

# Асоціація COL2A1rs2276454, rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486 структуроутворювальних колагенів драглистого ядра з дегенерацією міжхребцевих дисків L5-L4, L5-S1

Є. Г. Педаченко<sup>id A,F</sup>, І. Г. Васильєва<sup>id \*A,C,D,E</sup>, М. В. Хижняк<sup>id B,E</sup>, О. С. Галанта<sup>id C,D</sup>,  
Н. Г. Чопик<sup>id C</sup>, О. І. Цюбко<sup>id B</sup>, А. Б. Грязов<sup>id B</sup>, О. С. Нехлопочин<sup>id B</sup>, Т. А. Ксензов<sup>id B,E</sup>,  
А. Б. Дмитренко<sup>id B</sup>, Т. А. Макарова<sup>id B</sup>

ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

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

**Мета роботи** – визначення зв'язку дегенеративних змін міжхребцевих дисків L5-S1 та L4-L5 з однонуклеотидними варіантами колагенів COL2A1rs2276454, COL2A1rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486 в етнічних українців.

**Матеріали та методи.** Обстежили 90 осіб групи випадок із дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 та 50 осіб групи випадок із дегенерацією міжхребцевого диска L4-L5, а також 66 осіб групи контроль. Об'єкт дослідження – венозна кров пацієнтів із дегенеративними ураженнями міжхребцевих дисків і здорових донорів. Венозну кров отримали в результаті венопункції. Типування COL2A1rs2276454, COL2A1rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486 здійснили, використовуючи набір Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) та Tag Man SNP Genotyping Assays для визначення поліморфізмів (Applied Biosystems, США). Дослідження здійснили спеціалісти в галузі молекулярної біології та біохімії відділу нейробіохімії ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України» на приладі CFX96 (Bio-Rad, США). Сертифікат визначення вимірвальних можливостей № ПТ-322/21 від 28.07.2021 р. до 27.08.2023 р.

**Результати.** COL2A1rs2276454, імовірно, має протективне значення для виникнення дегенерації міжхребцевого диска L5-S1 у чоловіків (ВШ (95 % ДІ): 0,27 (0,10–0,80),  $\chi^2 = 6,02$ ,  $p = 0,015$ ). Генотип C/T (COL9A1rs1135056) у 3,25 раза частіше виявляли в пацієнтів-чоловіків з дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 порівняно з жінками групи випадок (ВШ (95 % ДІ): 3,25 (1,20–8,84),  $\chi^2 = 5,50$ ,  $p = 0,02$ ). Генотип G/A (COL11A1rs1676486) у загальній групі пацієнтів з дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 виявляли в 5,46 раза частіше в пацієнтів-чоловіків (ВШ (95 % ДІ): 5,46 (1,60–18,47),  $\chi^2 = 8,29$ ,  $p = 0,004$ ), у 4,17 раза частіше реєстрували в чоловіків порівняно з групою жінок (ВШ (95 % ДІ): 4,17 (1,07–16,82),  $\chi^2 = 4,17$ ,  $p = 0,04$ ). Порівняння шансів виявити генотип G/G, G/A, AA у групі чоловіків з дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 показало статистично значуще (у 4,06 раза) переважає частоти генотипу G/A (ВШ (95 % ДІ): 4,06 (1,23–13,38),  $\chi^2 = 4,17$ ,  $p = 0,04$ ). Найімовірніша модель спадковості для COL11A1rs1676486 – домінуюча (ВШ (95 % ДІ): 2,08 (1,03–4,21),  $\chi^2 = 4,26$ ,  $p = 0,04$ ). Асоціації COL2A1rs2276454, rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486 структуроутворювальних колагенів драглистого ядра з дегенерацією міжхребцевих дисків L5-L4 не виявили.

**Висновки.** COL2A1rs2276454, можливо, має протективне значення для виникнення дегенерації міжхребцевого диска L5-S1 у чоловіків (ВШ (95 % ДІ): 0,27 (0,10–0,80),  $\chi^2 = 6,02$ ,  $p = 0,015$ ). COL2A1rs1793953 не асоціюється з дегенерацією міжхребцевих дисків L4-L5, L5-S1. Генотип C/T (COL9A1rs1135056) асоціюється з дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 у чоловіків порівняно з жінками групи L5-S1 (ВШ (95 % ДІ): 3,25 (1,20–8,84),  $\chi^2 = 5,50$ ,  $p = 0,02$ ). Генотип G/A COL11A1rs1676486 асоціюється з дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 у пацієнтів-чоловіків (ВШ (95 % ДІ): 5,46 (1,60–18,47),  $\chi^2 = 8,29$ ,  $p = 0,004$ ) та порівняно з жінками (ВШ (95 % ДІ): 4,17 (1,07–16,82),  $\chi^2 = 4,17$ ,  $p = 0,04$ ). Тип спадковості COL11A1rs1676486 – домінуючий (ВШ (95 % ДІ): 2,08 (1,03–4,21),  $\chi^2 = 10,06$ ;  $p = 0,002$ ).

## Ключові слова:

дегенерація міжхребцевого диска, COL2A1rs2276454, rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486, драглисте ядро.

Патологія. 2022.

Т. 19, № 3(56).

С. 175-182

\*E-mail:

vigvasileva@gmail.com

## Association of COL2A1rs2276454, rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486 structure-forming collagens of the nucleus pulposus with degeneration of intervertebral discs L5-L4, L5-S1

Ye. H. Pedachenko, I. H. Vasylieva, M. V. Khyzhniak, O. S. Halanta, N. H. Chopyk, O. I. Tsiubko, A. B. Hriazov, O. S. Nekhlouchyn, T. A. Ksenzov, A. B. Dmytrenko, T. A. Makarova

**Aim.** The purpose of the work was to determine the relationship between degenerative changes of the L5-S1 and L4-L5 intervertebral discs with collagen mononucleotide variants COL2A1rs2276454, rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486 among ethnic Ukrainians.

**Materials and methods.** The following subjects were investigated: 90 persons of the case group with degeneration of the intervertebral disc L5-S1; 50 persons of the case group with degeneration of the intervertebral disc L4-L5; 66 people of the control group. The object of the study was the venous blood of patients with degenerative lesions of the intervertebral discs and healthy donors. Venous blood was obtained as a result of venipuncture. Typing of COL2A1rs2276454, COL2A1rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486 was performed using the Tag Man Universal PCR Master Mix kit (Applied Biosystems, USA) and Tag Man SNP Genotyping Assays for the determination of polymorphisms (Applied Biosystems, USA). The research

## Key words:

intervertebral disc degeneration, COL2A1rs2276454, rs1793953, COL9A1rs1135056, COL11A1rs1676486, nucleus pulposus.

Pathologia

2022; 19 (3), 175-182

was carried out by specialists in the field of molecular biology and biochemistry of the Department of Neurobiochemistry of the SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", using the CFX96 device (Bio-Rad, USA). Certificate of determination of measuring capabilities No. PT-322/21 from 07/28/2021 to 08/27/2023.

**Results.** *COL2A1rs2276454* may have a protective value for the development of degeneration of the intervertebral disc L5-S1 among men (OR (95 % CI): 0.27 (0.10–0.80),  $\chi^2 = 6.02$ ,  $P = 0.015$ ). Genotype C/T (*COL9A1rs1135056*) is 3.25 times more common among male patients with degeneration of the intervertebral disc L5-S1 in comparison with the female case group (OR (95 % CI): 3.25 (1.20–8.84),  $\chi^2 = 5.50$ ,  $P = 0.02$ ). The presence of the genotype G/A (*COL11A1rs1676486*) in the general group of patients with degeneration of the intervertebral disc L5-S1 is observed 5.46 times more often among male patients (OR (95 % CI): 5.46 (1.60–18.47),  $\chi^2 = 8.29$ ,  $P = 0.004$ ); G/A is registered 4.17 times more often among men compared to the group of women (OR (95 % CI): 4.17 (1.070–16.82),  $\chi^2 = 4.17$ ,  $P = 0.04$ ). Comparison of the odds of observing the genotype G/G, G/A, AA in the group of men with degeneration of the intervertebral disc L5-S1 showed a statistically significant 4.06 times predominance of the genotype G/A (OR (95 % CI): 4.06 (1.23–13.38),  $\chi^2 = 4.17$ ,  $P = 0.04$ ). The most probable model of heredity for *COL11A1rs1676486* is dominant OR (95 % CI): 2.08 (1.03–4.21),  $\chi^2 = 4.26$ ,  $P = 0.04$ . Associations of *COL2A1rs2276454*, *rs1793953*, *COL9A1rs1135056*, *COL11A1rs1676486* structure-forming collagens of the gelatinous nucleus with degeneration of L5-L4 intervertebral discs were not detected.

**Conclusions.** The *COL2A1rs2276454* may be protective for the development of L5-S1 intervertebral disc degeneration in men (OR (95 % CI): 0.27 (0.10–0.80),  $\chi^2 = 6.02$ ,  $P = 0.015$ ). *COL2A1rs1793953* is not associated with degeneration of intervertebral discs L4-L5, L5-S1. C/T *COL9A1rs1135056* genotype is associated with L5-S1 intervertebral disc degeneration among males (OR (95 % CI): 3.25 (1.20–8.84),  $\chi^2 = 5.50$ ,  $P = 0.02$ ) compared with L5-S1 females. G/A *COL11A1rs1676486* genotype is associated with L5-S1 intervertebral disc degeneration among male patients (OR (95 % CI): 5.46 (1.60–18.47),  $\chi^2 = 8.29$ ,  $P = 0.004$ ) and compared to female patients (OR (95 % CI): 4.17 (1.07–16.82),  $\chi^2 = 4.17$ ,  $P = 0.04$ ). The type of inheritance *COL11A1rs1676486* is dominant.

Усі типи колагенів для забезпечення функцій міжхребцевого диска (МХД): сприйняття та трансформації навантажень, забезпечення рухливості, захисту клітинних компонентів диска від механічних впливів – об'єднані в єдину структуру міжмолекулярними зв'язками. Зміни в послідовності амінокислот колагенів позначаються на міцності волокон та можливості інтеграції структур МХД, що прискорює дегенеративні зміни [1,2].

Основний структурний білок драглистого ядра (ДЯ) – фібрилярний колаген тип II (кол II) [3,4]. У тканині ДЯ кол II становить понад 85 %. Кол II – гомотример, ген *COL2A1* локалізований у регіоні 12q13.11-q13.2. Для цього колагену характерний високий рівень гідроксилювання та глікозилювання: всі лізинові залишки в Y положенні триплету Glu-X-Y гідроксильовані, а також майже половина гідроксилізинових залишків глікозилювані. Глікозилювання гідроксилізіну регулює латеральне зростання колагенових волокон. Вважають, що вміст води у волокнах кол II корелює з рівнем глікозилювання залишків. У ДЯ немає ієрархічної упорядкованої структури колагенових волокон, фібрили кол II орієнтовані випадковим чином. У ДЯ фібрили, що мають напрямок вздовж і під різними кутами до осей навантажень, протистоять стисканням і передають навантаження на зовнішні ламелі фіброзного кільця (ФК) [5–9].

У тканинах, що містять кол II, 1–5 % від загального колагену зазвичай становить колаген типу IX (кол IX) [10]. Кол IX – коротка молекула, в якій неспіралізовані домени на N- і C-кінцях у процесі дозрівання не відщеплюються; це визначає нездатність до утворення волокон. Кол IX – гетеротример, його ланцюги  $\alpha 1$ (IX),  $\alpha 2$ (IX),  $\alpha 3$ (IX) експресуються на генах *COL9A1* (хромосома 6q13), *COL9A2* (хромосома 1p33-p32.2), *COL9A3* (хромосома 20q). Кол IX складається з трьох колагенових спіралізованих (фібрилярних) доменів і чотирьох неколагенових (глобулярних) доменів. Глобулярний домен на N-кінці занурюється в міжфібрилярний простір колагенових волокон кол II, а фібрилярні домени взаємодіють із поверхню волокон інших колагенів, з

іншими компонентами екстраклітинного матриксу та протеїнами, що асоційовані з клітинною мембраною [11–13]. Отже, кол IX модулює властивості поверхні фібрил, регулює їхню лінійну та латеральну зростання. Кол IX та кол II утворюють сітчасту структуру, що забезпечує збереження кулястої форми ДЯ [14].

Колаген тип XI (кол XI) фібрилярний колаген – регулятор латерального зростання фібрил кол II. Кол XI зв'язується з протеогліканами клітинної поверхні, що забезпечує когезію та інтегративність тканини. Кол XI – гетеротример, його два ланцюги  $\alpha 1$  та  $\alpha 2$  кодується генами *COL11A1*, *COL11A2* (локуси 1p21, 6p21.3), а третій ланцюг ( $\alpha 3$ ) являє собою гіперглікозилюваний  $\alpha 1$  ланцюг кол II [12,13] та, відповідно, експресується на гені *COL2A1* (12q13.12).

Незважаючи на те, що патофізіологію дегенерації міжхребцевих дисків (ДМХД) вивчено недостатньо, вважають, що 75 % етіології ДМХД має генетичну природу [7]. Повногеномні дослідження показали важливі аспекти генетичних поліморфізмів. Один із них – значущі для розвитку ДМХД поліморфізми відрізняються в різних етнічних і расових групах. Нині відомо понад 20 поліморфізмів, що асоційовані з виникненням ДМХД. Знання генетичних варіантів, асоційованих із дегенеративними процесами у міжхребцевих дисках, зробить реальними персоналізовану терапію та прогноз.

## Мета роботи

Визначення зв'язку дегенеративних змін міжхребцевих дисків L5-S1 та L4-L5 з одонуклеотидними варіантами колагенів *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953*, *COL9A1rs1135056*, *COL11A1rs1676486* в етнічних українців.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 90 хворих із ДМХД L5-S1: 38 (42 %) жінок і 52 (58 %) чоловіки віком  $34,49 \pm 6,72$  року; 50 хворих

із ДМХД L4-L5: 26 (52 %) жінок і 24 (48 %) чоловіки віком  $34,49 \pm 6,72$  року; 66 осіб групи порівняння: 36 (55 %) жінок і 30 (45 %) чоловіків віком  $35,00 \pm 6,51$  року.

Більшість пацієнтів мали тривалий больовий синдром (у середньому протягом 1 року), який не зникав внаслідок консервативного лікування; це стало приводом звернення до лікувальної установи та хірургічного втручання. Групу випадок склали пацієнти переважно з третьою та четвертою стадіями остеохондрозу. Найчастіше гостру фазу захворювання діагностували в жінок і чоловіків віком 30–40 років.

У групах випадок і контроль кількість пацієнтів, які курили, мали цукровий діабет, гіпотеріоз, надмірні фізичні навантаження, травми хребта, надмірну вагу, рухову одноманітність, не мала статистично значущої різниці. ШОЕ всіх обстежених хворих відповідало фізіологічній нормі. Травма хребта передувала дегенеративним змінам у ~10 % хворих, і кількість випадків статистично значущо не відрізнялась у групах. Учасникам дослідження виконали МРТ.

У групи контролю увійшли особи без зареєстрованих МРТ-патологій.

Усі обстежені проживали на території України та належали до етнічної групи Caucasian.

Об'єкт дослідження – венозна кров пацієнтів із дегенеративними ураженнями міжхребцевих дисків і здорових донорів. Венозну кров отримали в результаті венопункції.

Типування *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953*, *COL9A1rs1135056*, *COL11A1rs1676486* здійснили, використовуючи набір Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) і Tag Man SNP Genotyping Assays для визначення поліморфізмів (Applied Biosystems, США). Дослідження здійснили спеціалісти в галузі молекулярної біології та біохімії відділу нейробіохімії ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України» на приладі CFX96 (Bio-Rad, США). Сертифікат визначення вимірювальних можливостей № ПТ-322/21 від 28.07.2021 р. до 27.08.2023 р.

Контекстні послідовності для визначення поліморфізмів генів колагенів:

*COL2A1rs2276454*

CTGTAACCTCAGTACTTACCTGTGC[A/G]  
CCTTTGGGCCCAGCGATACCAGCTG

*COL2A1rs1793953*

AGGACCCCTCTAGTGTCTCAGGCTC[A/G]  
TTCACTCAGTTTCAACCTGCAAGT

*COL9A1rs1135056*

GCAAGGAATACTCACAGGAAGCCCC[C/T]  
GGGGTCTCTGGGGTCCCACTCTC

*COL11A1rs1676486*

TCTTGTTAACATATACTTACTGGAG[A/G]  
CCCAGGAGGCCCTGGAAGACCACTG

Генотипи поліморфних локусів *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953*, *COL11A1rs1676486*, *COL9A1rs1135056* визначали методом алейної дискримінації, застосовуючи програмне забезпечення CFX96 Real Time PCR Detection System.

Статистичне опрацювання даних здійснили з використанням загальнодоступної on-line програми SNPStats [15,16]. Частоти розподілу генотипів у вибірці пацієнтів перевіряли на відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга. Програма для аналізу частот генотипів між вибірками використовує кодомінантну, домінуючу, рецесивну, супердомінантну та логаддитивну моделі розрахунку. Шанс виникнення клінічної ознаки залежно від наявності поліморфних варіантів при бінарному аналізі (випадок, контроль) визначається шляхом логістичного регресійного аналізу; підсумовується як частота генотипів, їхнє відношення, відношення шансів (ВШ) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Програма також надає результати трьох видів порівнянь: з однією загальною референс-категорією, а також попарні порівняння, під час яких також обраховують ВШ із 95 % ДІ. Різницю при порівнянні вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

## Результати

Для дослідження змін у розподілі алелів генів у популяції, що викликані мутаціями, використали теоретичний критерій правомірності висновків щодо відповідності розподілу частот генотипів у контрольній групі закону генетичної рівноваги Харді–Вайнберга. Перевірка розподілу частот генотипів досліджених варіантів *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953*, *COL9A1rs1135056*, *COL11A1rs1676486* у групі контроль показала відповідність закону рівноваги Харді–Вайнберга.

***COL2A1rs2276454***. Геномна локалізація: chr12:47982508G>A (GRCh38.p13); 34 екзон, однонуклеотидний варіант (ОНВ) транскрипційний варіант NM\_001844.5:c.2295C>T, синонімний: = Gly, частота мінорного алеля в різних дослідженнях: А – 0,38–0,40.

Дослідження частот алелів і генотипів у пацієнтів показало, що в загальній групі G:A становить 0,67:0,33, у групі випадок – 0,69:0,31, у групі контроль – 0,64:0,36; частоти генотипів G/G, G/A, A/A у загальній групі – 0,45, 0,44, 0,12 відповідно; групи випадок – 0,49, 0,40, 0,11 відповідно; у групі контроль – 0,39, 0,48, 0,12 відповідно.

Дослідження асоціації генотипів G/G, G/A, A/A *COL2A1rs2276454* у пацієнтів із L4-L5, L5-S1 ДМХД показало можливе протективне значення алеля А в чоловіків із ДМХД L5-S1 (табл. 1). Шанс наявності генотипу G/A *COL2A1rs2276454* у групі випадок серед чоловіків статистично значущо в 3,7 раза нижчий, ніж генотипу G/G (ВШ (95 % ДІ): 0,27 (0,103–0,800)  $\chi^2 = 6,02$ ,  $p = 0,015$ ). У відділі L4-L5 статистично значущих відмінностей за розподілом частот генотипів *rs2276454 COL2A1* не виявили.

***COL2A1rs1793953***. Геномна локалізація chr12:47999743G>A (GRCh38.p13); частота алеля А у різних дослідженнях: 0,10–0,65, ОНВ, інтрон.

Частота алелів у пацієнтів у загальній групі G:A становить 0,40:0,60, у групі випадок – 0,41:0,59, у групі контроль – 0,39:0,61; частоти генотипів G/G, G/A, A/A у загальній групі – 0,14, 0,53, 0,33 відповідно; в групі випадок – 0,16, 0,51, 0,33 відповідно; у групі контроль – 0,12, 0,55, 0,33 відповідно.

Дослідження асоціації *COL2A1rs1793953* у пацієнтів із ДМХД L4-L5, L5-L4 порівняно з групою

**Таблиця 1.** Аналіз асоціації генотипів G/G, G/A, A/A (COL2A1rs2276454) із ризиком виникнення дегенерації міжхребцевого диска L5-S1

L5-S1 ген COL2A1 (rs2276454) випадок, контроль (n = 90, n = 66)				
	Генотип	Випадок	Контроль	ВШ (95 % ДІ)
Жінки	G/G	16	18	1,00
	G/A	18	14	0,69 (0,26–1,82)
	A/A	4	4	0,89 (0,19–4,15)
Чоловіки	G/G	28	8	1,00
	G/A	18	18	0,27 (0,10–0,80)*
	A/A	6	4	2,33 (0,53–10,35)

\*:  $\chi^2 = 6,02$ ;  $p = 0,015$

**Таблиця 2.** Порівняння асоціації генотипів C/C, C/T, T/T (COL9A3rs1135056) із дегенерацією міжхребцевого диска L5-S1 між групами жінок і чоловіків

L5-S1 ген COL9A3rs1135056 випадок, контроль (n = 90, n = 66)				
Генотип		Випадок	Контроль	ВШ (95 % ДІ)
C/C	Жінки	18	14	1,00
	Чоловіки	16	14	1,12 (0,41–3,06)
C/T	Жінки	12	18	1,00
	Чоловіки	26	12	3,25 (1,20–8,84)*
T/T	Жінки	6	4	1,00
	Чоловіки	6	4	1,00 (0,17–5,98)

\*:  $\chi^2 = 5,50$ ;  $p = 0,020$

**Таблиця 3.** Аналіз асоціації варіанта COL11A1rs1676486 з ризиком виникнення дегенерації міжхребцевого диска L5-S1

L5-S1 ген COL11A1rs1676486 випадок, контроль (n = 90, n = 66)						
Генотип	Жінки			Чоловіки		
	Випадок	Контроль	ВШ (95 % ДІ)	Випадок	Контроль	ВШ (95 % ДІ)
G/G	22	24	1,00	32	26	0,74 (0,34–1,62)
G/A	12	10	0,76 (0,28–2,12)	20	4	5,46 (1,60–18,47)*
A/A	4	2	0,46 (0,08–2,75)	0	0	–

\*:  $\chi^2 = 8,29$ ;  $p = 0,004$

**Таблиця 4.** Порівняння асоціації варіанта COL11A1rs1676486 із ризиком виникнення дегенерації міжхребцевого диска L5-S1 у групах жінок і чоловіків

L5-S1 ген COL11A1rs1676486 випадок, контроль (n = 50, n = 66)				
Генотип		Випадок	Контроль	ВШ (95 % ДІ)
G/G	Жінки	22	24	1,00
	Чоловіки	32	26	0,74 (0,34–1,62)
G/A	Жінки	12	10	1,00
	Чоловіки	20	4	4,17 (1,07–16,82)*
A/A	Жінки	4	2	1,00
	Чоловіки	0	0	–
G/G	Чоловіки	32	26	1,00
G/A		20	4	4,06 (1,23–13,38)#
A/A		0	0	–

\*:  $\chi^2 = 4,17$ ;  $p = 0,04$ ; #:  $\chi^2 = 5,80$ ;  $p = 0,02$

без уражень хребта не виявило зв'язок наявності поліморфних варіантів із дегенеративним процесом.

