19.10.2022
Прийнято до друку / Accepted: 25.10.2022

Information about authors:

Tsybaliuk V. I., MD, PhD, DSc, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0001-7544-6603](https://orcid.org/0000-0001-7544-6603)

Lurin I. A., MD, PhD, DSc, Professor, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vice President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Major General of the Medical Service, Kyiv; State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0001-6280-1725](https://orcid.org/0000-0001-6280-1725)

Makarov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4224-0294](https://orcid.org/0000-0002-4224-0294)

Nehoduiko V. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Surgery, Kharkiv National Medical University; Kharkiv Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Ministry of Defense, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4540-5207](https://orcid.org/0000-0003-4540-5207)

Buchnieva O. V., MD, PhD, SI "V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0002-7054-1844](https://orcid.org/0000-0002-7054-1844)

Tertyshnyi S. V., MD, PhD, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Head of the Surgical Infection Department, Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4949-5409](https://orcid.org/0000-0002-4949-5409)

Bunin Yu. V., MD, Head of the Thoracoabdominal Surgery Clinic, Kharkiv Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Ministry of Defense, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1807-437X](https://orcid.org/0000-0002-1807-437X)

Відомості про авторів:

Цимбалюк В. І., д-р мед. наук, академік НАМН України, президент НАМН України, м. Київ.

Лурін І. А., д-р мед. наук, віцепрезидент НАМН України, професор, генерал-майор медичної служби, ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ.

Макаров В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії 4, Харківський національний медичний університет, Україна.

Негодуйко В. В., д-р мед. наук, Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Міністерства оборони України, м. Харків; доцент каф. хірургії, Харківський національний медичний університет, Україна.

Бучнева О. В., канд. мед. наук, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна.

Тертишний С. В., канд. мед. наук, підполковник медичної служби, начальник відділення хірургічної інфекції, Військово-медичний клінічний центр Південного регіону Міністерства оборони України, м. Одеса, Україна.

Бунін Ю. В., полковник медичної служби, начальник хірургічної клініки, Військово-медичний клінічний центр Північного регіону Міністерства оборони України, м. Харків.

References

- [1] Brown, K. V., Guthrie, H. C., Ramasamy, A., Kendrew, J. M., & Clasper, J. (2012). Modern military surgery: lessons from Iraq and Afghanistan. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 94(4), 536-543. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B4.28602>
- [2] Boiko, V. V., Lisovyj, V. M., Makarov, V. V., Lurin, I. A., Zamiatin, P. M., Kryvoruchko, I. A., Lykhman, V. M., Pavlov, O. O., Prasol, V. O., Taraban, I. A., Honcharenko, L. Y., Minukhin, D. V., Shcherbakov, V. I., Kravtsov, A. V., Lutsenko, Ye. V., Syzyj, M. Yu., Tarasenko, L. H., Tsodikov, V. V., Arsenij I. I., ... Shypilov, S. A. (2018). *Obrani lektsii z viiskovo-polovoi khirurgii* [Selected lectures on military field surgery]. Kharkiv: "NTMT" publishing house. [in Ukrainian].

- [3] Duke, E., Peterson, A. A., & Erly, W. K. (2014). Migrating bullet: A case of a bullet embolism to the pulmonary artery with secondary pulmonary infarction after gunshot wound to the left globe. *Journal of emergency, trauma, and shock*, 7(1), 38-40. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.125638>
- [4] Hussein, N., Rigby, J., & Abid, Q. (2012). Bullet embolus to the right ventricle following shotgun wound to the leg. *BMJ case reports*, 2012, bcr2012007471. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007471>
- [5] Fernandez-Ranvier, G. G., Mehta, P., Zaid, U., Singh, K., Barry, M., & Mahmoud, A. (2013). Pulmonary artery bullet embolism-Case report and review. *International Journal of surgery case reports*, 4(5), 521-523. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2013.02.017>
- [6] Rohovskyi, V. M. (2014). *Vkazivky po viiskovo-polovoi khirurgii MO Ukrainy* [Instructions on military field surgery of the Ministry of Defense of Ukraine]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [7] Mykhailosov, R. M., Velykodnyi, O. M., Bilenkyi, V. A., Nehoduiko, V. V., & Borodai, V. O. (2016). *Prystrij hnuchkyi dlia vydalennia feromagnitnykh storonnikh til* [A flexible device for removing ferromagnetic foreign bodies]. *Ukraine Patent UA 105452*. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/549654/>
- [8] Khomenko, I. P., Tsema, Ie. V., Koval, B. M., Gangal, I. I., Dinets, A. V., & Mishalov, V. G., (2019). Sochetannoe oskolochnoe ranenie nizhnei poloi veny, vyzvavshee pulevuyu emboliyu legochnoi arterii (klinicheskoe nablyudenie i obzor literatury) [Combined shrapnel injury of the inferior vena cava which caused bulletpulmonary artery embolism (case report and review of the literature)]. *Khirurgiia Ukrainy*, (2), 69-80. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30978/SU2019-2-69>
- [9] Rich, N. M., & Spencer, F. C. (1978). *Vascular trauma*. Philadelphia etc. Saunders Co.
- [10] Yoon, B., Grasso, S., & Hofmann, L. J. (2018). Management of Bullet Emboli to the Heart and Great Vessels. *Military medicine*, 183(9-10), e307-e313. <https://doi.org/10.1093/milmed/usx191>
- [11] Yordanov, Y., Pateron, D., & May, A. (2014). An unusual aetiology of abdominal pain: the forgotten bullet. *BMJ case reports*, 2014, bcr2014208268. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208268>
- [12] Wojda, T. R., Dingley, S. D., Wolfe, S., Terzian, W. T. H., Thomas, P. G., Vazquez, D., Sweeney J., & Stawicki, S. P. (2017). Foreign Intravascular Object Embolization and Migration: Bullets, Catheters, Wires, Stents, Filters, and More. In *Emboic Diseases – Unusual Therapies and Challenges*. InTech. <https://doi.org/10.5772/68039>
- [13] Grechanyk, O. I., Abdullaiev, R. Ya., Lurin, I. A., Gumenuk, K. V., Nehoduiko, V. V., & Sliesarenko, D. O. (2021). Modern aspects of diagnosis of the abdominal gun-shot woundings. Experience of a hybrid war in the East of Ukraine. *Klinicheskaja Khirurgiia*, 88(5-6), 42-52. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.5-6.42>
- [14] Kazmirchuk, A., Yarmoliuk, Y., Lurin, I., Gybalo, R., Burianov, O., Derkach, S., & Karpenko, K. (2022). Ukraine's Experience with Management of Combat Casualties Using NATO's Four-Tier "Changing as Needed" Healthcare System. *World journal of surgery*, 46(12), 2858-2862. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06718-3>