**COL9A1rs1135056.** Геномна локалізація – chr6:70252130T>C, (GRCh38.p13) NC\_000006, 28 екзон; однонуклеотидний місенс варіант. Результат варіанта NM\_001851.6:c.1862A>G, Gln[CAG]>Arg[CGG]. Частота алеля С 0,27–0,41.

У нашому дослідженні частота алелів COL9A1rs1135056 у загальній групі пацієнтів становить Т:С – 0,67:0,33, у групі випадок – 0,69:0,31, у групі контроль – 0,64:0,36; частоти генотипів Т/Т:Т/С:С/С

у загальній групі – 0,45:0,44:0,12 відповідно; у групі випадок – 0,49:0,40:0,11 відповідно; у групі контроль – 0,39:0,48:0,12 відповідно.

Порівняння генотипів у пацієнтів із ДМХД L5-S1 показало, що шанс наявності генотипу Т/С у 3,25 раза вищий у чоловіків (ВШ (95 % ДІ): 3,25 (1,20–8,84),  $\chi^2 = 5,50$ ,  $p = 0,020$ ) (табл. 2). У групі пацієнтів-чоловіків із ДМХД L4-L5 такий зв'язок не виявили.

**COL11A1rs1676486.** Геномна локалізація chr1:102888582A>G, (GRCh38), однонуклеотидний місенс варіант, 62 екзон. Транскрипційний варіант: XM\_017000334.1:c.4756T>C. Результат варіанта Ser1535Pro.

Частоти алелів у загальній групі обстежених становлять G:A – 0,81:0,19; у групі випадок – 0,78:0,22; у групі контроль – 0,86:0,14; генотипів G/G, G/A, A/A у загальній групі – 0,67, 0,29, 0,04; у групі випадок – 0,60, 0,36, 0,04; у групі контроль – 0,76, 0,21, 0,03.

Під час статистичного опрацювання результатів генотипування COL11A1rs1676486 у пацієнтів визначили в 5,46 раза переважає шанс виявлення G/A генотипу в чоловіків із ДМХД L5-S1 (ВШ (95 % ДІ): 5,46 (1,60–18,47),  $\chi^2 = 8,29$ ;  $p = 0,004$ ) (табл. 3). Визначили статистично значущо (в 4,17 раза) більшу частоту шансів наявності генотипу G/A при L5-S1 ДМХД у чоловіків порівняно з жінками (ВШ (95 % ДІ) 4,17 (1,07–16,82),  $\chi^2 = 4,17$ ;  $p = 0,04$ ) (табл. 4). Результат підтверджено шляхом порівняння частот генотипів у групі чоловіків із L5-S1 ДМХД: шанс наявності генотипу G/A у 4,06 раза вищий за такий для генотипу G/G (ВШ (95 % ДІ) – 4,06 (1,23–13,38),  $\chi^2 = 4,17$ ,  $p = 0,04$ ) (табл. 4).

COL11A1rs1676486 асоційований із підвищеною чутливістю до L5-S1 ДМХД при кодмінантній і домінантній моделях наслідування: ВШ (95 % ДІ) 3,36 (1,57–7,22),  $\chi^2 = 10,06$ ,  $p = 0,002$  та 2,08 (1,03–4,21),  $\chi^2 = 4,26$ ,  $p = 0,04$  відповідно. Кожна з цих моделей свідчить про ризикове значення генотипу A/A та алеля \*A. Згідно зі значеннями AIC, більш імовірною є домінантна модель спадковості (AIC = 212,2) (табл. 5).

## Обговорення

Колагени – молекули з функцією підтримки форми й архітектури тканини. Основні структуроутворювальні колагени ДЯ – кол II, кол IX, кол XI. Кол II і кол XI – фібрилярні колагени: кол II утворює розгалужену структуру, а кол XI має значення для регулювання товщини фібрил кол II шляхом формування гетерофібрил кол II / кол XI. Кол IX – коротка молекула, що N-кінцем занурюється в простір між волокнами кол II і кол XI. Фібрили між собою поєднуються ковалентними зв'язками за участю специфічних доменів.

Кожна амінокислота в архітектоніці колагенових структур відіграє особливу роль. Порушення первинної структури колагенів мають важливе значення для просторової організації, гідроксилювання та стійкості до дії протеолітичних ферментів. Модифікації в генах колагенів можуть локалізуватися в інтронній частині, що може призводити до порушення регуляції транскрипції, дозрівання молекули мРНК. Зміни різного характеру можуть стосуватися екзонної частини гена. У разі однонуклеотидних варіантів це можуть бути місенс заміни,

Таблиця 5. Асоціація кодомінантної, домінантної, рецесивної та супердомінантної моделей спадковості COL11A1rs1676486 і ризику L5-S1 дегенерації міжхребцевого диска

L5-S1 ген		rs1676486 випадок, контроль (n = 90, n = 66)				
Модель	Генотип	Випадок	Контроль	ВШ (95 % ДІ)	p	AIC
Кодомінантна	G/G	54 (60,0 %)	50 (75,8 %)	1,00	0,046	214,2
	G/A	32 (35,6 %)	14 (21,2 %)	3,36 (1,57–7,22)*		
	A/A	4 (4,4 %)	2 (3,0 %)	0,54 (0,09–3,08)		
Домінантна	G/G	54 (60,0 %)	50 (75,8 %)	1,00	0,014	212,2
	G/A-A/A	36 (40,0 %)	16 (24,2 %)	2,08 (1,03–4,21)*		
Рецесивна	G/G-G/A	86 (95,6 %)	64 (97,0 %)	1,00	0,290	216,3
	A/A	4 (4,4 %)	2 (3,0 %)	2,05 (0,99–4,26)		
Супердомінантна	G/G-A/A	58 (64,4 %)	52 (78,8 %)	1,00	0,053	212,7
	G/A	32 (35,6 %)	14 (21,2 %)	0,49 (0,23–1,01)		

\*:  $\chi^2 = 10,06$ ,  $p = 0,002$ ; #:  $\chi^2 = 4,26$ ,  $p = 0,04$

що не призводять до заміни амінокислоти, але заміна кодону може бути значущою для регуляції трансляції. Місенс варіант із заміною амінокислоти може істотно позначитися на властивостях молекули колагену.

Зіставлення генетичної модифікації та функціонального розладу є доволі складним завданням. Втім, нині вже відомо багато структурних змін, що визначають клінічний діагноз. Варіанти амінокислот у колагенах мають різні за силою клінічні наслідки. Так, деякі з них несумісні з життям, деякі призводять до вад розвитку, а більшість модифікацій проявляються як прискорювачі старіння або тригери захворювань. Дослідження вказують, що генетичні варіанти неоднаково впливають на клінічні прояви серед різних етнічних груп. Один із підходів до вивчення ролі генетичного варіанта в формуванні клінічної ознаки – метод випадок-контроль, що дає змогу здійснити пошук асоціації клінічних проявів і генетичних варіантів.

Дослідження генетичних асоціацій із L5-S1 ДМХД свідчить про наявність зв'язку з COL2A1rs2276454, і варіант COL2A1rs2276454 може мати протективне значення для виникнення дегенеративних змін ДЯ у чоловіків. Одним із пояснень може бути те, що заміна G на A в позиції chr12:g.47982508 призводить до заміни кодону гліцину GGC, який у мРНК ланцюга  $\alpha 1$  кол II має частоту виявлення 29 % на переважний за частотою (47 %) кодон гліцину GGU. Відомо, що швидкість включення амінокислот у частіші кодони вища [17]. Можливо, переваги для процесу трансляції важливі при репарації дегенеративних процесів. У дослідженнях інших авторів визначено кореляцію варіанта COL2A1rs2276454 із дегенеративним люмбальним сколіозом в осіб із корейської популяції [18]; з дегенерацією міжхребцевого диска в пацієнтів із китайської популяції [19]; зі зміщенням диска скронево-нижньощелепного суглоба при скронево-нижньощелепному розладі [20].

Дослідження асоціації COL2A1rs1793953 у пацієнтів із ДМХД L4-L5, L5-L4 порівняно з групою без уражень хребта не виявило зв'язок наявності поліморфних варіантів із дегенеративним процесом. В інших дослідженнях [19] показано можливу протекційну роль COL2A1rs1793953 у розвитку ДМХД. У дослідженні випадок-контроль виявили можливу асоціацію COL2A1rs1793953 з мадибулярним прогнатизмом [20].

Нині доведено важливість генетичних модифікацій COL9A2 і COL9A3 для виникнення дегенеративних

процесів міжхребцевих дисків [11]. Значення  $\alpha 1$  ланцюга в ДМХД показано в експериментальному дослідженні з Col9a1-/- мишами, які мають відповідні поведінкові та структурні аномалії [21]. Виявлену в нашому дослідженні асоціацію rs1135056 з L5-S1 ДМХД можна пояснити тим, що під час транскрипції rs1135056 кодон глутаміну замінюється кодоном аргініну, Gln[CAG]>Arg[CGG], NM\_001851.6:c.1862A>G. Глутамін – полярна незаряджена амінокислота, а аргінін – основна амінокислота, здатна утворювати водородні зв'язки, змінюючи в такий спосіб просторову організацію. Заміна може бути причиною впливу на властивості комплексоутворення і в самому триланцюговому тропоколагені IX, і при взаємодії з кол II. Відомо також, що 621 позиція амінокислоти  $\alpha 1$  ланцюга кол IX локалізується в ділянці, що відповідає за адгезивні властивості білка [22]. Сучасні дослідження rs1135056 пов'язують із синдромом ICTEV (вроджена косолапість) і хворобою Kashin–Beck [23].

Генетичні дослідження виявили асоціацію з дегенеративними процесами у люмбальному відділі хребта COL11A1rs1676486 [24]. Wu F. et al. у результаті метааналізу показали асоціацію COL11A1rs1676486 із чутливістю до дегенерації міжхребцевого диска при кодомінантній, домінантній і рецесивній генетичних моделях успадкування. Автори виявили, що етнічна належність не є джерелом гетерогенності [25].

У нашому дослідженні також показано асоціацію L5-S1 ДМХД у чоловіків із варіантом COL11A1rs1676486. Можливо, асоціація пов'язана з заміною під час трансляції Ser1535Pro. Пролін у третьому положенні трипептиду (G-X-Y) гідроксильований у деяких або всіх ланцюгах колагену. Гідроксипролін і пролін сприяють утворенню стабільної триспиральної структури, що надає молекулі міцності. Модифікація Ser1535Pro локалізується біля C-кінцевого пропептиду (1543-1563), що має критичне значення для синтезу проколагену XI, його секреції та дозрівання до тропоколагену, а також самоскладання фібрил кол XI і гетерофібрил кол II / кол XI у волокна. Заміна Ser1535Pro може бути критичною для формування просторової організації екстраклітинного матриксу, а отже впливати на функціональні властивості тканини [26].

Дослідження асоціації L4-L5, L5-S1 ДМХД, яке здійснили, показало відсутність статистично значущих асоціацій L4-L5 ДМХД із генетичними варіантами COL2A1rs2276454, rs1793953, COL9A1rs1135056,

COL11A1rs1676486. Поясненням такого результату, крім недостатньої кількості досліджень, може бути менша залежність дегенерації цього міжхребцевого диска від генетичних змін колагенів. Можливо, необхідний полігенний аналіз для виявлення полігенних асоціацій.

## Висновки

1. Апель А COL2A1rs2276454, імовірно, має протективне значення для виникнення L5-S1 ДМХД у чоловіків (ВШ (95 % ДІ): 0,27 (0,10–0,80),  $\chi^2 = 6,02$ ,  $p = 0,015$ ).

2. Дослідження наявності COL2A1rs1793953 у пацієнтів із L4-L5, L5-S1 ДМХД не показало статистично значущої асоціації з дегенеративним процесом.

3. Апель Т COL9A1rs1135056 асоціюється із L5-S1 ДМХД у чоловіків порівняно з групою жінок із L5-S1 ДМХД (ВШ (95 % ДІ): 3,25 (1,20–8,84),  $\chi^2 = 5,50$ ,  $p = 0,02$ ).

4. Наявність алеля А COL11A1rs1676486 асоціюється з L5-S1 ДМХД у пацієнтів-чоловіків (ВШ (95 % ДІ): 5,46 (1,60–18,47),  $\chi^2 = 8,29$ ,  $p = 0,004$ ) та порівняно з жінками (ВШ (95 % ДІ): 4,17 (1,07–16,82),  $\chi^2 = 4,17$ ,  $p = 0,04$ ). Тип спадковості COL11A1rs1676486 – домінуючий (ВШ (95 % ДІ): 2,08 (1,03–4,21),  $\chi^2 = 10,06$ ,  $p = 0,002$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Важливе значення генетичних досліджень для впровадження персоналізованої медицини та прогнозу диктує необхідність встановлення асоціацій генетичних варіантів зі значущими в соціальному аспекті дегенеративними процесами міжхребцевих дисків. Для вдосконалення результатів необхідно збільшення груп дослідження, а також здійснення більш досконалого полігенного аналізу.

## Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України»: «Дослідити поліморфізм генів колагенів та рецептору вітаміну D серед осіб з дегенеративними захворюваннями міжхребцевих дисків», № держреєстрації 0119U103927.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.10.2022

Після доопрацювання / Revised: 01.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 11.11.2022

## Відомості про авторів:

Педаченко Є. Г., д-р мед. наук, професор, лікар-нейрохірург, науковий керівник відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, академік Національної академії медичних наук України.  
ORCID ID: [0000-0003-4759-6019](https://orcid.org/0000-0003-4759-6019)

Васильєва І. Г., канд. біол. наук, старший дослідник, начальниця відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0003-4321-5354](https://orcid.org/0000-0003-4321-5354)

Хижняк М. В., д-р мед. наук, професор, лікар-нейрохірург, зав. відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-6632-4206](https://orcid.org/0000-0002-6632-4206)

Галанта О. С., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-9902-9916](https://orcid.org/0000-0002-9902-9916)

Чопик Н. Г., канд. біол. наук, провід. науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0003-1024-1556](https://orcid.org/0000-0003-1024-1556)

Цюбко О. І., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0003-0138-4643](https://orcid.org/0000-0003-0138-4643)

Грязов А. Б., д-р мед. наук, зав. відділення радіонейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0003-1785-6705](https://orcid.org/0000-0003-1785-6705)

Нехлопочин О. С., PhD, науковий співробітник відділення спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-1180-6881](https://orcid.org/0000-0002-1180-6881)

Ксензов Т. А., лікар-нейрохірург, аспірант ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна.  
ORCID ID: [0000-0001-8305-8563](https://orcid.org/0000-0001-8305-8563)

Дмитренко А. Б., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-0141-3697](https://orcid.org/0000-0002-0141-3697)

Макарова Т. А., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0001-5203-450X](https://orcid.org/0000-0001-5203-450X)

## Information about authors:

Pedachenko Ye. H., MD, PhD, DSc, Professor, Research Supervisor of the Department of Minimally Invasive and Laser Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Vasylieva I. H., PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Khyzhniak M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Minimally Invasive and Laser Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Halanta O. S., Research Assistant of Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Chopyk N. H., PhD, Leading Researcher of Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Tsiubko O. I., Research Assistant of Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Hriazov A. B., MD, PhD, DSc, Head of Department of Radiology, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Nekhlouchyn O. S., Researcher of Department of Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ksenzov T. A., MD, Doctor Neurosurgeon, Graduate Student, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Dmytrenko A. B., Research Assistant of Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Makarova T. A., Research Assistant of Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

## Список літератури

- [1] Ligorio C., Hoyland J. A., Saiani A. Self-Assembling Peptide Hydrogels as Functional Tools to Tackle Intervertebral Disc Degeneration. *Gels*. 2022. Vol. 8, Iss. 4. P. 211. <https://doi.org/10.3390/gels8040211>
- [2] Kawaguchi Y. Genetic background of degenerative disc disease in the lumbar spine. *Spine surgery and related research*. 2018. Vol. 2, Iss. 2. P. 98-112. <https://doi.org/10.22603/ssr.2017-0007>
- [3] Type II collagen-positive embryonic progenitors are the major contributors to spine and intervertebral disc development and repair / X. Li, S. Yang, L. Qin, S. Yang. *Stem cells translational medicine*. 2021. Vol. 10, Iss. 10. P. 1419-1432. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0424>
- [4] Atomic force microscopy imaging for nanoscale and microscale assessments of extracellular matrix in intervertebral disc and degeneration / M. A. Cauble, N. S. Mancini, J. Kalinowski et al. *JOR spine*. 2020. Vol. 3, Iss. 3. P. e1125. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1125>
- [5] Meniscus, articular cartilage and nucleus pulposus: a comparative review of cartilage-like tissues in anatomy, development and function / S. Chen, P. Fu, H. Wu, M. Pei. *Cell and tissue research*. 2017. Vol. 370, Iss. 1. P. 53-70. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2613-0>
- [6] Ohnishi T., Novais E. J., Risbud M. V. Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration. *Matrix biology plus*. 2020. Vol. 6-7, 100036. <https://doi.org/10.1016/j.mplus.2020.100036>
- [7] Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis / G. Xie, C. Liang, H. Yu, Q. Zhang. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2021. Vol. 16, Iss. 1. P. 616. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02724-8>
- [8] Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis / Z. Zhao, Y. Li, M. Wang et al. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020. Vol. 24, Iss. 10. P. 5408-5419. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15204>
- [9] The Proteolysis of ECM in Intervertebral Disc Degeneration / H. Liang, R. Luo, G. Li et al. *International journal of molecular sciences*, 2022. Vol. 23, Iss. 3. P. 1715. <https://doi.org/10.3390/ijms23031715>
- [10] Normal aging in human lumbar discs: An ultrastructural comparison / R. B. V. Fontes, J. S. Baptista, S. R. Rabbani et al. *PLoS one*. 2019. Vol. 14, Iss. 6. P. e0218121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218121>
- [11] Collagen IX gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis / H. Wu, S. Wang, W. Chen et al. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. 47. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0750-0>
- [12] Teles Filho R. V., Abe G. M., Daher M. T. Genetic Influence in Disc Degeneration – Systematic Review of Literature. *Revista brasileira de ortopedia*, 2020. Vol. 55, Iss. 2. P. 131-138. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692626>
- [13] Arseni L., Lombardi A., Orioli D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 5. P. 1407. <https://doi.org/10.3390/ijms19051407>
- [14] Col9a2 gene deletion accelerates the degeneration of intervertebral discs / H. Xu, R. Dong, Q. Zeng et al. *Experimental and therapeutic medicine*. 2022. Vol. 23, Iss. 3. P. 207. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11130>
- [15] SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé, E. Guinó, J. Valls et al. *Bioinformatics*. 2006. Vol. 22, Iss. 15. P. 1928-1929. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
- [16] SNPStats: Your web tool for SNP analysis // Institut Català d'Oncologia. March 15, 2016. URL: <https://www.odap-ico.org/en/portfolio/snpstats-your-web-tool-for-snp-analysis/>
- [17] Parvathy S. T., Udayasuriyan V., Bhadana V. Codon usage bias. *Molecular biology reports*. 2022. Vol. 49, Iss. 1. P. 539-565. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06749-4>
- [18] Association of COL2A1 gene polymorphism with degenerative lumbar scoliosis / D. W. Hwang, K. T. Kim, S. H. Lee et al. *Clinics in orthopaedic surgery*. 2014. Vol. 6, Iss. 4. P. 379-384. <https://doi.org/10.4055/cios.2014.6.4.379>
- [19] Correlations Between COL2A and Aggrecan Genetic Polymorphisms and the Risk and Clinicopathological Features of Intervertebral Disc Degeneration in a Chinese Han Population: A Case-Control Study / Y., Deng X. T. Tan, Q. Wu, X. Wang. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2017. Vol. 21, Iss. 2. P. 108-115. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0256>
- [20] Polymorphisms in COL2A1 gene in Adolescents with Temporomandibular Disorders / B. C. do Nascimento Rechia, B. Michels, A. L. Faturri et al. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2020. Vol. 44, Iss. 5. P. 364-372. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-44.5.12>
- [21] *In vivo* Mouse Intervertebral Disc Degeneration Models and Their Utility as Translational Models of Clinical Discogenic Back Pain: A Comparative Review / S. N., Tang B. A. Walter, M. K. Heimann et al. *Frontiers in pain research*. 2022. Vol. 3. P. 894651. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.894651>
- [22] Collagen alpha-1(IX) chain isoform 1 precursor [Homo sapiens] / National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/73486666>
- [23] COL9A1 gene polymorphism is associated with Kashin-Beck disease in a northwest Chinese Han population / X. Shi, F. Zhang, A. Lv et al. *PLoS one*. 2015. Vol. 10, Iss. 3. P. e0120365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120365>
- [24] A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population / W. Liu, G. Sun, L. Guo et al. *Journal of genetics*. 2017. Vol. 96, Iss. 6. P. 867-872. <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0874-8>
- [25] A Meta-analysis Assessing the Association Between COL11A1 and GDF5 Genetic Variants and Intervertebral Disc Degeneration Susceptibility / F. Wu., X. Huang, Z. Zhang, S. Shao. *Spine*. 2020. Vol. 45, Iss. 11. P. E616-E623. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003371>
- [26] Proline provides site-specific flexibility for in vivo collagen / W. Y. Chow, C. J. Forman, D. Bihan et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 13809. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31937-x>

## References

- [1] Ligorio C., Hoyland, J. A., & Saiani, A. (2022). Self-Assembling Peptide Hydrogels as Functional Tools to Tackle Intervertebral Disc Degeneration. *Gels*, 8(4), 211. <https://doi.org/10.3390/gels8040211>
- [2] Kawaguchi, Y. (2018). Genetic background of degenerative disc disease in the lumbar spine. *Spine surgery and related research*, 2(2), 98-112. <https://doi.org/10.22603/ssr.2017-0007>
- [3] Li, X., Yang, S., Qin, L., & Yang, S. (2021). Type II collagen-positive embryonic progenitors are the major contributors to spine and intervertebral disc development and repair. *Stem cells translational medicine*, 10(10), 1419-1432. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0424>
- [4] Cauble, M. A., Mancini, N. S., Kalinowski, J., Lykotrafitis, G., & Moss, I. L. (2020). Atomic force microscopy imaging for nanoscale and microscale assessments of extracellular matrix in intervertebral disc and degeneration. *JOR spine*, 3(3), e1125. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1125>
- [5] Chen, S., Fu, P., Wu, H., & Pei, M. (2017). Meniscus, articular cartilage and nucleus pulposus: a comparative review of cartilage-like tissues in anatomy, development and function. *Cell and tissue research*, 370(1), 53-70. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2613-0>
- [6] Ohnishi, T., Novais, E. J., & Risbud, M. V. (2020). Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration. *Matrix biology plus*, 6-7, 100036. <https://doi.org/10.1016/j.mplus.2020.100036>
- [7] Xie, G., Liang, C., Yu, H., & Zhang, Q. (2021). Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 16(1), 616. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02724-8>
- [8] Zhao, Z., Li, Y., Wang, M., Zhao, S., Zhao, Z., & Fang, J. (2020). Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(10), 5408-5419. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15204>
- [9] Liang, H., Luo, R., Li, G., Zhang, W., Song, Y., & Yang, C. (2022). The Proteolysis of ECM in Intervertebral Disc Degeneration. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1715. <https://doi.org/10.3390/ijms23031715>
- [10] Fontes, R. B. V., Baptista, J. S., Rabbani, S. R., Traynelis, V. C., & Liberti, E. A. (2019). Normal aging in human lumbar discs: An ultrastructural comparison. *PLoS one*, 14(6), e0218121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218121>
- [11] Wu, H., Wang, S., Chen, W., Zhan, X., Xiao, Z., Jiang, H., & Wei, Q. (2018). Collagen IX gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 13(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0750-0>
- [12] Teles Filho, R. V., Abe, G. M., & Daher, M. T. (2020). Genetic Influence in Disc Degeneration – Systematic Review of Literature. *Revista brasileira de ortopedia*, 55(2), 131-138. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692626>
- [13] Arseni, L., Lombardi, A., & Orioli, D. (2018). From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. *International journal of molecular sciences*, 19(5), 1407. <https://doi.org/10.3390/ijms19051407>
- [14] Xu, H., Dong, R., Zeng, Q., Fang, L., Ge, Q., Xia, C., Zhang, P., Lv, S., Zou, Z., Wang, P., Li, J., Ruan, H., Hu, S., Wu, C., Jin, H., & Tong, P. (2022). Col9a2 gene deletion accelerates the degeneration of intervertebral discs. *Experimental and therapeutic medicine*, 23(3), 207. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11130>
- [15] Solé, X., Guinó, E., Valls, J., Niesta, R., & Moreno, V. (2006). SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*, 22(15), 1928-1929. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
- [16] Institut Català d'Oncologia. (2016, March 15). *SNPStats: Your web tool for SNP analysis*. <https://www.odap-ico.org/en/portfolio/snpstats-your-web-tool-for-snp-analysis/>

- [17] Parvathy, S. T., Udayasuriyan, V., & Bhadana, V. (2022). Codon usage bias. *Molecular biology reports*, 49(1), 539-565. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06749-4>
- [18] Hwang, D. W., Kim, K. T., Lee, S. H., Kim, J. Y., & Kim, D. H. (2014). Association of COL2A1 gene polymorphism with degenerative lumbar scoliosis. *Clinics in orthopedic surgery*, 6(4), 379-384. <https://doi.org/10.4055/cios.2014.6.4.379>
- [19] Deng, Y., Tan, X. T., Wu, Q., & Wang, X. (2017). Correlations Between COL2A and Aggrecan Genetic Polymorphisms and the Risk and Clinicopathological Features of Intervertebral Disc Degeneration in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 21(2), 108-115. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0256>
- [20] Do Nascimento Rechia, B. C., Michels, B., Faturri, A. L., de Paiva Bertoli, F. M., Scariot, R., de Souza, J. F., K uchler, E. C., & Brancher, J. A. (2020). Polymorphisms in COL2A1 gene in Adolescents with Temporomandibular Disorders. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 44(5), 364-372. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-44.5.12>
- [21] Tang, S. N., Walter, B. A., Heimann, M. K., Gantt, C. C., Khan, S. N., Kokiko-Cochran, O. N., Askwith, C. C., & Purmessur, D. (2022). *In vivo* Mouse Intervertebral Disc Degeneration Models and Their Utility as Translational Models of Clinical Discogenic Back Pain: A Comparative Review. *Frontiers in pain research*, 3, 894651. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.894651>
- [22] NCBI. (n.d.). *Collagen alpha-1(I) chain isoform 1 precursor [Homo sapiens]*. U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/73486666>
- [23] Shi, X., Zhang, F., Lv, A., Wen, Y., & Guo, X. (2015). COL9A1 gene polymorphism is associated with Kashin-Beck disease in a northwest Chinese Han population. *PLoS one*, 10(3), e0120365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120365>
- [24] Liu, W., Sun, G., Guo, L., Wang, L., Fan, W., Lang, M., Chen, D., & Yi, X. (2017). A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population. *Journal of genetics*, 96(6), 867-872. <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0874-8>
- [25] Wu, F., Huang, X., Zhang, Z., & Shao, Z. (2020). A Meta-analysis Assessing the Association Between COL11A1 and GDF5 Genetic Variants and Intervertebral Disc Degeneration Susceptibility. *Spine*, 45(11), E616-E623. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003371>
- [26] Chow, W. Y., Forman, C. J., Bihan, D., Puzkarska, A. M., Rajan, R., Reid, D. G., Slatter, D. A., Colwell, L. J., Wales, D. J., Farndale, R. W., & Duer, M. J. (2018). Proline provides site-specific flexibility for in vivo collagen. *Scientific reports*, 8(1), 13809. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31937-x>



## Оцінювання ефективності виконання антирефлюксних операцій у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми

А. В. Клименко<sup>1,A,E</sup>, Б. С. Кравченко<sup>1,A,B,C,D</sup>, В. М. Клименко<sup>1,A,E,F</sup>,  
Л. Н. Сергєєва<sup>1,B,C</sup>, С. М. Кравченко<sup>1,2,A,B,C</sup>, В. С. Ткачов<sup>1,\*1,D,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Клініка «Мотор Січ», м. Запоріжжя, Україна

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

Загальноприйнятий «золотий стандарт» у хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми – лапароскопічна фундоплікація з крурорафією. Втім, актуальним залишається питання щодо вибору методу фундоплікації для покращення результатів оперативного втручання.

**Мета роботи** – визначення ефективності антирефлюксних втручань і частоти післяопераційних дисфагій у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми.

**Матеріали та методи.** Проаналізували показники 38 хворих у ранньому і віддаленому післяопераційних періодах, прооперованих із застосуванням фундоплікації за Ніссеном і Тупе, з інтегральним оцінюванням проявів синдрому дисфагії. У 17 (44,7 %) пацієнтів (перша група) здійснили лапароскопічну задню крурорафію з фундоплікацією за Ніссеном у модифікації Short-Floppy-Nissen; у 21 (55,3 %) хворого (друга група) – задню крурорафію з фундоплікацією за Тупе.

**Результати.** У післяопераційному періоді інтенсивність болю за рейтинговою шкалою мінімальна в 70,6 % і 71,4 % випадків, помірна – в 23,5 % і 14,3 %, сильна – в 5,9 % і 14,3 % пацієнтів першої та другої груп відповідно. Перший ступінь дисфагії (можливість ковтати рідку їжу та рідину) встановили у 5 із 17 (29,4 %) пацієнтів першої групи з наступною регресією в 4 із 5 хворих протягом 5 днів; у другій групі явища дисфагії не зареєстрували. Зіставивши показники всіх шкал інтегрального аналізу якості життя пацієнтів обох груп, вірогідну різницю не встановили.

**Висновки.** Результати дослідження показали сумісність обох методів без відмінностей за рівнем якості життя у віддаленому післяопераційному періоді. Незначні відмінності за частотою виникнення синдрому дисфагії після операції вказують на потребу більш диференційованого підходу до вибору пластики грижі стравохідного отвору діафрагми.

### Ключові слова:

грижа стравохідного отвору діафрагми, лапароскопія, фундоплікація, крурорафія, алопластика.

### Патологія. 2022.

Т. 19, № 3(56).  
С. 183-188

### \*E-mail:

tkachov.facultysurg@gmail.com

## Evaluation of antireflux surgery effectiveness in patients with hiatal hernia

A. V. Klymenko, B. S. Kravchenko, V. M. Klymenko, L. N. Serhieieva, S. M. Kravchenko, V. S. Tkachov

The generally accepted gold standard in the surgical treatment of hiatal hernias is laparoscopic fundoplication with cruroplasty. At the same time, the problem of choosing the best method of fundoplication to improve the results of surgical intervention remains disputable.

**Aim.** Determination of the effectiveness of antireflux interventions and the frequency of postoperative dysphagia in patients with esophageal hernia.

**Materials and methods.** The results of 38 patients in the early and late postoperative period, operated with the use of Nissen and Toupet fundoplication, with an integrated exhaustive examination of the manifestations of dysphagia syndrome were analyzed. 17 (44.7 %) patients (first group) underwent laparoscopic posterior cruroplasty with Nissen fundoplication in the Short-Floppy-Nissen modification, and 21 (55.3 %) patients (second group) underwent posterior cruroplasty with Toupet fundoplication.

**Results.** In the postoperative period, the intensity of pain on the rating scale was minimal in 70.6 % and 71.4 %; moderate in 23.5 % and 14.3 %; strong in 5.9 % and 14.3 % of the patients in the first and second groups, respectively. The first degree of dysphagia (the ability to ingest liquid food and fluids) was observed in 5 of 17 (29.4%) patients of the first group, with subsequent regression in 4 of 5 patients within 5 days; in the second group there was no dysphagia. When comparing the results of all scales of integrated analysis of the quality of life of the patients of both groups, no significant difference was found between them.

**Conclusions.** The obtained data demonstrate the compatibility of both methods, in the absence of differences in quality of life and patient's satisfaction in the late postoperative period. Differences in the frequency of dysphagia syndrome after surgery indicate the need for a more differentiated approach to the choice of fundoplication technique.

### Key words:

hiatal hernia, laparoscopy, fundoplication, cruroplasty, alloplasty.

### Pathologia

2022; 19 (3), 183-188

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – один із найпоширеніших стравохідно-шлункових розладів. Поширеність цієї патології у країнах Європи досягає 30,0 %. За даними наукових досліджень, одна з головних причин розвитку ГЕРХ – наявність грижі

стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) [1–3]. Дисфункція зв'язково-м'язового апарату та утворення гриж стравохідного отвору діафрагми нерідко відбуваються внаслідок анатомічних особливостей організму, що сформувалися в період внутрішньоутробного розвитку

плода на етапі закладки м'язових структур, зумовлених слабкістю сполучної тканини [4,5].

Через ГСОД, що ускладнена рефлюкс-езофагітом, спостерігають істотне зниження якості життя пацієнтів. Крім того, зниження якості життя відбувається не лише через органічні uszkodження (хімічні опіки слизової оболонки стравоходу та порожнини рота, стриктури, ерозивні ураження слизової стравоходу; ларингіт, бронхіт, пневмонія, бронхіальна астма), але й внаслідок коморбідних порушень (тривоги, депресії), що можуть посилювати тяжкість органічних ушкоджень [6,7].

У переважній більшості досліджень показано: лапароскопічна крурорафія має таку саму ефективність, що й відкрита трансабдомінальна пластика, але значно підвищує якість візуалізації операційної зони, має суттєві переваги в післяопераційному періоді, притаманні малоінвазивному втручанню [8,9].

Отже, «золотим стандартом» у лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби залишається хірургічне втручання шляхом лапароскопічної крурорафії та фундоплекції у випадках, коли лікування першої лінії інгібіторами протонної помпи (ІПП) не дало позитивних результатів, продовжує знижуватись якість життя або підвищується ризик виникнення аденокарциноми в зоні гастроєзофагеального переходу [10,11].

До тимчасових ускладнень після антирефлюксних операцій належать дисфагія та здуття живота [12,13]. Втім, 3,0–24,0 % пацієнтів, яким виконали лапароскопічну фундоплекцію, повідомляють про стійку дисфагію. Її можливі причини – надмірне здавлення, міграція фундоплекційної манжети, а також доопераційні порушення моторики стравоходу [14].

Для зниження частоти дисфагії багато дослідників вивчали ускладнення після застосування двох основних методик: фундоплекції за Ніссеном та парціальної – за Тупе [15].

Нині актуальним залишається питання щодо вибору методу фундоплекції для покращення результатів оперативного втручання у ранньому й віддаленому післяопераційних періодах.

## Мета роботи

Визначення ефективності антирефлюксних втручань і частоти післяопераційних дисфагій у пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми.

## Матеріали і методи дослідження

Прооперували 38 пацієнтів із ГЕРХ у поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми, яким у 2018–2021 рр. виконали різні оперативні втручання. У дослідження залучили 15 (39,5 %) чоловіків і 23 (60,5 %) жінки. У 17 (44,7 %) пацієнтів (перша група) здійснили лапароскопічну задню крурорафію з фундоплекцією за Ніссеном у модифікації Short-Floppy-Nissen, у 21 (55,3 %) хворого (друга група) – задню крурорафію з фундоплекцією за Тупе.

Критерії залучення в дослідження – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба внаслідок грижі стравохідного отвору діафрагми, рефлюкс-езофагіт

В, С, D ступенів тяжкості за Лос-Анджелеською класифікацією, відсутність ефекту від консервативного лікування протягом 6 місяців, вік понад 18 років, наявність письмової інформованої згоди пацієнта на оперативне втручання. Критерії виключення – ГЕРХ без ГСОД, защемлена ГСОД, рефлюкс-езофагіт ступеня А, позитивна відповідь на консервативне лікування.

Поділ хворих залежно від типу ГСОД здійснили згідно з міжнародною класифікацією, за якою розрізняють 4 типи: перший – аксіальні грижі, коли стравохідно-шлунковий перехід (СШП) мігрує над діафрагмою, шлунок залишається у звичайному поздовжньому положенні, дно шлунка розташоване нижче за СШП; другий – параезофагеальні грижі, коли СШП залишається в нормальному анатомічному положенні, але частина дна шлунку пролабує через СШП уздовж нормально розташованої кардії; третій – змішані грижі, комбінація першого та другого типів, що визначається переміщенням дна шлунка та СШП вище від діафрагми; четвертий тип характеризується переміщенням у порожнину заднього середостіння інших органів черевної порожнини (великий чепець, товстий або тонкий кишечник) [16,17] (табл. 1).

Залежно від розміру грижового дефекта не виявили вірогідну різницю у групах дослідження,  $p > 0,05$ .

Аналіз наявності рефлюкс-езофагіту у пацієнтів обох груп здійснили, застосувавши Лос-Анджелеську класифікацію (табл. 2).

Не встановили достовірну різницю груп за ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту,  $p > 0,05$ .

В обох групах дослідження здійснили лапароскопічну задню крурорафію без використання сітчастого трансплантата: ніжки діафрагми ушивали за допомогою нитки V-lock 2,0, що не розсмоктується. Лапароскопічну фундоплекцію за Ніссеном виконали в модифікації Short-Floppy-Nissen (фундальна манжета вільно охоплює стравохідно-шлунковий перехід завдовжки не більше ніж 3–4 см).

У всіх пацієнтів протягом місяця після операції оцінювали прояви дисфагії, виконали рентгеноскопію стравоходу. Для визначення інтенсивності болювого синдрому застосували числову рейтингову шкалу, що є цифровою версією візуальної аналогової шкали (Visual Analog Scale for Pain).

Протягом першої доби після операції визначали інтенсивність болю в балах від 0 до 10: 0 – відсутність болю, 10 – сильний біль. Градація інших позицій: 1–3 бали визначали слабкий біль, 4–6 – помірний, 7–10 – сильний. Інтенсивність болю оцінювали в усіх хворих обох груп.

Через 6 місяців усім пацієнтам виконали контрольне обстеження для визначення післяопераційних ускладнень у віддаленому періоді.

Якість життя оцінювали за допомогою анкетування, використали опитувальник SF-36 у терміні від 1 до 3 років після операції.

Опрацювання статистичних даних здійснили за допомогою програми Statistica 13, ліцензійний номер JPZ804I382130ARCN10-J. Дані перевіряли на нормальність розподілу за критерієм Шапіро–Вілкі. При нормальному розподілі дані наведено як середнє та похибка середнього значення ( $M \pm m$ ); якісні дані

наведено як медіану та міжквартильний розмах – Ме (Q25; Q75). Незалежні групи порівнювали за критерієм Стьюдента при нормальному розподілі. Для зіставлення якісних даних застосували критерій Манна–Вітні.

## Результати

В обох групах проаналізували загальну тривалість оперативних втручань – лапароскопічної крурорафії та фундоплекції, що становила  $97,6 \pm 1,8$  хв і  $101,8 \pm 2,1$  хв у першій і другій групі відповідно,  $p = 0,15$ .

Аналіз тривалості лапароскопічної крурорафії з фундоплекцією за Ніссеном та Тупе показав переважання цього показника у першій групі, але без статистично достовірної різниці.

За результатами дослідження, у першій групі 12 (70,6 %) пацієнтів мали мінімальну інтенсивність болю (слабкий біль – 1–3 бали за рейтинговою шкалою), а в другій – 15 (71,4 %), ( $p = 0,96$ ). Помірний біль (4–6 балів за рейтинговою шкалою) в першу добу після операції визначили 4 (23,5 %) хворих першої групи та 3 (14,3 %) пацієнти другої групи ( $p = 0,47$ ). Сильний біль (7–10 балів за рейтинговою шкалою) визначив 1 (5,9 %) пацієнт першої групи та 3 (14,3 %) хворих другої групи ( $p = 0,40$ ).

Протягом усього періоду стаціонарного лікування пацієнтам здійснили клінічне опитування для виявлення синдрому дисфагії в ранньому післяопераційному періоді. Ґрунтуючись на цих даних, порівнювали групи, застосовуючи шкалу оцінювання ступеня дисфагії, де 0 – дисфагії немає (нормальна дієта без обмежень), перший ступінь – можливість ковтати рідку їжу та рідину, другий – можливість ковтати тільки рідину, третій – труднощі з ковтанням рідини або слини, четвертий ступінь – повна дисфагія.

У результаті оцінювання перший ступінь дисфагії (можливість ковтати рідку їжу та рідину) встановили у 5 (29,4 %) пацієнтів першої групи, та не визначили у другій групі. Усім хворим із дисфагією виконали рентгеноскопію стравоходу з контрастом, у результаті якої підтверджено незначну затримку контрастної речовини. Після курсу спазмолітичної терапії в 4 хворих синдром дисфагії регресував через 5 днів; це визначили як післяопераційний набряк у зоні фундоплекційної манжети.

У першу добу після операції здійснили ультразвукове обстеження черевної порожнини, за результатами якого не виявили ускладнення у хворих обох груп. Дренаж видаляли у першу добу після операції.

Віддалені результати (3 роки після операції) оцінили у 38 (100,0 %) пацієнтів.

За даними анкетування (опитувальник SF-36) у віддаленому періоді здійснили інтегральний аналіз якості життя пацієнтів обох груп, яким виконали лапароскопічну задню крурорафію з фундоплекцією за Short-Floppy-Nissen ( $n = 17$ ) та лапароскопічну задню крурорафію з фундоплекцією за Тупе ( $n = 21$ ) (рис. 1, 2).

За результатами аналізу даних пацієнтів із першої групи (рис. 1), рівень одного з найбільш значущих показників – фізичного здоров'я (PH) становив 49,33 (43,21; 54,86) бала, показник психічного здоров'я (MH) – 49,34 (42,35; 57,28) бала.

Таблиця 1. Стратифікація хворих за типом ГСОД у двох групах, n (%)

Ступінь ГСОД	Перша група	Друга група	p
Перший тип	5 (29,4 %)	7 (33,3 %)	0,80
Другий тип	12 (70,6 %)	14 (66,7 %)	0,80

Таблиця 2. Поділ пацієнтів за наявністю рефлюкс-езофагіту, n (%)

Лос-Анджелеська класифікація	Перша група (n = 17)	Друга група (n = 21)	p
Езофагіт – А	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–
Езофагіт – В	8 (47,1 %)	7 (33,3 %)	0,39
Езофагіт – С	6 (35,3 %)	10 (47,6 %)	0,45
Езофагіт – D	3 (17,6 %)	4 (19,1 %)	0,91

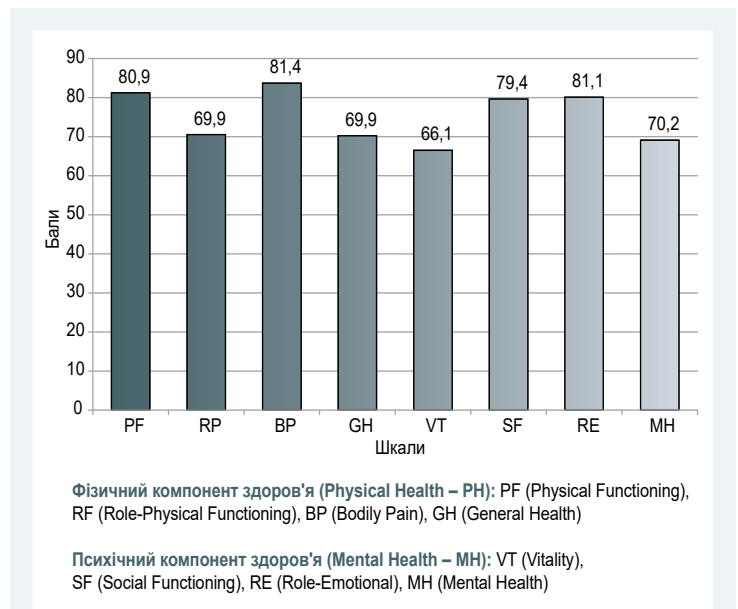


Рис. 1. Показники якості життя хворих першої групи за шкалами опитувальника SF-36 (n = 17) через 3 роки після операції.

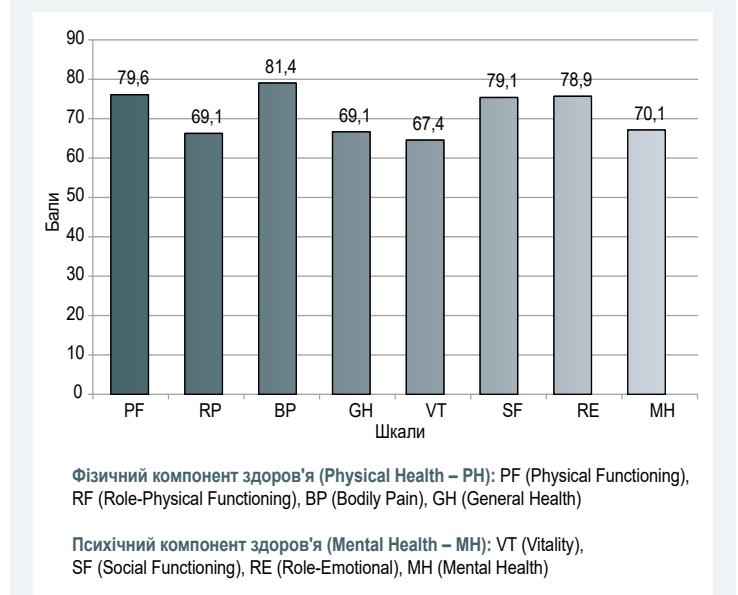


Рис. 2. Показники якості життя хворих другої групи за шкалами опитувальника SF-36 (n = 21) через 3 роки після операції.

У результаті аналізу даних пацієнтів із другої групи (рис. 2) виявили: рівень фізичного компонента здоров'я (PH) становив 49,08 (44,31; 56,92) бала, показник психічного компонента здоров'я (MH) – 49,27 (45,44; 59,81) бала.

Порівнявши показники усіх шкал для обох груп, не виявили достовірну різницю: рівень фізичного здоров'я –  $p = 0,65$ ; психічного здоров'я –  $p = 0,82$ .

## Обговорення

Лапароскопічна фундоплікація за Ніссеном, що полягає у створенні циркулярної манжети ( $360^\circ$ ) з дна шлунка навколо стравоходу, – відомий «золотий стандарт» антирефлюксної хірургії. Проте ця методика пов'язана з дещо підвищеною частотою післяопераційної дисфагії та синдромом здуття. Лапароскопічна фундоплікація за Тупе, що створює часткову ( $270^\circ$ ) манжету, розроблена для уникнення небажаних ефектів. Проте дослідження, що порівнювали обидві методики, показали суперечливі результати, які можна пояснити відмінностями критеріїв залучення пацієнтів і технічними аспектами виконання фундоплікації [13].

У нашому дослідженні хворі обох груп мали однакові вихідні показники, а відрізнялися лише методом формування антирефлюксної манжети. Проаналізувавши віддалені результати лікування, констатуємо: в першій групі (формування манжети за Ніссеном) у 5 випадках виявили дисфагію в ранньому післяопераційному періоді, а в другій групі синдром дисфагії не зареєстровано. Результати, що одержали (29,4 % проти 0,0 %), не збігаються з даними рандомізованих контрольованих досліджень, де встановлено значно усереднені показники (12,6 % проти 4,8 %) [18], але характеризуються однаковою тенденцією.

Попередні дослідження показали: фундоплікація за Ніссеном частіше супроводжується механічними побічними ефектами, ніж техніка Тупе [13,18,19]. Можливі особливості, на яких ґрунтуються ці відмінності, включають специфічні ефекти фізіологічних механізмів, що запобігають патологічному рефлюксу: дієздатність тону нижнього стравохідного сфінктера, його здатність до релаксації на відповідні стимули та частота спонтанної тимчасової релаксації [20]. Припускають, що повна фундоплікація за Ніссеном надлишково коригує дефект стравохідного отвору діафрагми в пацієнтів із ГЕРХ, спричиняючи жорсткість кардії шлунка [19]. Це може пояснити відмінності двох типів фундоплікації за симптомами обструкції та свідчити про кращі функціональні результати застосування методики формування манжети за методикою Тупе. Отже, необхідний більш диференційований підхід під час вибору пластики стравохідного отвору діафрагми.

У нашому дослідженні не зафіксували випадки рецидиву грижі стравохідного отвору діафрагми та ГЕРХ у жодній із груп. Ґрунтуючись на даних опитувальника SF-36, зробили висновок: в обох групах за усіма шкалами якість життя у післяопераційному періоді не відрізняється. Це збігається з даними метааналізів і свідчить про майже однакову ефективність цих двох методик формування фундоплікаційної манжети у

пацієнтів із ГСОД і ГЕРХ щодо можливого виникнення рецидиву у віддаленому післяопераційному періоді.

## Висновки

1. Обидві методики формування фундоплікаційної манжети є ефективними під час виконання антирефлюксних втручань і мають однаково хороший контроль симптомів ГЕРХ у пацієнтів із ГСОД.

2. Результати показали відмінності за частотою виникнення синдрому дисфагії після операції. Це свідчить про необхідність більш диференційованого підходу до вибору пластики ГСОД.

3. У групах пацієнтів із ГСОД і ГЕРХ не виявили відмінності якості життя в віддаленому післяопераційному періоді.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні потенційних переваг менш інвазивних методик лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, як-от ендоскопічна фундоплікація, порівняно з лапароскопічними методиками.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 29.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 03.10.2022

## Відомості про авторів:

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8502-0769](https://orcid.org/0000-0002-8502-0769)

Кравченко Б. С., PhD, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1653-7043](https://orcid.org/0000-0002-1653-7043)

Клименко В. М., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4248-8895](https://orcid.org/0000-0003-4248-8895)

Сергеева Л. Н., д-р екон. наук, професор каф. медичної фізики, біофізики та вищої математики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3207-0698](https://orcid.org/0000-0003-3207-0698)

Кравченко С. М., канд. мед. наук, зав. хірургічного центру, Клініка «Мотор Січ», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8391-0445](https://orcid.org/0000-0001-8391-0445)

Ткачов В. С., аспірант, старший лаборант каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5583-4921](https://orcid.org/0000-0002-5583-4921)

## Information about authors:

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kravchenko B. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Klymenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Serhieieva L. N., PhD, DSc, Professor of the Department of Medical Physics, Biophysics and Further Mathematics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kravchenko S. M., MD, PhD, Head of the Surgical Center of the "Motor Sich" Clinic, Zaporizhzhia, Ukraine.

Tkachov V. S., PhD student, Senior Laboratory Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Charges, outcomes, and complications: a comparison of magnetic sphincter augmentation versus laparoscopic Nissen fundoplication for the treatment of GERD / J. L. Reynolds, J. Zehetner, A. Nieh et al. *Surgical Endoscopy*. 2015. Vol. 30, Iss. 8. P. 3225-3230. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4635-6>
- [2] Does Nissen Fundoplication Provide Lifelong Reflux Control? Symptomatic Outcome After 31-33 Years / P. Neuvonen, J. Sand, M. Matikainen, T. Rantanen. *World journal of surgery*. 2017. Vol. 41, Iss. 8. P. 2046-2052. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3924-8>
- [3] Post-Nissen Dysphagia and Bloating Syndrome: Outcomes After Conversion to Toupet Fundoplication / K. Schwameis et al. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2016. Vol. 21, Iss. 3. P. 441-445. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3320-y>
- [4] Durability of giant hiatus hernia repair in 455 patients over 20 years / P. A. Le Page et al. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2015. Vol. 97, Iss. 3. P. 188-193. <https://doi.org/10.1308/003588414X14055925060839>
- [5] Грубник В. В., Грубнік В. В., Параняк М. П. Повторні лапароскопічні антирефлюксні операції у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми. *Харківська хірургічна школа*. 2020. № 3. С. 36-39. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2020.07>
- [6] Indirect Effects of the Fast Track Intervention on Conduct Disorder Symptoms and Callous-Unemotional Traits: Distinct Pathways Involving Discipline and Warmth / D. S. Pasalich et al. *Journal of abnormal child psychology*. 2015. Vol. 44, Iss. 3. P. 587-597. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0059-y>
- [7] Perioperative Outcomes and Quality of Life after Repair of Recurrent Hiatal Hernia Are Compromised Compared with Primary Repair / A. M. Brown et al. *The American surgeon*. 2019. Vol. 85, Iss. 5. P. 556-560.
- [8] Парахіатальні грижі у структурі грижі ділянки стравохідного отвору діафрагми / В. Д. Шейко, О. А. Крижановський, А. С. Калужка та ін. *Клінічна хірургія*. 2020. Т. 87, № 3-4. С. 74-77. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.74>
- [9] Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study / J. R. Huddy et al. *Surgical Endoscopy*. 2016. Vol. 30, Iss. 12. P. 5209-5221. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4900-3>
- [10] Сучасні аспекти лікування грижі стравохідного отвору діафрагми та її основних ускладнень / О. Ю. Усенко, О. С. Тивончук, О. П. Дмитренко та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 2. С. 207-213. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.209629>
- [11] Long-term outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in a regional hospital setting / D. Prassas, A. Krieg, T. M. Rolfs, F. J. Schumacher. *International journal of surgery*. 2017. Vol. 46, Iss. 75-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.08.580>
- [12] Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making / M. Moore, C. Afaneh, D. Benhuri et al. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2016. Vol. 8, Iss. 1. P. 77-83. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i1.77>
- [13] A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults / X. Du et al. *BMC gastroenterology*. 2016. Vol. 16, Iss. 1. P. 88. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0502-8>
- [14] Efficacy of magnetic sphincter augmentation in patients with large hiatal hernias / K. A. Rona, J. Reynolds, K. Schwameis et al. *Surgical Endoscopy*. 2016. Vol. 31, Iss. 5. P. 2096-2102. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5204-3>
- [15] Laparoscopic management of large hiatus hernia: five-year cohort study and comparison of mesh-augmented versus standard crura repair / E. Asti, A. Lovece, L. Bonavina et al. *Surgical Endoscopy*. 2016. Vol. 30, Iss. 12. P. 5404-5409. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4897-7>
- [16] Fuchs K. H. Definition and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Management of Gastroesophageal Reflux Disease* / eds.: S. Horgan, K. H. Fuchs. Springer Cham, 2020. P. 2-17. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-48009-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48009-7_1)
- [17] Chandrasoma P. Pathophysiology of Lower Esophageal Sphincter Damage: A New Method of Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Multidisciplinary Management of Gastroesophageal Reflux Disease* / eds.: S. F. Schoppmann, M. Riegler. Springer Cham, 2021. P. 1-32. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7_1)
- [18] A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Compare Long-Term Outcomes of Nissen and Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease / Z. C. Tian, B. Wang, C. X. Shan et al. *PLoS one*. 2015. Vol. 10, Iss. 6. P. e0127627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127627>
- [19] Total versus partial posterior fundoplication in the surgical repair of para-oesophageal hernias: randomized clinical trial / A. Analatos, M. Lindblad, C. Ansoorge et al. *BJS open*. 2022. Vol. 6, Iss. 3. P. zrac034. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac034>
- [20] Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication / A. C. Ireland, R. H. Holloway, J. Toouli, J. Dent. *Gut*. 1993. Vol. 34, Iss. 3. P. 303-308. <https://doi.org/10.1136/gut.34.3.303>

## References

- [1] Reynolds, J. L., Zehetner, J., Nieh, A., Bildzukewicz, N., Sandhu, K., Katkhouda, N., & Lipham, J. C. (2016). Charges, outcomes, and complications: a comparison of magnetic sphincter augmentation versus laparoscopic Nissen fundoplication for the treatment of GERD. *Surgical endoscopy*, 30(8), 3225-3230. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4635-6>
- [2] Neuvonen, P., Sand, J., Matikainen, M., & Rantanen, T. (2017). Does Nissen Fundoplication Provide Lifelong Reflux Control? Symptomatic Outcome After 31-33 Years. *World journal of surgery*, 41(8), 2046-2052. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3924-8>
- [3] Schwameis, K., Zehetner, J., Rona, K., Crookes, P., Bildzukewicz, N., Oh, D. S., Ro, G., Ross, K., Sandhu, K., Katkhouda, N., Hagen, J. A., & Lipham, J. C. (2017). Post-Nissen Dysphagia and Bloating Syndrome: Outcomes After Conversion to Toupet Fundoplication. *Journal of gastrointestinal surgery*, 21(3), 441-445. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3320-y>
- [4] Le Page, P. A., Furtado, R., Hayward, M., Law, S., Tan, A., Vivian, S. J., Van der Wall, H., & Falk, G. L. (2015). Durability of giant hiatus hernia repair in 455 patients over 20 years. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 97(3), 188-193. <https://doi.org/10.1308/003588414X14055925060839>
- [5] Grubnik, V., Grubnik, V., & Paranyak, M. (2020). Povtorni laparoskopichni antyrefluksni operatsii u patsientiv z hryzhmy stravokhidnoho otvora diafrahmy [Redo laparoscopic antireflux surgery in patients with hiatal hernia]. *Kharkiv Surgical School*, (3), 36-39. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2020.07>
- [6] Pasalich, D. S., Witkiewicz, K., McMahon, R. J., Pinderhughes, E. E., & Conduct Problems Prevention Research Group (2016). Indirect Effects of the Fast Track Intervention on Conduct Disorder Symptoms and Callous-Unemotional Traits: Distinct Pathways Involving Discipline and Warmth. *Journal of abnormal child psychology*, 44(3), 587-597. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0059-y>
- [7] Brown, A. M., Nagle, R., Pucci, M. J., Chojnacki, K., Rosato, E. L., & Palazzo, F. (2019). Perioperative Outcomes and Quality of Life after Repair of Recurrent Hiatal Hernia Are Compromised Compared with Primary Repair. *The American surgeon*, 85(5), 556-560.
- [8] Sheiko, V. D., Krishanovsky, O. A., Kaliuzhka, A. S., Dolzhkovyi, S. V., Sytnik, D. A., & Shkurupiy, O. A. (2020). Parakhiatalni hryzhi u strukturi hryzh dliianky stravokhidnoho otvora diafrahmy [Parahiatal hernia in structure of hernias in region of esophageal diaphragmatic hiatus]. *Klinicheskaia Khirurgiia*, 87(3-4), 74-77. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.74>
- [9] Huddy, J. R., Markar, S. R., Ni, M. Z., Morino, M., Targarona, E. M., Zaninotto, G., & Hanna, G. B. (2016). Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study. *Surgical endoscopy*, 30(12), 5209-5221. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4900-3>
- [10] Usenko, A., Tyvonchuk, O., Dmytrenko, O., Tereshkevych, I., & Babi, I. (2021). Suchasni aspekty likuvannia hryzhi stravokhidnoho otvora diafrahmy ta yii osnovnykh uskladnen [Modern aspects of treatment of hiatal hernia and its main complications]. *Zaporozhye medical journal*, 23(2), 207-213. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.209629>
- [11] Prassas, D., Krieg, A., Rolfs, T. M., & Schumacher, F. J. (2017). Long-term outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in a regional hospital setting. *International journal of surgery*, 46, 75-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.08.580>
- [12] Moore, M., Afaneh, C., Benhuri, D., Antonacci, C., Abelson, J., & Zarnegar, R. (2016). Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World journal of gastrointestinal surgery*, 8(1), 77-83. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i1.77>
- [13] Du, X., Hu, Z., Yan, C., Zhang, C., Wang, Z., & Wu, J. (2016). A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC gastroenterology*, 16(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0502-8>
- [14] Rona, K. A., Reynolds, J., Schwameis, K., Zehetner, J., Samakar, K., Oh, P., Vong, D., Sandhu, K., Katkhouda, N., Bildzukewicz, N., & Lipham, J. C. (2017). Efficacy of magnetic sphincter augmentation in patients with large hiatal hernias. *Surgical endoscopy*, 31(5), 2096-2102. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5204-3>
- [15] Asti, E., Lovece, A., Bonavina, L., Milto, P., Sironi, A., Bonitta, G., & Siboni, S. (2016). Laparoscopic management of large hiatus hernia: five-year cohort study and comparison of mesh-augmented versus standard crura repair. *Surgical endoscopy*, 30(12), 5404-5409. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4897-7>

- [16] Fuchs, K. H. (2020). Definition and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. In S. Horgan, K. H. Fuchs (Eds.), *Management of Gastroesophageal Reflux Disease* (pp. 1-17). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-48009-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48009-7_1)
- [17] Chandrasoma, P. (2021). Pathophysiology of Lower Esophageal Sphincter Damage: A New Method of Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. In S. F. Schoppmann, M. Riegler (Eds.), *Multidisciplinary Management of Gastroesophageal Reflux Disease* (pp. 1-32). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7_1)
- [18] Tian, Z. C., Wang, B., Shan, C. X., Zhang, W., Jiang, D. Z., & Qiu, M. (2015). A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Compare Long-Term Outcomes of Nissen and Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. *PLoS one*, 10(6), e0127627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127627>
- [19] Analatos, A., Lindblad, M., Ansoorge, C., Lundell, L., Thorell, A., & Håkanson, B. S. (2022). Total versus partial posterior fundoplication in the surgical repair of para-oesophageal hernias: randomized clinical trial. *BJS open*, 6(3), zrac034. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac034>
- [20] Ireland, A. C., Holloway, R. H., Toouli, J., & Dent, J. (1993). Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication. *Gut*, 34(3), 303-308. <https://doi.org/10.1136/gut.34.3.303>

## Стареча астения як предиктор тяжкості перебігу періопераційного періоду в пацієнтів похилого та старечого віку

М. Б. Данилюк <sup>ID</sup> \*<sup>B,C,D</sup>, С. М. Завгородній <sup>ID</sup> <sup>E,F</sup>, А. І. Рилів <sup>ID</sup> <sup>E</sup>,  
М. А. Кубрак <sup>ID</sup> <sup>D,E</sup>, І. В. Перцов <sup>ID</sup> <sup>B,D</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – оцінити ефективність діагностики старечої астенії за допомогою шкали Edmonton Frail у невідкладній абдомінальній хірургії та визначити її вплив на тяжкість перебігу періопераційного періоду.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 81 пацієнта з гострим холециститом на фоні жовчнокам'яної хвороби. Хворим здійснили оцінювання старечої астенії за допомогою шкали Edmonton Frail. Для одержання вірогідних результатів у дослідження залучали лише пацієнтів, госпіталізованих ургентно в хірургічне відділення з ліжками гінекології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР із клінічними симптомами гострого холециститу. Всі хворі перебували на лікуванні в одному відділенні, їм призначали лікування за стандартами та клінічними протоколами клініки. За результатами оцінювання за шкалою Edmonton Frail пацієнтів поділили на дві групи: у групу порівняння включили 50 (61,7 %) осіб, у яких не виявили старечу астенію, в основну – 31 (38,3 %) пацієнта з діагностовано старечою астенією.

**Результати.** Оперативне лікування хворих обох груп здійснили ургентно, застосувавши тотальну внутрішньовенну анестезію зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ). Щодо різновидів оперативного втручання, то в обох групах перевагу віддавали малоінвазивним методам. Лапароскопічну холецистектомію в групі порівняння виконали 49 (98,0 %) пацієнтам, тільки в одного хворого (2,0 %) оперативне втручання потребувало конверсії та продовження операції з мінідоступу. В основній групі всі оперативні втручання передбачали лапароскопічну холецистектомію ( $U = 759,50, p = 0,8841$ ). Проаналізувавши параметри тривалості та необхідність пролонгованої ШВЛ, з'ясували, що вона прогресивно збільшується в пацієнтів з астеною: в групі порівняння – 61,50 (48,00; 75,00) хвилини, в основній – 93,84 (60,00; 80,00),  $U = 513,50, p = 0,0112$ . Виявили, що в пацієнтів зі старечою астеною збільшується кількість післяопераційних ускладнень: у групі порівняння зафіксували лише 2 (4,0 %) випадки, а в основній – 7 (22,6 %),  $U = 556,00, p = 0,0337$ .

Узагальнивши результати, встановили: внаслідок підвищення частоти післяопераційних ускладнень, збільшення необхідності пролонгованої штучної вентиляції легень зростає тривалість перебування пацієнтів зі старечою астеною в стаціонарі. Так, у групі порівняння цей показник становив  $7,9 \pm 2,2$  доби, в основній –  $9,7 \pm 3,2$  доби ( $U = 530,50, p = 0,0177$ ).

**Висновки.** Шкала Edmonton Frail показала свою ефективність під час встановлення ступеня вираженості старечої астенії в пацієнтів похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії, є простою та швидкою в використанні.

Загальна тяжкість стану, серцева недостатність у пацієнтів зі старечою астеною спричиняють збільшення тривалості оперативного втручання та загальної тривалості ШВЛ: у групі порівняння – 39,52 (30,00; 45,00) хвилини, в основній – 49,19 (35,00; 50,00) хвилини,  $U = 482,50, p = 0,0046$ . Значущо відрізнялась і тривалість ШВЛ: у групі порівняння – 61,50 (48,00; 75,00) хвилини, в основній – 93,84 (60,00; 80,00),  $U = 513,50, p = 0,0112$ .

Ступінь тяжкості старечої астенії негативно впливає на перебіг періопераційного періоду, збільшується частота післяопераційних ускладнень: 2 (4,0 %) випадки у групі порівняння, 7 (22,6 %) – в основній,  $U = 556,00, p = 0,0337$ . Внаслідок цього збільшується тривалість стаціонарного лікування: в групі порівняння –  $7,9 \pm 2,2$  доби, в основній –  $9,7 \pm 3,2$ ,  $U = 530,50, p = 0,0177$ . Модифікація підходів до передопераційної підготовки та післяопераційного ведення пацієнтів похилого та старечого віку, в яких діагностована стареча астения, дасть змогу зменшити частоту післяопераційних ускладнень і скоротити термін перебування в стаціонарі.

### Ключові слова:

Edmonton Frail, стареча астения, гострий холецистит.

### Патологія. 2022.

Т. 19, № 3(56).  
С. 189-194

### \*E-mail:

em\_de@ukr.net

## Senile asthenia as a predictor of the severity of the perioperative period in elderly and senile patients

М. В. Данилюк, С. М. Завгородній, А. І. Рилів, М. А. Кубрак, І. В. Перцов

**The aim.** To evaluate the effectiveness of the diagnosis of senile asthenia using the Edmonton Frail scale in emergency abdominal surgery and to determine its impact on the severity of the perioperative period.

**Materials and methods.** The study included 81 patients with acute cholecystitis on the background of gallstone disease, who were assessed for senile asthenia using the Edmonton Frail scale. For the reliability of the obtained results, only patients who were urgently hospitalized to the surgical department with gynecology beds of the emergency hospital with clinical symptoms of acute cholecystitis were included. All patients received treatment in only one department and according to the standards and clinical protocols of this clinic. Based on the Edmonton Frail score, all patients were divided into two groups. The comparison group included 50 (61.7 %) patients who did not have senile asthenia. The main group included 31 (38.3 %) patients diagnosed with senile asthenia.

### Key words:

Edmonton Frail, senile asthenia, acute cholecystitis.

### Pathologia

2022; 19 (3), 189-194

**Results.** Surgical treatment in both groups was carried out on an urgent basis using total intravenous anesthesia with artificial lung ventilation. According to the type of surgical intervention in both groups, preference was given to minimally invasive methods. Laparoscopic cholecystectomy in the comparison group was performed in 49 (98.0 %) patients, and only one patient (2.0 %) was converted and operation continued from the mini-access. In the main group, all surgical interventions were performed by the laparoscopic method,  $U = 759.50$ ,  $P = 0.8841$ . Analyzing the results of the duration parameters and the need for prolonged mechanical ventilation, it can be seen that it progressively increases in patients with asthenia: in the comparison group 61.50 (48.00; 75.00) minutes, and in the main 93.84 (60.00; 80.00),  $U = 513.50$ ,  $P = 0.0112$ . Also, we noted that in patients with senile asthenia, the number of postoperative complications increases: in the comparison group, there were only 2 (4.0 %) postoperative complications, while in the main group – 7 (22.6 %),  $U = 556.00$ ,  $P = 0.0337$ .

Summarizing the results, it can be seen that due to increase of the frequency of postoperative complications and increase of the need for prolonged artificial ventilation of the lungs, the length of hospital stay of patients with senile asthenia increased: in the comparison group it was  $7.9 \pm 2.2$  days, and in the main group  $9.7 \pm 3.2$  days,  $U = 530.50$ ,  $P = 0.0177$ .

**Conclusions.** In our opinion, the Edmonton Frail scale is effective in diagnosing the severity of senile asthenia in elderly and senile patients in emergency abdominal surgery due to its simplicity and speed of use. The overall severity of the condition, heart failure in patients with senile asthenia lead to increase in the duration of surgery and the total duration of artificial lung ventilation: in the comparison group 39.52 (30.00; 45.00) minutes, while in the main group 49.19 (35.00; 50.00) minutes,  $U = 482.50$ ,  $P = 0.0046$ . The duration of mechanical ventilation also differed significantly, in the comparison group 61.50 (48.00; 75.00) minutes, and in the main – 93.84 (60.00; 80.00),  $U = 513.50$ ,  $P = 0.0112$ . The severity of senile asthenia negatively affects the course of the perioperative period, the frequency of postoperative complications increases: 2 (4.0 %) patients in the comparison group, while in the main group of 7 (22.6 %) patients,  $U = 556.00$ ,  $P = 0.0337$  and, as a consequence, the duration of inpatient treatment increases: in the comparison group it was  $7.9 \pm 2.2$  days, in the main –  $9.7 \pm 3.2$ ,  $U = 530.50$ ,  $P = 0.0177$ . Modification of the approaches to preoperative preparation and postoperative management of elderly and senile patients diagnosed with senile asthenia will reduce the frequency of postoperative complications and reduce the length of hospital stay.

За даними світової медичної літератури, все частіше обговорюють різні аспекти лікування осіб похилого та старечого віку. Порівняно з минулим століттям середня тривалість життя людини збільшилась удвічі, що зумовлено соціальним та економічним розвитком суспільства, поліпшенням якості життя. За прогностичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2040 року кількість осіб віком 65–74 роки збільшиться на 60,0 %, а старших за 75 років осіб – на 100,0 %. У 2018 році вперше в історії людства кількість осіб віком 65 років і більше перевищила кількість дітей віком до 5 років [1,2].

В Україні також спостерігають поступове старіння населення. За медико-демографічними даними, у 2015 році кількість осіб похилого віку становила 24,0 %, і прогнозують, що до 2050 року цей показник підвищиться до 38,0 %. Такі зміни в популяції неодмінно впливатимуть на спосіб надання медичної допомоги [3,4].

Незважаючи на постійні спроби мотивації населення до планового оперативного лікування, відсоток ургентних операцій залишається дуже високим. Невідкладні оперативні втручання спричиняють збільшення кількості післяопераційних ускладнень і післяопераційну летальність. За даними Національного конфіденційного комітету розрахунку лікування та смертності (NCEPOD) 2016 року, післяопераційна летальність у разі планового оперативного лікування становить 4,0 %, а при невідкладних оперативних втручаннях – 19,7–23,0 %. Летальність у невідкладній абдомінальній хірургії сягає 15,0–20,0 %, і ці показники постійно підвищуються, особливо в осіб віком понад 75 років [2].

У групі пацієнтів похилого та старечого віку важливу роль відіграють супутні патології та синдром старечої астенії (Frailty). Цей синдром вивчають протягом багатьох років, оскільки він є предиктором і незалежним фактором ризику щодо несприятливих наслідків оперативного втручання. Незважаючи на

наявність різних шкал, повне геріатричне оцінювання пацієнтів в ургентній хірургії є проблематичним, а гостра хірургічна патологія в пацієнтів може вплинути на його результати [5–7].

## Мета роботи

Оцінити ефективність діагностики старечої астенії за допомогою шкали Edmonton Frail у невідкладній абдомінальній хірургії та визначити її вплив на тяжкість перебігу періопераційного періоду.

## Матеріали і методи дослідження

Для вивчення ефективності оцінювання старечої астенії за допомогою шкали Edmonton Frail у невідкладній абдомінальній хірургії, а також її впливу на перебіг періопераційного періоду проаналізували результати лікування 81 пацієнта похилого та старечого віку з гострим холециститом на фоні жовчнокам'яної хвороби. Для одержання вірогідних результатів у дослідження залучали лише пацієнтів, госпіталізованих ургентно в хірургічне відділення з ліжками гінекології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМП із клінічними симптомами гострого холецистити. Клінічний діагноз підтверджено шляхом ультразвукового дослідження (УЗД) апаратами GE 50 «Siemens» (Німеччина) та ECUBE 9 «Alpinion medical system» (Південна Корея) – конвексним мультисекторним датчиком 2,0–5,0 МГц. Загальний аналіз крові виконали за допомогою гематологічного аналізатора Mythic 18 «Orphee S. A.» (Швейцарія). Всі хворі перебували на лікуванні в одному відділенні, їм призначали лікування за стандартами та клінічними протоколами клініки.

У дослідження залучили пацієнтів віком від 60 до 89 років, які госпіталізовані ургентно з діагнозом гострий калькульозний холецистит. Критерії виключен-



Показник Frailty	Пункт	0	1	2
Розпізнавальні здібності	Нейрофізіологічні проблеми Mini-mental state examination	Немає нейрофізіологічних проблем	Помірна деменція або депресія	Тяжка деменція або депресія
Загальний стан здоров'я	Скільки разів за останній рік Ви були госпіталізовані в стаціонар?	0	1–2	Понад 2
	Як Ви описали б стан свого здоров'я загалом?	«Добре» «Дуже добре» «Чудово»	«Задовільно»	«Погано»
Функціональна незалежність	З якими із завдань Вам необхідна допомога: із приготуванням їжі, покупками, пересуванням, користуванням телефоном, домашнім господарством, пранням, розподіленням грошей, прийманням ліків?	0–1	2–4	5–8
Соціальна допомога	Чи можете Ви розраховувати на кого-небудь, хто хоче і може Вам допомогти, коли Ви цього потребуєте?	Завжди	Інколи	Ніколи
Приймання ліків	Чи приймаєте Ви постійно 3 та більше лікарських препарати, що призначені лікарем?	Ні	Так	
	Чи забуваєте Ви інколи приймати ліки?	Ні	Так	
Харчування	Чи втратили Ви останнім часом масу тіла (Ваш одяг став вільнішим)?	Ні	Так	
Нетримання	Чи є у Вас проблеми з контролем сечовипускання?	Ні	Так	
Функціональна ефективність	Пацієнта просять сісти на стілець, розслабити спину і руки. Коли дослідник попросить іти, пацієнт має встати й пройти у безпечному та комфортному темпі до позначки на підлозі (приблизно 3 м) і повернутися на стілець.	0–10 с	11–20 с	Пацієнту потрібна допомога
Підсумок	Загальна сума балів			

0–5 = немає астенії; 6–7 = схильність до астенії; 8–9 = легка астенія; 10–11 = середньої тяжкості астенія; 12–17 = тяжка астенія

Рис. 1. Шкала оцінювання старечої астенії Edmonton Frail.

ня – вік менше ніж 60 і понад 90 років, діагностовані холедохолітіаз і механічна жовтяниця, відмова від оперативного лікування або участі в дослідженні.

Діагностику старечої астенії здійснили, використавши шкалу Edmonton Frail (рис. 1) [8].

Враховуючи оцінку за шкалою Edmonton Frail, пацієнтів поділили на дві групи: у групу порівняння включили 50 (61,7 %) осіб, у яких не виявили старечу астенію, в основну – 31 (38,3 %) пацієнта з діагностовано старечою астенією. Середній вік у групі порівняння становив  $69,7 \pm 7,3$  року, в основній –  $72,3 \pm 8,3$  року ( $U = 2324,00$ ,  $p = 0,0528$ ). В обох групах переважали жінки: група порівняння складалася з 33 (66,0 %) жінок і 17 (34,0 %) чоловіків, основна включала 25 (80,5 %) жінок і 6 (19,5 %) чоловіків.

Супутні патології у групі порівняння виявили в 92,0 % випадків, в основній – 100,0 %,  $p = 0,5501$ . Найчастіше діагностували патології серцево-судинної системи: гіпертонічну хворобу (група порівняння – у 80,0 % пацієнтів, основна – 100,0 %,  $p = 0,0084$ ), ішемічну хворобу серця (46,0 % і 67,8 % випадків за групами дослідження відповідно,  $p = 0,0075$ ).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакетів прикладних програм Statistica 13.0, TIBCO Softwareinc. (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404), використавши параметричні та непараметричні критерії. Для оцінювання вірогідності різниці показників у групах застосували непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Вітні ( $U$ ) для непов'язаних груп. Дані в тексті та таблицях наведено як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення), якщо розподіл даних відповідав нормальному зако-

ну; як  $Me (Q1; Q3)$  (медіана вибірки, верхній (75 %) і нижній (25 %) квартилі), коли розподіл відрізнявся від нормального. Результати вважали статистично значущими, якщо  $p < 0,05$ .

## Результати

У результаті УЗД запалення стінки жовчного міхура без ознак деструкції виявили в 40 (80,0 %) пацієнтів групи порівняння та 19 (61,3 %) хворих основної групи; деструктивні зміни встановили в 10 (20,0 %) та 12 (38,7 %) випадках відповідно за групами, без вірогідної різниці,  $U = 630,00$ ,  $p = 0,1603$ .

Передопераційна підготовка однакова для пацієнтів обох груп, передбачала призначення знеболювальних засобів, антибіотикотерапії та протизапальних препаратів. Тривалість передопераційної підготовки у групі порівняння становила 27,52 (22,00; 28,00) години, в основній – 37,87 (16,00; 48,00) години,  $U = 702,50$ ,  $p = 0,0720$ .

Усіх пацієнтів прооперували ургентно, використали тотальну внутрішньовенну анестезію зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ). Щодо різновидів оперативного втручання, то в обох групах перевагу віддавали малоінвазивним методам. Лапароскопічну холецистектомію в групі порівняння виконали 49 (98,0 %) пацієнтам, тільки в одного хворого (2,0 %) оперативне втручання потребувало конверсії та продовження операції з мінідоступу. В основній групі всі оперативні втручання передбачали лапароскопічну холецистектомію ( $U = 759,50$ ,  $p = 0,8841$ ). За тривалістю оперативного втручання групи відрізнялися: в групі порівняння вона становила 39,52 (30,00; 45,00) хвилини, а в основній – 49,19 (35,00; 50,00) хвилини

Таблиця 1. Структура післяопераційних ускладнень

Ускладнення	Група порівняння, n = 50 (61,7 %)		Основна група, n = 31 (38,3 %)	
	кількість	%	кількість	%
<b>Місцеві</b>				
Нагноєння післяопераційної рани	0	–	–	–
Серома ложа жовчного міхура	1	2,0	2	6,5
Білома	1	2,0	2	6,5
<b>Загальні</b>				
Пневмонія	0	–	2	6,5
Гідроторакс	0	–	1	3,2

Таблиця 2. Оцінювання показників періопераційного лікування згідно зі ступенем тяжкості старечої астенії

Основна група пацієнтів з астеною, n = 31							
Ступінь	Кількість		Тривалість операції, хв	Тривалість ШВЛ, хв	Ускладнення		Ліжко-дні
Легкий (8–9 балів)	10	32,3 %	52,00 (35,00; 55,00)	70,23 (50,00; 75,00)	0	0	8,9 (7,0; 10,0)
Середній (10–11 балів)	8	25,8 %	51,25 (37,50; 55,00)	79,00 (65,00; 80,00)	1	12,5 %	9,1 (7,5; 11,0)
Тяжкий (12–17 балів)	13	41,9 %	45,77 (40,00; 50,00)	150,75 (62,00; 125,00)	6	46,2 %	10,6 (8,0; 12,0)

( $U = 482,50$ ,  $p = 0,0046$ ). Значущо відрізнялась також тривалість ШВЛ: у групі порівняння – 61,50 (48,00; 75,00) хвилини, в основній – 93,84 (60,00; 80,00) хвилини ( $U = 513,50$ ,  $p = 0,0112$ ). В основній групі 2 (6,5 %) пацієнтів потребували пролонгації ШВЛ, тому в ранньому післяопераційному періоді хворі перебували в відділенні інтенсивної терапії; у групі порівняння таких випадків не було ( $U = 725,00$ ,  $p = 0,6305$ ).

Проаналізувавши післяопераційний період, виявили: у групі порівняння діагностували лише 2 (4,0 %) післяопераційних ускладнень, а в основній – 7 (22,6 %),  $U = 556,00$ ,  $p = 0,0337$  (табл. 1).

Загальна тривалість лікування в групі порівняння становила  $7,9 \pm 2,2$  доби, а в основній –  $9,7 \pm 3,2$  доби ( $U = 530,50$ ,  $p = 0,0177$ ). Летальних випадків в обох групах не було.

Для оцінювання впливу тяжкості старечої астенії на перебіг періопераційного періоду основну групу поділили згідно з критеріями тяжкості Edmonton Frail (табл. 2).

## Обговорення

Проаналізувавши результати обстеження пацієнтів під час госпіталізації, не виявили відмінності за ступенем запального процесу стінки жовчного міхура. Так, запалення стінки жовчного міхура без ознак деструкції діагностували у 40 (80,0 %) пацієнтів групи порівняння та у 19 (61,3 %) хворих з основної групи; деструктивні зміни встановили у 10 (20,0 %) та 12 (38,7 %) випадках відповідно за групами ( $U = 630,00$ ,  $p = 0,1603$ ).

Хоча групи дослідження зіставні за загальною частотою супутніх патологій (в групі порівняння – 92,0 % випадків, в основній – 100,0 %,  $p = 0,5501$ ), визначили переважання захворювань серцево-судинної системи у групі пацієнтів зі старечою астеною (основна).

Зокрема, гіпертонічну хворобу в групі порівняння діагностували у 80,0 % пацієнтів, в основній – у 100,0 % випадків,  $p = 0,0084$ , ішемічну хворобу серця в групі порівняння виявили у 46,0 % хворих, в основній – у 67,8 % ( $p = 0,0075$ ). Такі результати збігаються з відомостями фахової літератури [9].

Тривалість передопераційної підготовки у обох групах заставна: у групі порівняння – 27,52 (22,00; 28,00) години, в основній – 37,87 (16,00; 48,00) години ( $U = 702,50$ ,  $p = 0,0720$ ). Вірогідно не відрізнялась і структура оперативних втручань: в обох групах переважали малоінвазивні методи, а саме лапароскопічна холецистектомія. Втім, незважаючи на однакову методу, в основній групі тривалість оперативного втручання значущо більша: в групі порівняння – 39,52 (30,00; 45,00) хвилини, а в основній – 49,19 (35,00; 50,00) хвилини ( $U = 482,50$ ,  $p = 0,0046$ ). Це зумовлено тим, що в пацієнтів основної групи переважали серцево-судинні захворювання, а серцева недостатність і тяжкість загального стану спричинені старечою астеною. Тому необхідно було знизити внутрішньочеревний тиск вуглекислого газу до 6–8 мм рт. ст., і це спричинило труднощі під час виконання оперативного втручання. Враховуючи тяжкість стану пацієнтів із групи з астеною, в них зафіксували більш пролонговану ШВЛ: у групі порівняння – 61,50 (48,00; 75,00) хвилини, в основній – 93,84 (60,00; 80,00) хвилини ( $U = 513,50$ ,  $p = 0,0112$ ). Це зумовлено корекцією гемодинамічних показників перед початком оперативного втручання та особливостями післяопераційного виведення пацієнтів із анестезії.

Тяжкість загального стану, труднощі під час оперативного втручання, малорухливість і пізня активація пацієнтів основної групи призвели до збільшення відсотка післяопераційних ускладнень порівняно з групою порівняння. Зокрема, в групі порівняння виявили тільки 2 (4,0 %) випадки, а в основній – 7 (22,6 %),  $U = 556,00$ ,  $p = 0,0337$ . Проаналізувавши структуру післяопераційних ускладнень, зазначимо: в основній групі зафіксували не лише хірургічні післяопераційні ускладнення, але й загальні. Це зумовлено пізньою активацією хворих і застійними явищами в легенях: у 2 (6,5 %) пацієнтів діагностували післяопераційну пневмонію, в 1 (3,2 %) хворого – гідроторакс; у групі порівняння таких ускладнень не було.

Підсумовуючи всі особливості перебігу періопераційного періоду, і здебільшого саме післяопераційне лікування, визначили суттєвий вплив старечої астенії

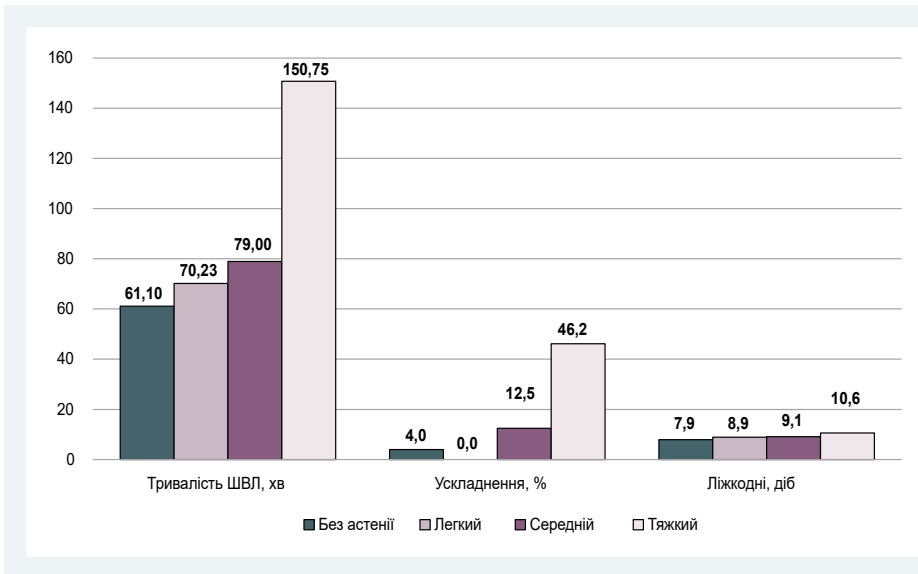


Рис. 2. Показники пацієнтів залежно від ступеня тяжкості старечої астенії.

на тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та пролонгацію ШВЛ. Встановили також, що такі хворі значущо довше перебували у стаціонарі, незважаючи на застосування малоінвазивних методів лікування та однакових підходів в обох групах.

Додаткового аналізу потребують показники залежно від ступеня тяжкості старечої астенії (рис. 2). Встановили, що параметри тривалості та необхідності пролонгованої ШВЛ прогресивно збільшуються в пацієнтів з астенею: в групі порівняння – 61,50 (48,00; 75,00) хвилини, в основній – 93,84 (60,00; 80,00) хвилини ( $U = 513,50$ ,  $p = 0,0112$ ). Проаналізували цей показник за підгрупами та з'ясували, що він вірогідно підвищується щодо групи порівняння: у підгрупі з астенею легкого ступеня – 70,23 (50,00; 75,00) хвилини,  $p = 0,0435$ , середнього – 79,00 (65,00; 80,00) хвилини,  $p = 0,0135$ , важкого – 150,75 (62,00; 125,00) хвилини,  $p < 0,0001$ . У результаті аналізу частоти післяопераційних ускладнень, враховуючи тяжкість старечої астенії, встановили: цей показник не відрізнявся в пацієнтів без астенії та з астенею легкого ступеня, становить 4,0 % у групі порівняння, 0,0 % у підгрупі з легкою астенею ( $p = 0,8505$ ). Проте зі зростанням тяжкості астенії цей показник підвищується: при астенії середнього ступеня – 12,5 % ( $p = 0,0484$ ), важкого – 46,2 % ( $p = 0,0204$ ). Це підтверджує безпосередній вплив тяжкості старечої астенії на частоту післяопераційних ускладнень.

Підсумувавши особливості перебігу періопераційного періоду та вплив старечої астенії (рис. 2), зробили висновок, що ці фактори також впливають на тривалість перебування пацієнта в стаціонарі, тривалість лікування. Зокрема, в групі порівняння –  $7,9 \pm 2,2$  доби, в основній –  $9,7 \pm 3,2$  доби ( $U = 530,50$ ,  $p = 0,0177$ ).

Отже, для пацієнтів похилого та старечого віку з астенею, особливо середнього та важкого ступенів, необхідне розроблення індивідуальних протоколів періопераційного лікування для підвищення якості та зменшення терміну перебування в стаціонарі.

## Висновки

1. Шкала Edmonton Frail показала свою ефективність під час встановлення ступеня вираженості старечої астенії в пацієнтів похилого та старечого віку в невідкладній абдомінальній хірургії, є простою та швидкою в використанні.

2. Загальна тяжкість стану, серцева недостатність у пацієнтів зі старечою астенею спричиняють збільшення тривалості оперативного втручання та загальної тривалості ШВЛ: у групі порівняння – 39,52 (30,00; 45,00) хвилини, в основній – 49,19 (35,00; 50,00) хвилини,  $U = 482,50$ ,  $p = 0,0046$ . Значущо відрізнялась і тривалість ШВЛ: у групі порівняння – 61,50 (48,00; 75,00) хвилини, в основній – 93,84 (60,00; 80,00),  $U = 513,50$ ,  $p = 0,0112$ .

3. Ступінь тяжкості старечої астенії негативно впливає на перебіг періопераційного періоду, збільшується частота післяопераційних ускладнень: 2 (4,0 %) випадки у групі порівняння, 7 (22,6 %) – в основній,  $U = 556,00$ ,  $p = 0,0337$ . Внаслідок цього збільшується тривалість стаціонарного лікування: в групі порівняння –  $7,9 \pm 2,2$  доби, в основній –  $9,7 \pm 3,2$ ,  $U = 530,50$ ,  $p = 0,0177$ .

4. Модифікація підходів до передопераційної підготовки та післяопераційного ведення пацієнтів похилого та старечого віку, в яких діагностована стареча астенія, дасть змогу зменшити частоту післяопераційних ускладнень і скоротити термін перебування в стаціонарі.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні достовірності діагностики старечої астенії в пацієнтів похилого та старечого віку за допомогою інших шкал діагностики Frailty. Актуальним є розроблення індивідуальних протоколів періопераційного ведення для пацієнтів похилого та старечого віку зі старечою астенею в невідкладній абдомінальній хірургії. Заплановано пошук вірогідних маркерів старечої астенії, що дадуть змогу точніше діагностувати цю патологію, а також перевірка інших можливих функціональних шкал старечої астенії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 23.11.2022

### Відомості про авторів:

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4515-7522](https://orcid.org/0000-0003-4515-7522)

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

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

Рилов А. І., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0515-2495](https://orcid.org/0000-0003-0515-2495)

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

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

Перцов І. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7899-543X](https://orcid.org/0000-0001-7899-543X)

### Information about authors:

Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Rylov A. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kubrak M. A., PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pertsov I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Список літератури

- [1] Gale C. R., Cooper C., Sayer A. A. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age and ageing*. 2015. Vol. 44, Iss. 1. P. 162-165. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu148>
- [2] The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study / B. Guidet, D. W. de Lange, A. Boumendil et al. *Intensive care medicine*. 2020. Vol. 46, Iss. 1. P. 57-69. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05853-1>
- [3] Стан здоров'я населення працездатного віку та ефективність функціонування системи охорони здоров'я України / А. М. Нагорна, А. В. Басанець, І. Г. Кононова та ін. *Україна. Здоров'я нації*. 2021. № 1. С. 5-22. <https://doi.org/10.24144/2077-6594.1.1.2021.227145>
- [4] Чепелевська Л. А. Тенденції медико-демографічних показників України у XXI столітті. *Україна. Здоров'я нації*. 2018. № 1. С. 48-52.
- [5] Association between in-hospital frailty and health-related quality of life after stroke: the Nor-COAST study / I. S. Wæhler, I. Saltvedt, S. Lydersen et al. *BMC neurology*. 2021. Vol. 21, Iss. 1. P. 100. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02128-5>
- [6] Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases / A. L. Cardoso, A. Fernandes, J. A. Aguilar-Pimentel et al. *Ageing research reviews*. 2018. Vol. 47. P. 214-277. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
- [7] Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: a systematic review / J. W. Faller, D. D. N. Pereira, S. de Souza et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, Iss. 4. P. e0216166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216166>

- [8] Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale / D. B. Rolfson, S. R. Majumdar, R. T. Tsuyuki et al. *Age and ageing*. 2006. Vol. 35, Iss. 5. P. 526-529. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu041>
- [9] Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review / N. Ijaz, B. Buta, Q. L. Xue et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. Vol. 79, Iss. 5. P. 482-503. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.029>

### References

- [1] Gale, C. R., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2015). Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age and ageing*, 44(1), 162-165. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu148>
- [2] Guidet, B., de Lange, D. W., Boumendil, A., Leaver, S., Watson, X., Boulanger, C., Szczeklik, W., Artigas, A., Morandi, A., Andersen, F., Zaf-eiridis, T., Jung, C., Moreno, R., Walther, S., Oeyen, S., Schefold, J. C., Cecconi, M., Marsh, B., Joannidis, M., Nalapko, Y., ... VIP2 study group (2020). The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive care medicine*, 46(1), 57-69. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05853-1>
- [3] Nahorna, A. M., Basanets, A. V., Kononova, I. G., Medvedovska, N. V., & Gvozdetkiy, V. A. (2021). Stan zdorovia naselennia pratsездatnoho viku ta efektyvnist funkcionuvannia systemy okhorony zdorovia Ukrainy [The state of health of the working age population and the effectiveness of the health care system in Ukraine]. *Україна. Здоров'я нації*, (1), 5-22. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24144/2077-6594.1.1.2021.227145>
- [4] Chepelevska, L. A. (2018). Tendentsii medyko-demografichnykh pokaznykiv Ukrainy u XXI stolitti [Trends in medical and demographic indicators of Ukraine in the XXI century]. *Україна. Здоров'я нації*, (1), 48-52. [in Ukrainian].
- [5] Wæhler, I. S., Saltvedt, I., Lydersen, S., Fure, B., Askim, T., Einstad, M. S., & Thingstad, P. (2021). Association between in-hospital frailty and health-related quality of life after stroke: the Nor-COAST study. *BMC neurology*, 21(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02128-5>
- [6] Cardoso, A. L., Fernandes, A., Aguilar-Pimentel, J. A., de Angelis, M. H., Guedes, J. R., Brito, M. A., Ortolano, S., Pani, G., Athanasopoulou, S., Gonos, E. S., Schosserer, M., Grillari, J., Peterson, P., Tuna, B. G., Dogan, S., Meyer, A., van Os, R., & Trendelenburg, A. U. (2018). Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing research reviews*, 47, 214-277. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
- [7] Faller, J. W., Pereira, D. D. N., de Souza, S., Nampo, F. K., Orlandi, F. S., & Matumoto, S. (2019). Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS one*, 14(4), e0216166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216166>
- [8] Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., & Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing*, 35(5), 526-529. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu041>
- [9] Ijaz, N., Buta, B., Xue, Q. L., Mohess, D. T., Bushan, A., Tran, H., Batchelor, W., deFilippi, C. R., Walston, J. D., Bandeen-Roche, K., Forman, D. E., Resar, J. R., O'Connor, C. M., Gerstenblith, G., & Damilji, A. A. (2022). Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(5), 482-503. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.029>

# Динаміка лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від фракції викиду лівого шлуночка

В. К. Ташчук<sup>ID</sup>\*<sup>A,F</sup>, Р. А. Бота<sup>ID</sup><sup>B,C,D</sup>, М. В. О. Аль Салама<sup>ID</sup><sup>B</sup>

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

**Мета роботи** – оцінити динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI) після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) залежно від фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ).

**Матеріали та методи.** Група дослідження складалася з 23 послідовних пацієнтів зі STEMI, котрі надійшли до ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр». Хворим здійснили успішне реперфузійне лікування шляхом ЧКВ. Для оцінювання маркерів запалення вивчили загальноклінічний аналіз крові (ЗАК) на час надходження у стаціонар і на 10 день лікування на тлі оптимальної медикаментозної терапії.

**Результати.** У пацієнтів зі STEMI та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (група 2) на час надходження визначили достовірно більшу кількість лейкоцитів ( $p < 0,05$ ) та зростання абсолютного вмісту нейтрофілів ( $p < 0,01$ ), істотно вищі рівні маркерів запалення: співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR) ( $p < 0,01$ ), моноцити/лімфоцити (MLR), індексу системного імунного запалення (SII) ( $p < 0,01$ ), системної реакції запалення (SIRI) ( $p < 0,01$ ), сукупного індексу системного запалення (AISI) ( $p < 0,05$ ) й інтегрованого індексу запалення (III) ( $p < 0,05$ ). На 10 день лікування аналіз маркерів запалення показав, що у хворих групи 2 вірогідно вищим залишається NLR ( $p < 0,01$ ) та SII ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на STEMI зі збереженою ФВ ЛШ (група 1). Під час дослідження динаміки лейкоцитарних маркерів запалення в пацієнтів зі STEMI під впливом оптимальної медикаментозної терапії після ЧКВ спостерігали зменшення ( $p < 0,05$ ) таких показників, як NLR, MLR, SII, SIRI, III, а також зростання LMR ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Визначення маркерів запалення за ЗАК на час надходження в стаціонар ідентифікує ризик несприятливих серцево-судинних подій і визначає заходи з регуляції активності запального процесу при STEMI.

**Ключові слова:** лейкоцити, маркери запалення, інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Патологія. 2022. Т. 19, № 3(56). С. 195-200

\*E-mail: vtashchuk@ukr.net

## Dynamics of leukocyte inflammatory markers in patients with ST-elevation myocardial infarction depending on left ventricle ejection fraction

V. K. Tashchuk, R. A. Bota, M. V. O. Al Salama

**Aim:** to evaluate the dynamics of leukocyte inflammatory markers in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) depending on ejection fraction of left ventricular (LV).

**Material and methods.** The study group consisted of 23 consecutive patients with STEMI admitted to the Regional Clinical Cardiology Center in Chernivtsi, who underwent successful reperfusion treatment by PCI. To evaluate inflammatory markers, a complete blood count (CBC) was assessed at admission, and on day 10 of hospital stay on the background of optimal drug therapy.

**Results.** It was found that patients with STEMI and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) (group 2) at admission had a significantly higher leukocyte count ( $P < 0.05$ ) and an increase in the absolute neutrophils ( $P < 0.01$ ) with significantly higher inflammatory markers: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ( $P < 0.01$ ), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), systemic immune inflammation index (SII) ( $P < 0.01$ ), systemic inflammation response index (SIRI) ( $P < 0.01$ ), aggregate index of systemic inflammation (AISI) ( $P < 0.05$ ), and integrated index of inflammation (III) ( $P < 0.05$ ). On day 10 of treatment, the analysis of inflammatory markers showed that in patients of group 2, NLR ( $P < 0.01$ ) and SII ( $P < 0.05$ ) remained significantly higher than in STEMI patients with preserved LVEF (group 1). At the study of the changes in leukocyte-based inflammatory markers in STEMI patients under the influence of optimal drug therapy after PCI, a decrease ( $P < 0.05$ ) in NLR, MLR, SII, SIRI, III, and an increase in ( $P < 0.05$ ) LMR were observed.

**Conclusions.** CBC of inflammatory markers at admission identifies the risk of adverse cardiovascular events and determines measures to regulate the activity of the inflammatory process in STEMI.

**Key words:** leukocytes, markers of inflammation, ST segment elevation myocardial infarction.

Pathologia 2022; 19 (3), 195-200

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі, незважаючи на значні зусилля, спрямовані на покращення профілактики, діагностики та лікування [1]. Виявлено, що атеросклероз, який відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні ІХС та її ускладнень, має

значний запальний компонент. Початкове пошкодження ендотелію активує атерогенний процес не тільки шляхом активації макрофагів та утворення пінистих клітин, але й шляхом вивільнення каскаду запальних механізмів, включаючи активацію запальних клітин, що спричиняють надмірну експресію прозапальних

цитокинів і надлишкову продукцію металопротеїназ, дестабілізуючи атеросклеротичну бляшку [2].

Хронічне запалення, включаючи клітинну імунну відповідь, відіграє ключову роль в ініціації та прогресуванні атеросклерозу [3]. Підвищені рівні лейкоцитів, неспецифічних маркерів запалення пов'язані з несприятливими клінічними наслідками та були важливими прогностичними маркерами у пацієнтів з різними проявами ІХС, включаючи хворих з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI). Запалення низького ступеня виявляють на всіх фазах серцево-судинного континууму, починаючи зі встановлення серцево-судинних факторів ризику та ІХС, до серцево-судинних подій (ССП): ІМ, серцевої недостатності (СН) і смерті [4]. Різні підтипи лейкоцитів, зокрема нейтрофіли, пов'язані з великими інфарктними зонами, гіршими результатами ангіографії та короткостроковим несприятливим прогнозом при STEMI, а лімфопенія пов'язана з високим ризиком несприятливих подій і механічних ускладнень після STEMI [5].

Незважаючи на сучасні інтервенційні та фармакологічні підходи, що сприяли істотному зниженню смертності та захворюваності після STEMI, пацієнти надалі залишаються у групі високого ризику повторних подій і в найближчій, і в віддаленій перспективі. Ба більше, тягар СН, що виникає після STEMI, все ще є провідною проблемою в клінічній практиці, погіршує якість життя пацієнтів і виснажує ресурси охорони здоров'я [6].

Отже, оцінювання маркерів запалення вважають доволі важливим для прогнозу пацієнтів із ІХС, оскільки встановили [2], що підвищений рівень різних маркерів запалення асоціюється з нестабільністю бляшок, серцево-судинним ризиком (ССР), смертністю, а також ступенем тяжкості ІХС і перфузією міокарда.

## Мета роботи

Оцінити динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання залежно від фракції викиду лівого шлуночка.

## Матеріали і методи дослідження

Група дослідження складалася з 23 послідовних пацієнтів зі STEMI (5 (22 %) жінок і 18 (78 %) чоловіків), середній вік –  $63 \pm 9$  років. Хворі надійшли до ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», їм здійснили успішне реперфузійне лікування шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Діагноз STEMI встановили, ґрунтуючись на клінічних, інструментальних і лабораторних даних, згідно з рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (наказ МОЗ України № 1936 від 14 вересня 2021 року), Європейського товариства кардіологів, Асоціації кардіологів України.

Усі хворі на STEMI отримували комплексне лікування згідно з чинними протоколами і рекоменда-

ціями. Схема лікування передбачала використання бета-адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статинів, антитромбоцитарних препаратів; якщо виявляли симптоми затримки рідини та декомпенсації СН, призначали діуретики.

Критерії залучення в дослідження – пекучий за грудний біль тривалістю понад 30 хвилин; електрокардіограма, що виявила STEMI (підйом сегмента ST  $\geq 1$  мм у 2 суміжних електрокардіографічних відведеннях або нова блокада лівої ніжки пучка Гіса); рівень тропоніну, вдвічі вищий від верхньої межі норми протягом 12 годин після появи симптомів або до 18 годин, коли є ознаки ішемії, що триває, або гемодинамічної нестабільності.

Основні критерії виключення – вік менше ніж 18 років, діагностовані аутоімунні й інфекційні захворювання, онкологічні та гематологічні проліферативні захворювання, терапія глюкокортикостероїдами протягом 2 місяців, виявлена тяжка печінкова недостатність, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $< 30$  %, ниркова дисфункція з кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв, алкогольна чи наркотична залежність.

Усі учасники підписали інформовану згоду. Дослідження здійснили, дотримуючись принципів належної клінічної практики та Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено комісією з питань біоетики Буквинського державного медичного університету. Протокол ЧКВ схвалений етичним комітетом лікарні.

Демографічну інформацію про пацієнтів, сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ) і фактори ризику (куріння, гіперхолестеринемія, гіпертонія та цукровий діабет (ЦД)) отримали з медичних карток стаціонарних хворих.

Після ехокардіографії (ЕхоКГ) на апараті Philips HD 7 (Корея) за стандартною методикою [7] хворих поділили на дві групи згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). У першу групу ввійшли 12 хворих на STEMI зі збереженою ФВ ЛШ (50 % або більше); у другу – 11 хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ (менше ніж 40 %). У всіх пацієнтів для оцінювання маркерів запалення вивчили загальноклінічний аналіз крові на час надходження в стаціонар і на 10 день лікування на тлі оптимальної медикаментозної терапії. Гематологічне дослідження здійснили в умовах стаціонара за стандартною методикою шляхом обрахунку клітин за допомогою світлового мікроскопа у камері Горяєва або за допомогою автоматизованого аналізатора Diagon D-Cell-60 (Угорщина). ґрунтуючись на даних, що одержали, обрахували значення гематологічних маркерів:

1) співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio – NLR), що відбиває гомеостаз імунної системи та дає інформацію про запальний стан при  $NLR > 2,83$  як незалежний предиктор несприятливих ССП [8];

2) співвідношення моноцитів/лімфоцитів (Monocyte-to-Lymphocyte ratio – MLR) – комбінований показник двох факторів запалення, нормальним вважають значення  $0,24$  ( $MLR < 0,24$  – підвищений ризик оклюзійного захворювання периферичних артерій,  $\geq 0,24$  – незалежний предиктор підвищеного ризику

смерті від усіх причин та раптової серцевої смерті (PCC)) [8,9];

3) співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio – PLR), що відбиває коагуляційні й запальні шляхи, може перевершувати окремі показники тромбоцитів або лімфоцитів ( $PLR \geq 139,89$  – імовірне збільшення ризику тромботичних подій [8];

4) індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index – SII;  $neutrophil \times platelet / lymphocyte$ ) об'єднує 3 типи клітин, що беруть участь в імунній відповіді (нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити), показує баланс між запальним та імунним статусом;  $SII > 580,86 \times 10^9/L$  – прогностичний показник великих ССП після ЧКВ при ІХС [8,10];

5) індекс системної реакції запалення (System Inflammation Response Index – SIRI;  $neutrophil \times monocyte / lymphocyte$ ) – зведений індекс, що ґрунтується на абсолютній кількості трьох різних запальних клітин (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити); це доволі надійний і незалежний прогностичний фактор для пацієнтів зі STEMI, яким виконують ЧКВ;  $SIRI > 1,02$  корелює з прогресуванням захворювання;

6) сукупний індекс системного запалення (Aggregate Index of Systemic Inflammation – AISI;  $neutrophils \times platelets \times monocytes / lymphocytes$ ) подібний до SII, але крім нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів включає моноцити, може забезпечити більше прогностичне значення; у нормі показник становить 434 [8,12];

7) співвідношення лімфоцитів/моноцитів (Lymphocyte-to-Monocyte ratio – LMR) – запальний маркер;  $LMR < 4,8$  – незалежний фактор ризику ІХС, корелює з тяжкістю коронарного атеросклерозу в пацієнтів з ІХС за шкалою Gensini, що враховує ступінь стенозування коронарних артерій [1,8];

8) співвідношення тромбоцитів/гемоглобіну (Platelet-to-Hemoglobin ratio – PHR) – зведений індекс з абсолютної кількості трьох різних запальних клітин (нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів), незалежний предиктор несприятливих наслідків при ІХС після ЧКВ, сильніший, ніж кількість тромбоцитів або рівень гемоглобіну;  $PHR \geq 1,69$  – незалежний предиктор віддаленої смертності від усіх причин при ІХС з хронічною СН [12];

9) індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ) – його зниження характеризує інфекційну інтоксикацію, а підвищення – автоімунний процес (А. І. Рілов, М. С. Кравець, 2005):  $Л/ШОЕ = Л \times ШОЕ / 10$ , де Л – кількість лейкоцитів в 1 л, норма –  $1,87 \pm 0,76$ ;

10) інтегрований індекс запалення (III) (за Ю. І. Качем і О. М. Скибинською, 2001) інтегративно об'єктивізує ступінь активності запального процесу, враховуючи стан серцево-судинної системи, тобто частоти серцевих скорочень (ЧСС):  $III = (ЧСС \times Л) / 100 + (ЧСС \times П) / 100 + (ЧСС \times С) / 1000 + (ЧСС / Лі) + (ЧСС \times ШОЕ / 1000)$  (%), де Л – лейкоцити, П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Лі – лімфоцити. Оцінюють за шкалою: 5–17 – немає запалення; 18–25 – запалення легкого перебігу; 26–39 – запалення середньої активності; 40 і більше – запалення тяжкого перебігу.

Статистично результати опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019. Після перевірки на відповідність закону нор-

**Таблиця 1.** Показники гемограм у групах хворих на STEMI зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, Ме (Q25; Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Група 1	Група 2
Гемоглобін, г/л	149,50 (114,00; 167,00)	144,00 (133,00; 154,00)
Тромбоцити, $\times 10^9$	241,00 (216,25; 312,50)	232,00 (151,00; 294,00)
ШОЕ мм/год, $\times 10^9$	9,50 (5,50; 18,00)	10,00 (9,00; 22,00)
Лейкоцити, $\times 10^9$	8,20 (6,32; 9,97)	10,70 (8,50; 13,40)*
Нейтрофіли, $\times 10^9$	6,00 (4,16; 7,02)	8,30 (6,80; 11,40)*
Лімфоцити, $\times 10^9$	1,65 (1,30; 2,15)	1,30 (1,00; 1,60)
Моноцити, $\times 10^9$	0,60 (0,42; 0,67)	0,70 (0,50; 0,80)

\*:  $p < 0,05$  – достовірність різниці показників.

мального розподілу Гауса за критерієм Шапіро–Вілка використали непараметричні методи математичної статистики. Кількісні показники наведено як медіана (Ме) та міжквартильний інтервал (Q25; Q75), а також як середнє значення та похибка середнього значення ( $M \pm m$ ); якісні дані наведено у відсотках (%). Для порівняння кількісних величин використали U-критерій Манна–Вітні (незалежні величини); під час аналізу залежних величин – T-критерій Вілкоксона. Рівень значущості відмінностей –  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними медичних карт стаціонарного хворого на STEMI в супутньому перебігу виявили гіпертонічну хворобу в 69,57 % пацієнтів, ЦД – в 8,69 %, дисліпідемію – в 47,82 %; курять або курили 39 % обстежених.

У хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ на час надходження встановили вірогідно більшу кількість лейкоцитів (на 30,49 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами зі STEMI зі збереженою ФВ ЛШ (табл. 1). Крім того, кількість нейтрофілів у групі 2 більша на 38,33 % ( $p < 0,01$ ), ніж у групі 1; це вказує на активність запального процесу.

Не виявили вірогідні відмінності за лімфоцитами та моноцитами у групах дослідження, проте показники у групі 2 істотно нижчі від мінімальної межі фізіологічної норми. Це може свідчити про порушення імунологічної реактивності та тяжчі наслідки у хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ.

До початку лікування аналіз маркерів запалення показав, що в обох групах хворих показники NLR, MLR, PLR, SII, SIRI перевищували нормальні. Це відбиває системну відповідь організму на запалення. За даними, що наведені в таблиці 2, у хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ виявили вірогідне підвищення відсоткового співвідношення NLR (на 124,30 %,  $p < 0,01$ ), SII (на 85,25 %,  $p < 0,01$ ), SIRI (на 197,59 %,  $p < 0,01$ ) та III (на 55,46 %,  $p < 0,01$ ) порівняно з пацієнтами зі STEMI та збереженою ФВ ЛШ. Це можна пояснити дисфункцією ендотеліальних клітин або окиснювальним стресом через каскад запальних цитокінів, опосередкований лейкоцитами. У групі 2 визначили підвищення низки маркерів запалення: MLR (на 49,65 %,  $p < 0,05$ ), AISI (на 142,11 %,  $p < 0,05$ ) – порівняно з хворими групи 1. В обох групах нижчими від норми були PHR, LeSOER, рівень LMR нижчий на 33,33 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів групи 2. На нашу думку, це пов'язано з запаленням, що виникає під час гострих подій.

Таблиця 2. Маркери запалення в групах хворих на STEMI зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	1 день		10 день	
	Група 1, n = 12	Група 2, n = 11	Група 1, n = 12	Група 2, n = 11
NLR, $\times 10^9$	3,37 (2,55; 4,46)	7,56 (5,18; 8,77)*	1,61 (0,83; 2,48) <sup>#</sup>	3,02 (2,53; 4,41)** <sup>#</sup>
MLR, $\times 10^9$	0,34 (0,24; 0,44)	0,51 (0,44; 0,53)*	0,25 (0,17; 0,30) <sup>#</sup>	0,23 (0,22; 0,33) <sup>#</sup>
PLR, $\times 10^9$	145,45 (120,02; 188,08)	195,38 (127,01; 208,46)	92,23 (85,31; 145,62) <sup>#</sup>	135 (99,64; 182,20)
SII, $\times 10^9$	840,06 (664,56; 1090,29)	1556,25 (863,60; 2270,54)*	374,07 (226,09; 503,52) <sup>#</sup>	489,92 (398,57; 974,00)** <sup>#</sup>
SIRI, $\times 10^9$	1,59 (1,14; 2,72)	4,76 (3,02; 6,13)*	0,81 (0,65; 1,20) <sup>#</sup>	1,24 (0,87; 1,60) <sup>#</sup>
AISI, $\times 10^9$	468,89 (250,71; 682,61)	1135,27 (565,15; 1559,16)*	215,10 (179,43; 307,38) <sup>#</sup>	299,37 (195,96; 476,09) <sup>#</sup>
LMR, $\times 10^9$	3,00 (2,25; 4,28)	2,00 (1,85; 2,25)*	4,00 (3,23; 5,62)	4,21 (3,07; 4,61) <sup>#</sup>
PHR, $\times 10^9$	1,53 (1,30; 2,03)	1,51 (1,14; 1,94)	1,84 (1,55; 2,28)	1,88 (1,58; 2,16)
LeSOER, $\times 10^9/\text{л}$	0,84 (0,38; 1,49)	0,81 (0,38; 1,48)	0,82 (0,38; 1,67)	0,72 (0,38; 1,04)
III, %	21,38 (18,75; 27,09)	33,24 (26,71; 36,18)*	19,52 (13,37; 20,02) <sup>#</sup>	21,71 (16,69; 24,81) <sup>#</sup>

\*:  $p < 0,05$  – достовірність різниці між групами в 1 день; \*\*:  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей між групами на 10 день; #:  $p < 0,05$  – вірогідні зміни показника на 1 і 10 день спостереження.

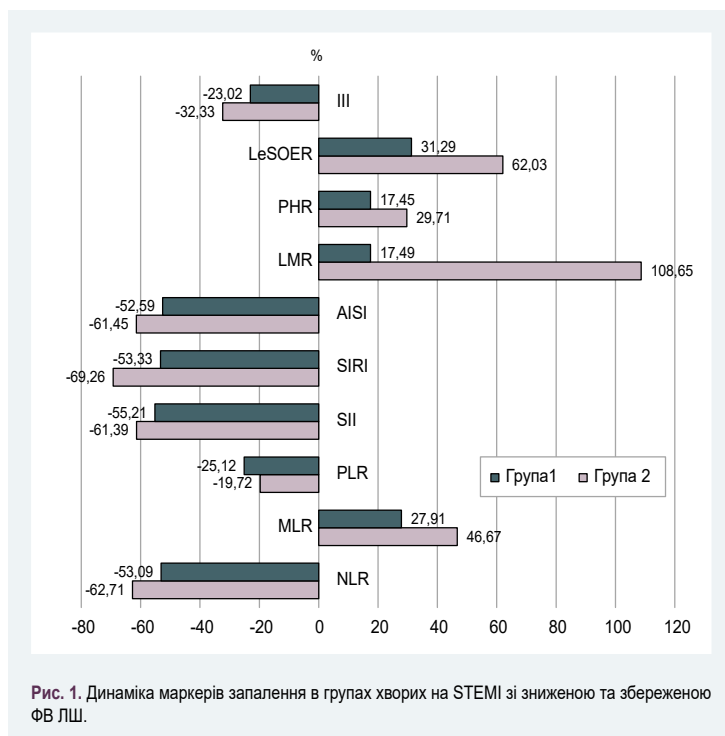


Рис. 1. Динаміка маркерів запалення в групах хворих на STEMI зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ.

Дослідили динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI під впливом оптимальної медикаментозної терапії після ЧКВ (табл. 2). На 10 день лікування спостерігали зменшення показника NLR на 53,09 % ( $p < 0,01$ ) у групі 1 та на 62,71 % ( $p < 0,01$ ) у групі 2. У хворих групи 1 спостерігали тенденцію до зменшення індексу MLR на 27,91 % ( $p < 0,01$ ), у групі 2 – на 46,67 % ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів групи 1 встановили вірогідне зменшення показника PLR (на 25,12 %,  $p < 0,05$ ), а у групі 2 динаміка недостовірна ( $p > 0,05$ ). У процесі медикаментозного лікування спостерігали зменшення таких показників, як SII (на 61,39 %,  $p < 0,01$  – у групі 1, на 55,21 %,  $p < 0,01$  – у групі 2), SIRI (на 53,33 %,  $p < 0,01$  – у хворих групи 1, на 69,26 %,  $p < 0,01$  – у групі 2). У пацієнтів 1 групи індекс AISI зменшився на 52,59 % ( $p < 0,01$ ), а в групі 2 – на 61,45 % ( $p < 0,05$ ). Не встановили достовірну різницю за динамікою індексу LMR у пацієнтів групи 1 ( $p > 0,05$ ), а у пацієнтів групи 2 спостерігали збільшен-

ня показника на 108,65 % ( $p < 0,01$ ) у процесі лікування. Визначили зменшення III на 23,02 % ( $p < 0,05$ ) у групі 1 та на 32,33 % ( $p < 0,01$ ) у групі 2. Вірогідно не відрізнялися індекси PHR та LeSOER у групах дослідження ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

На 10 день лікування аналіз маркерів запалення показав, що у хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ достовірно вищим залишалися індекс NLR (на 87,37 %,  $p < 0,01$ ) та SII (на 30,96 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами зі STEMI та збереженою ФВ ЛШ (табл. 2). Зазначимо, що навіть після подвійної антитромбоцитарної терапії пацієнти зі STEMI і високим рівнем NLR все ще мають слабке інгібування тромбоцитів; це спричиняє тромбоз і підвищує ризик повторних ішемічних подій [8].

## Обговорення

У цьому обсерваційному дослідженні оцінювали динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI після ЧКВ.

Дослідження запального походження атеросклерозу дає змогу краще зрозуміти патофізіологічний фон захворювання [13]. У кількох дослідженнях доведено цільний зв'язок між прогресуванням коронарної хвороби, запальними процесами та смертністю [14]. Залучення певної лінії імунних клітин, як-от нейтрофіли, моноцити та лімфоцити, відбувається під час ревазуляризації та має негативний вплив на віддалений прогноз [15]. Простий обрахунок нейтрофілів і співвідношення моноцитів до лімфоцитів запропоновано як прогностичні маркери.

Виявили, що  $\text{NLR} > 2,83$  – незалежний предиктор ССП у пацієнтів із ІХС, яким виконали ЧКВ [8], а також показали суттєве збільшення 2-річних несприятливих ССП в обстежених із захворюванням лівої магістралі та/або трьох судин, коли  $\text{NLR} \geq 3,39$  [8, 16]. У кількох дослідженнях показано, що вищий NLR пов'язаний із нижчою фракцією викиду після STEMI [16]. Під час нашої роботи одержали подібні результати – значно вищий показник NLR  $> 7,56$  у пацієнтів зі STEMI та зниженою ФВ ЛШ.

Моноцити (одні з запальних клітин) беруть безпосередню участь у формуванні та розвитку атеросклерозу. Виявили, що MLR може передбачити тяжкість ІХС через оцінку SYNTAX. У дослідженні



за участю 306 пацієнтів зі STEMI встановлено, що MLR – незалежний предиктор великих несприятливих ССП [9].

Показники SII та SIRI спочатку використовували для оцінювання прогнозу пухлин. В останніх дослідженнях показано, що SII та SIRI – предиктори ІХС і більш комплексні маркери запалення, оскільки обидва є комбінацією трьох запальних клітин порівняно з наведеними індексами. Крім нейтрофілів і лімфоцитів, компонент, що включений у SII, – тромбоцити, а в SIRI – моноцити. Моноцити щільніше пов'язані з виникненням атеросклерозу, ніж тромбоцити. Тромбоцити також беруть участь у запальній відповіді, спричиняють залучення інших запальних клітин і вивільнення медіаторів запалення [8,10,11].

Отже, SII та SIRI краще характеризують запальний статус порівняно з трьома типами клітин, якщо оцінювати їх окремо.

SII – встановлений маркер віддаленого прогнозу при ревазуляризації коронарних судин. У нашому дослідженні рівень SII понад 1556,25 був значущим у пацієнтів зі STEMI та зниженою ФВ ЛШ. Пояснюємо це тим, що всі компоненти SII (нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити) відіграють роль в ініціації, модуляції та загостренні атеросклерозу [15]. Отже, вищі значення SII прямо вказують на ризик прогресування захворювання та на потенційно гірший прогноз.

AISI – сукупний індекс системного запалення. Цей показник подібний до SII, але, крім нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів, включає кількість моноцитів. Моноцити та нейтрофіли – частина вродженого імунітету, виробляють прозапальні цитокіни, хемокіни та ферменти. Незважаючи на те, що AISI включає кілька запальних клітин і має забезпечити точніше прогностичне значення, його рідко використовують або описують у фаховій літературі [10].

Індекс LMR значно нижчий у пацієнтів із ІХС, ніж у хворих без неї. Попередні дослідження показали, що менша кількість лімфоцитів і більша кількість моноцитів пов'язана з ССЗ, ССП і підвищеною смертністю, а також несприятливими серцево-судинними кінцевими точками у пацієнтів із ІХС.

Крім того, лімфоцити та моноцити пов'язані з ремодельованням лівого шлуночка, загостренням міокарда, накопиченням міофібробластів і ангіогенезом [10]. Ці висновки додатково підтверджують результати нашого дослідження.

Бао К. et al., показали, що PHR – незалежний прогностичний маркер для пацієнтів із ІХС після ЧКВ з кращою прогностичною цінністю, ніж абсолютна кількість тромбоцитів або рівень гемоглобіну. Вивільнення різних медіаторів під час прозапального стану призводить до проліферації мегакариоцитів і збільшення кількості тромбоцитів у кровообігу. Це може вказувати на підвищену активацію тромбоцитів і протромботичний стан. У пацієнтів із СН ці процеси можуть спричинити ускладнення, пов'язані з тромбозом. Втім, доказів прогностичної цінності PHR для хворих на ІХС із СН досі недостатньо [12].

Отже, виявили значущий зв'язок між лейкоцитарними маркерами запалення у пацієнтів зі STEMI та несприятливими ССП.

## Висновки

1. Визначення маркерів запалення за загальним аналізом крові на час надходження в стаціонар ідентифікує ризик несприятливих серцево-судинних подій і визначає заходи щодо регуляції активності запального процесу за STEMI.

2. У хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ після ЧКВ виявили більш значуще зменшення співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, моноцити/лімфоцити, індексу системного імунного запалення, системної реакції запалення, сукупного індексу системного запалення та інтегрованого індексу запалення. Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів значущо підвищився.

3 Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити й індекс системного імунного запалення можуть характеризувати дисбаланс між нейтрофілами, лімфоцитами та тромбоцитами, що пов'язаний із надмірним запаленням і тяжчим перебігом STEMI в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI під впливом лікарських засобів з протизапальними властивостями, що додані до оптимальної медикаментозної терапії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 19.12.2022

## Відомості про авторів:

Ташчук В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7988-5256](https://orcid.org/0000-0002-7988-5256)

Бота Р. А., аспірант каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7404-0708](https://orcid.org/0000-0001-7404-0708)

Аль Салама М. В. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9333-6982](https://orcid.org/0000-0002-9333-6982)

## Information about the authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Bota R. A., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Al Salama M. V. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease / Y. Si, J. Liu, W. Shan et al. *Coronary artery disease*. 2020. Vol. 31, Iss. 7. P. 650-655. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000857>

- [2] Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Not Associated with Severity of Coronary Artery Disease and Is Not Correlated with Vitamin D Level in Patients with a History of an Acute Coronary Syndrome / E. A. Dziedzic, J. S. Gašior, A. Tuzimek et al. *Biology*. 2022. Vol. 11, Iss. 7. P. 1001. <https://doi.org/10.3390/biology11071001>
- [3] Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Emergency Room Predicts Mechanical Complications of ST-segment Elevation Myocardial Infarction / G. S. Yoon, S. H. Choi, S. I. Woo et al. *Journal of Korean medical science*. 2021. Vol. 36, Iss. 19. P. e131. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e131>
- [4] Fonseca F. A., Izar M. C. Role of Inflammation in Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in physiology*. 2022. Vol. 13. P. 927163. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.927163>
- [5] Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing to pharmaco-invasive strategy / F. Tavares, P. I. M. Moraes, J. M. Souza et al. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2022. Vol. 34. P. 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.01.027>
- [6] Anzai A., Ko S., Fukuda K. Immune and Inflammatory Networks in Myocardial Infarction: Current Research and Its Potential Implications for the Clinic. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, Iss. 9. P. 5214. <https://doi.org/10.3390/ijms23095214>
- [7] Коваленко В. М., Долженко М. М., Поташев С. В. Настанови з клінічної ехокардіографії. Київ: Наукова думка, 2018. 327 с.
- [8] Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients / Q. Li, X. Ma, Q. Shao et al. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022. Vol. 9. P. 811790. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790>
- [9] The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis / K. Dai, Z. Li, Y. Luo et al. *Risk management and healthcare policy*. 2022. Vol. 15. P. 37-44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S348894>
- [10] Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery / T. Urbanowicz, M. Michalak, A. Ołasińska-Wiśniewska et al. *Cells*. 2022. Vol. 11, Iss. 7. P. 1124. <https://doi.org/10.3390/cells11071124>
- [11] Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / K. Han, D. Shi, L. Yang et al. *Annals of medicine*. 2022. Vol. 54, Iss. 1. P. 1667-1677. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2083671>
- [12] Platelet-to-hemoglobin ratio as a valuable predictor of long-term all-cause mortality in coronary artery disease patients with congestive heart failure / K. Bao, H. Huang, G. Huang et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2021. Vol. 21, Iss. 1. P. 618. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02423-6>
- [13] Libby P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. *Clinical chemistry*. 2021. Vol. 67, Iss. 1. P. 131-142. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa275>
- [14] Chan Y. H., Ramji D. P. A perspective on targeting inflammation and cytokine actions in atherosclerosis. *Future medicinal chemistry*. 2020. Vol. 12, Iss. 7. P. 613-626. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0301>
- [15] Elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with decreased amputation-free survival after femoropopliteal percutaneous revascularization / A. H. King, S. Kwan, A. H. Schmaier et al. *International angiology*. 2021. Vol. 40, Iss. 5. P. 442-449. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04699-X>
- [16] Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / S. Zhang, J. Diao, C. Qi et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0812-6>
- [4] Fonseca, F. A., & Izar, M. C. (2022). Role of Inflammation in Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in physiology*, 13, 927163. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.927163>
- [5] Tavares, F., Moraes, P. I. M., Souza, J. M., Barbosa, A. H., Santos, E. M., Marcondes, J. A., Oliveira, M. D., Gonçalves, I., Jr, Espírito Santo, C. V. A., Bianco, H. T., Fonseca, F. A. H., Moisés, V., & Caixeta, A. (2022). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing to pharmaco-invasive strategy. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 34, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.01.027>
- [6] Anzai, A., Ko, S., & Fukuda, K. (2022). Immune and Inflammatory Networks in Myocardial Infarction: Current Research and Its Potential Implications for the Clinic. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 5214. <https://doi.org/10.3390/ijms23095214>
- [7] Kovalenko, V., Dolzhenko, M., & Potashev, S. (2018). *Nastanovy z klinichnoi ekkokardiografii* [Guidelines for clinical echocardiography]. Kyiv: Naukova dumka. [in Ukrainian].
- [8] Li, Q., Ma, X., Shao, Q., Yang, Z., Wang, Y., Gao, F., Zhou, Y., Yang, L., & Wang, Z. (2022). Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 811790. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790>
- [9] Dai, K., Li, Z., Luo, Y., Xiong, Q., Xiong, Y., Song, Z., & Xiong, W. (2022). The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis. *Risk management and healthcare policy*, 15, 37-44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S348894>
- [10] Urbanowicz, T., Michalak, M., Ołasińska-Wiśniewska, A., Rodzki, M., Witkowska, A., Gaśecka, A., Buczkowski, P., Perek, B., & Jemielity, M. (2022). Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells*, 11(7), 1124. <https://doi.org/10.3390/cells11071124>
- [11] Han, K., Shi, D., Yang, L., Wang, Z., Li, Y., Gao, F., Liu, Y., Ma, X., & Zhou, Y. (2022). Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Annals of medicine*, 54(1), 1667-1677. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2083671>
- [12] Bao, K., Huang, H., Huang, G., Wang, J., Liao, Y., Pan, Y., Chen, W., Lu, J., Yang, Y., Huang, Z., Chen, S., Chen, K., & Chen, L. (2021). Platelet-to-hemoglobin ratio as a valuable predictor of long-term all-cause mortality in coronary artery disease patients with congestive heart failure. *BMC cardiovascular disorders*, 21(1), 618. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02423-6>
- [13] Libby P. (2021). Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. *Clinical chemistry*, 67(1), 131-142. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa275>
- [14] Chan, Y. H., & Ramji, D. P. (2020). A perspective on targeting inflammation and cytokine actions in atherosclerosis. *Future medicinal chemistry*, 12(7), 613-626. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0301>
- [15] King, A. H., Kwan, S., Schmaier, A. H., Kumins, N. H., Harth, K. C., Colvard, B. D., Wong, V. L., Kashyap, V. S., & Cho, J. S. (2021). Elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with decreased amputation-free survival after femoropopliteal percutaneous revascularization. *International angiology*, 40(5), 442-449. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04699-X>
- [16] Zhang, S., Diao, J., Qi, C., Jin, J., Li, L., Gao, X., Gong, L., & Wu, W. (2018). Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 18(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0812-6>

## References

- [1] Si, Y., Liu, J., Shan, W., Zhang, Y., Han, C., Wang, R., & Sun, L. (2020). Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*, 31(7), 650-655. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000857>
- [2] Dziedzic, E. A., Gašior, J. S., Tuzimek, A., Dąbrowski, M., & Jankowski, P. (2022). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Not Associated with Severity of Coronary Artery Disease and Is Not Correlated with Vitamin D Level in Patients with a History of an Acute Coronary Syndrome. *Biology*, 11(7), 1001. <https://doi.org/10.3390/biology11071001>
- [3] Yoon, G. S., Choi, S. H., Woo, S. I., Baek, Y. S., Park, S. D., Shin, S. H., Kim, D. H., Kwan, J., Lee, M. J., & Kwon, S. W. (2021). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Emergency Room Predicts Mechanical Complications of ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Korean medical science*, 36(19), e131. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e131>

# Лабораторні зміни та прогностичні показники несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, зайвою вагою та супутньою фібриляцією передсердь

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – дослідити особливості клініко-лабораторних змін і визначити прогностичні показники несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збФВЛШ), зайвою вагою та супутньою фібриляцією передсердь (ФП).

**Матеріали та методи.** У відкрите, проспективне, когортне дослідження в паралельних групах залучили 248 хворих на ХСН збФВЛШ на тлі надлишкової маси тіла (НМТ) й абдомінального ожиріння; середній вік – 65,0 ± 11,0 року, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки. У першу групу включили 181 хворого на ХСН збФВЛШ на тлі зайвої ваги без супутньої ФП; у другу групу – 67 пацієнтів із ХСН збФВЛШ і зайвою вагою на тлі супутньої ФП. Усім пацієнтам здійснили комплексне клінічне обстеження, враховували скарги та дані анамнезу, використали об'єктивні й додаткові (лабораторні, інструментальні) методи за чинними стандартами.

**Результати.** У хворих на ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння при супутній ФП встановили схильність до анемізації, що виявили за вірогідно нижчими показниками гемоглобіну й еритроцитів паралельно з меншими значеннями лімфоцитів, виразніші ознаки системного запалення, дисфункції нирок і печінки з проявами холестазу. Це свідчить про складніші функціональні та структурні порушення органів і систем. У результаті ROC-аналізу у хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП визначили збільшення частоти настання кумулятивної кінцевої точки при ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup>, співвідношенні обводу талії до обводу стегон >1,1 Од., вмісті в крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л, креатиніну >96 мкмоль/л, сечовини >7,3 ммоль/л, швидкості клубочкової фільтрації ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, співвідношенні ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. У хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП визначили предиктори п'ятирічної смерті: функціональний клас ХСН >II, ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ ≤0,66 ммоль/л та ТГ ≤1,45 ммоль/л. У цих хворих визначили також предиктори повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ: вміст лейкоцитів у крові >6 × 10<sup>9</sup> л, ХС ЛПНЦ >2,49 ммоль/л, співвідношення ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. та коефіцієнт атерогенності >2,91 Од.

**Висновки.** У хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою супутня ФП асоціювалася з тяжкими лабораторними змінами, що відбивали складніші функціональні та структурні порушення органів і систем. Встановили лабораторні предиктори несприятливого перебігу ХСН збФВЛШ у цих хворих.

**Ключові слова:** лабораторні зміни, прогнозування, хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду, зайва вага, ожиріння, фібриляція передсердь.

**Патологія.** 2022. Т. 19, № 3(56). С. 201-206

\*E-mail: vggk.doctor@gmail.com

## Laboratory changes and prognostic indicators of the adverse course of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, excess weight and concomitant atrial fibrillation

P. P. Bidzilya, V. H. Kadzharian

**Aim.** To investigate the peculiarities of clinical and laboratory changes and to identify prognostic indicators of the adverse course of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHFprEF), excess weight and concomitant atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** The open, prospective, cohort study in parallel groups included 248 patients with CHFprEF, overweight and abdominal obesity, average age 65.0 ± 11.0 years; 146 (58.9 %) women and 102 (41.1 %) men. The first group included 181 patients with CHFprEF and excess weight without concomitant AF, and the second group – 67 CHFprEF patients with excess weight and AF. The complex clinical examination was performed according to the standards, including complaints, medical and family history, clinical, laboratory and instrumental examinations.

**Results.** It has been established that patients with CHFprEF and overweight or abdominal obesity concomitant AF have a predisposition to anemia, which was manifested by significant lower indicators of hemoglobin and erythrocytes in parallel with lower values of lymphocytes, more pronounced signs of systemic inflammation, dysfunction of the kidneys and liver with manifestations of cholestasis, which indicated deeper functional and structural disorders of organs and systems. ROC-analysis of the patients with CHFprEF, excess weight and concomitant AF demonstrated increase in the clinical endpoints rate for patients with BMI >32 kg/m<sup>2</sup>, the waist circumference / hips circumference ratio >1.1 U, leucocytes level >6 × 10<sup>9</sup> l, serum creatinine >96 μmol/l, urea >7.3 mmol/l, glomerular filtration rate ≤65 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, LDL / HDL cholesterol ratio >2.05 U. The 5-years death predictors were found in patients with CHFprEF, excess weight and concomitant AF: functional class of

**Key words:** laboratory changes, prognosis, chronic heart failure, preserved ejection fraction, overweight, adiposity, atrial fibrillation.

**Pathologia** 2022; 19 (3), 201-206

CHF >II, HDL cholesterol  $\leq 0.9$  mmol/l, LDL cholesterol  $\leq 0.66$  mmol/l and triglycerides  $\leq 1.45$  mmol/l; additionally, there were defined the predictors of recurrent admission to hospital with the CHFprEF decompensation: leucocytes level  $> 6 \times 10^9$  l, LDL cholesterol  $> 2.49$  mmol/l, the LDL / HDL cholesterol ratio  $> 2.05$  U and the atherogenic ratio  $> 2.91$  U.

**Conclusions.** In patients with CHFprEF and excess weight, concomitant AF was associated with more severe laboratory changes, which reflected deeper functional and structural disorders of organs and systems. Laboratory predictors of the adverse course of CHFprEF in this category of patients have been established.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з головних причин смерті та непрацездатності населення, є кінцевою стадією серцево-судинного континуума [1]. Так, 5–10 % хворих вмирають протягом госпіталізації, ще 15 % – впродовж наступних 3 місяців, а більша частина пацієнтів – упродовж 5 років від часу маніфестації захворювання [2]. Після виписки зі стаціонара ризик повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН впродовж трьох місяців високий і становить 25 %, смерті – 14 % [3]. За даними інших дослідників, майже половина хворих на ХСН помирають впродовж найближчих 4 років, а при тяжкому перебігу річна смертність сягає 50 % [4]. Тому ХСН вважають вірогідним чинником зниження тривалості та якості життя, в економічному плані – значним фінансовим тягарем [5]. Неприятливий прогноз при ХСН, імовірно, зумовлений залученням до патогенезу захворювання структурно-функціональних, гемодинамічних аритмічних, гуморальних, запальних і метаболічних порушень [6].

Провідними етіологічними чинниками ХСН нині вважають ішемічну хворобу серця (ІХС), артеріальну гіпертензію (АГ), їх поєднання, особливо в коморбідності з цукровим діабетом (ЦД) та абдомінальним ожирінням [7]. Доведено, що надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини супроводжується порушенням адипоцитокінового обміну з наступною активацією імунпатологічних змін, збільшенням агрегаційної та коагуляційної активності крові, порушенням ліпідного та вуглеводного метаболізму, що є додатковими патогенетичними чинниками формування та прогресування ХСН [8]. Під впливом ожиріння при ХСН виникає гіпертрофія міоцитів, міокардіальний фіброз, стеатоз, мітохондріальний дисгомеостаз, відбувається порушення внутрішньоклітинного метаболізму кальцію та активація апоптозу кардіоміоцитів [9]. Паралельно зі структурними змінами серця ожиріння зумовлює порушення систолічної та діастолічної функції серця, що також спричиняє розвиток аритмічних порушень, як-от фібриляції передсердь (ФП) [10, 11]. ФП – причина виникнення несприятливих подій, що суттєво впливають на прогноз і тривалість життя пацієнтів [12–14].

Нині продовжується пошук маркерів тяжкості перебігу ХСН і прогнозування її наслідків у пацієнтів із зайвою вагою та ожирінням, особливо за умови приєднання ФП [15, 16, 24]. У низці робіт показано залежність структурних і функціональних показників міокарда від рівнів глюкози, ліпідів, альбуміну, гемоглобіну, а також ниркової функції у хворих на ХСН [17–19]. Потребують уточнення й інші клініко-лабораторні показники, що є предикторами несприятливого перебігу ХСН в осіб із надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням, враховуючи наявність ФП. Це обґрунтовує доцільність і своєчасність нашого дослідження.

## Мета роботи

Дослідити особливості клініко-лабораторних змін і визначити прогностичні показники несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, зайвою вагою та супутньою фібриляцією передсердь.

## Матеріали і методи дослідження.

У відкрите, проспективне, когортне дослідження в паралельних групах залучили 248 хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збФВЛШ) на тлі НМТ та абдомінального ожиріння; середній вік –  $65,0 \pm 11,0$  року, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки.

Критерії залучення в дослідження – клінічна, об'єктивна симптоматика та ехокардіографічні ознаки ХСН збФВЛШ (ФВЛШ  $\geq 40$  %) II–III функціонального класу (ФК) (NYHA) внаслідок хронічної ІХС (стабільна стенокардія напруження, дифузний і постінфарктний кардіосклероз) та/або АГ, індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, наявність письмової інформованої згоди на участь.

Критерії виключення – ХСН збФВЛШ IV ФК, гострий коронарний синдром і гострі порушення мозкового кровообігу впродовж 6 місяців, усі форми кардіоміопатій, тяжка ниркова та печінкова недостатність, онкологічні захворювання, анемія II–III ступенів, ІМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, вік менше ніж 18 років, ЦД у стадії декомпенсації, патологія щитоподібної залози з функціональними порушеннями, документовані психічні захворювання, варикозна хвороба нижніх кінцівок з ознаками хронічної венозної недостатності, відмова пацієнта від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Пацієнтів поділили на дві групи: у першу залучили 181 хворого на ХСН збФВЛШ на тлі зайвої ваги без супутньої ФП, середній вік –  $64,0 \pm 11,0$  року, 110 (60,8 %) жінок і 71 (39,2 %) чоловік; у другу – 67 пацієнтів із ХСН збФВЛШ і зайвою вагою на тлі супутньої ФП, середній вік –  $67,9 \pm 11,3$  року, 36 (53,7 %) жінок і 31 (46,3 %) чоловік.

ХСН збФВЛШ верифікували за клінічними рекомендаціями European Society of Cardiology (2016 р.) [20] та Асоціації кардіологів України, Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017 р.) [21]. Діагностику та форму ФП визначили згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology (2020 р.) [22].

Пацієнтам здійснили комплексне клінічне обстеження, враховували скарги та дані анамнезу, використали об'єктивні та додаткові (лабораторні, інструментальні) методи за чинними стандартами. На базі клініко-біохімічної лабораторії КНП «Міська лікарня № 4» ЗМП (м. Запоріжжя) виконали загальний аналіз крові з визначенням рівня глюкози, загальний аналіз сечі, встановили рівень електролітів, виконали ниркові й печінкові проби, ліпідограму, коагулограму.

Після виписки зі стаціонара хворі перебували під амбулаторним спостереженням. Через 1 рік у телефонному режимі оцінювали скарги, загальне самопочуття, наявність і кількість серцево-судинних подій (ССП). Через 24 місяці або під час повторної госпіталізації здійснювали клініко-інструментальне, лабораторне обстеження, брали кров для імуноферментного аналізу. Через 60 місяців під час телефонного або особистого контакту оцінювали виживаність хворих.

Під час дослідження дотримувалися морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc, США, № ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо нормальності розподілу показників перевіряли за критерієм Шапіро–Вілка. Якщо розподіл відповідав закону нормальності, вірогідність обчислювали за t-критерієм Стюдента для незалежних вибірок. При відхиленні розподілу показників від нормального використали непараметричні критерії, зокрема U-критерій Манна–Вітні (Mann–Whitney U Test) для незалежних вибірок. Для аналізу категоріальних значень застосували  $\chi^2$ -тест (з поправкою Єйтса для малої вибірки). Виживаність упродовж п'ятирічного періоду спостереження оцінювали за допомогою методу множинних оцінок Каплана–Майєра з розрахунком Log-rank тесту Hazard Ratio (HR; відношення ризиків) для математичного опрацювання первинного матеріалу. Результати наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ), медіана та 25, 75 перцентилі (Me [Q25; Q75]) залежно від розподілу показників (нормального або такого, що відрізняється від нормального), як абсолютне значення та відсоток (n (%)). Для встановлення предикторів ССП розраховували оптимальні точки розподілу показників (оптимальне співвідношення чутливості та специфічності), використавши ROC-аналіз. Розбіжності вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати

Встановили, що у хворих із ФП були більшими вік ( $67,9 \pm 11,3$  проти  $64,0 \pm 11,0$  року,  $p < 0,05$ ), ФК ХСН ( $2,82 \pm 0,39$  проти  $2,41 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), частота серцевих скорочень ( $98,9 \pm 17,6$  проти  $79,2 \pm 10,6$  уд./хв,  $p < 0,01$ ), але меншими були значення систолічного ( $141,9 \pm 19,2$  проти  $155,0 \pm 20,7$  мм рт. ст.) і діастолічного ( $84,4 \pm 11,5$  проти  $89,4 \pm 10,5$  мм рт. ст.) артеріального тиску ( $p < 0,001$ ). При супутній ФП переважала поширеність ішемічного генезу ХСН збФВЛШ (100,0 % проти 69,9 %;  $\chi^2 = 26,2$ ;  $p < 0,001$ ), супутньої АГ (88,1 % проти 66,3 %;  $\chi^2 = 11,5$ ;  $p < 0,001$ ), рідше діагностували ЦД 2 типу (16,4 % проти 38,1 %;  $\chi^2 = 10,5$ ;  $p < 0,01$ ). Типова структура випадків ФП: у 48 хворих діагностували постійну форму ФП, у 12 – персистентну, в 7 пацієнтів – пароксизмальну. Зазначимо, що хворі зіставні за статтю, ІМТ ( $33,8 \pm 5,2$  і  $33,9 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup> відповідно), співвідношенням обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) ( $1,09 \pm 0,07$  та  $1,11 \pm 0,07$  Од. відповідно) ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Показники загальноклінічного й біохімічного аналізу крові хворих на ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння, враховуючи наявність ФП,  $M \pm SD$ , Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	ХСН збФВЛШ без ФП (n = 181)	ХСН збФВЛШ із ФП (n = 67)
Гемоглобін, г/л	139,6 $\pm$ 18,2	133,9 $\pm$ 18,4*
Еритроцити, $\times 10^{12}$ л	4,1 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,5*
Лейкоцити, $\times 10^9$ л	6,4 $\pm$ 1,8	6,7 $\pm$ 2,4
Еозинофіли, %	1 [0; 2]	1 [0; 2]
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2 [1; 3]	2 [2; 3]
Сегментоядерні нейтрофіли, %	58,9 $\pm$ 8,9	63,9 $\pm$ 7,3***
Лімфоцити, %	35,2 $\pm$ 9,1	29,8 $\pm$ 8,5***
Моноцити, %	2 [1; 4]	3 [1; 4]
ШОЕ, мм/год	11,5 [6; 21]	13 [7; 18]
Тромбоцити, $\times 10^9$	236,3 $\pm$ 48,9	247,4 $\pm$ 42,5
Протромбін, %	100 [96; 103]	95 [88; 100]***
Фібриноген, г/л	3,1 [2,7; 3,8]	3,1 [2,7; 3,6]
Власна ретракція, %	85 [75; 100]	90 [75; 110]
АСТ, мкмоль/год $\times$ мл	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,9]
АЛТ, мкмоль/год $\times$ мл	0,5 [0,4; 0,9]	0,5 [0,4; 0,8]
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,0 [9,0; 18,0]	19,4 [11,0; 29,1]***
Білірубін прямий, мкмоль/л	6,7 [3,3; 9,4]	8,8 [5,6; 11,9]*
Тімолова проба, Од.	2,5 [1,7; 3,6]	2,4 [1,7; 3,7]
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,3; 7,3]	4,6 [4,2; 5,3]***
Натрій, ммоль/л	141,0 [136,0; 142,8]	139,5 [136,5; 141,9]
Калій, ммоль/л	4,4 [4,1; 4,9]	4,4 [3,9; 4,8]
Іонізований кальцій, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]
Загальний білок, г/л	71,1 [67,5; 75,5]	72,6 [68,4; 75,1]
Альбумін, г/л	41 [37; 43]	39 [38; 41]
Креатинін, мкмоль/л	94 [83; 106]	106 [94; 129]***
Сечовина, ммоль/л	5,7 [4,7; 7,1]	6,8 [0,0; 8,5]**
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	59 [49; 69]	50 [41; 61]***
ЗХС, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,6]	4,8 [4,0; 5,7]***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,5]	1,2 [1,0; 1,4]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,3 [2,4; 4,2]	2,7 [2,2; 3,3]*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,1]	0,6 [0,5; 0,8]***
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,4]	1,3 [1,0; 1,6]***
КА, Од.	3,5 [2,5; 4,4]	2,9 [2,2; 3,5]*
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	2,6 [1,9; 3,3]	2,4 [1,8; 3,1]
ТГ/ХС ЛПВЩ	1,4 [0,9; 2,2]	1,0 [0,7; 1,5]**

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

Проаналізувавши зміни загальноклінічних і біохімічних, лабораторних показників у хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням (табл. 1) при супутній ФП встановили вірогідно нижчі рівні гемоглобіну (на 4,3 %), еритроцитів (на 7,9 %), лімфоцитів (на 18,1 %), протромбіну (на 5,3 %), глюкози (на 13,0 %), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за MDRD (на 18,0 %), загального холестерину (ЗХС) (на 16,7 %), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (на 22,2 %), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) (на 33,3 %), тригліцеридів (ТГ) (на 30,8 %), коефіцієнта атерогенності (КА) (на 20,7 %), співвідношення ТГ до холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ТГ/ХС ЛПВЩ) (на 40,0 %). У групі хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і ФП переважав вміст сегментоядерних нейтрофілів (на 8,5 %), загального білірубину (на 49,2 %), креатиніну (на 12,8 %) та сечовини (на 17,5 %).

Надалі здійснили ROC-аналіз для встановлення предикторів досягнення несприятливих ССП у хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і ФП впродовж п'ятирічного періоду. В результаті визначили такі

точки розподілу прогностичних показників для кумулятивної кінцевої точки (ККТ): ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup> (площа під кривою (AUC) – 0,639; 95 % ДІ 0,513–0,753; чутливість (Ч.) – 63,9 %; специфічність (С.) – 83,3 %;  $p < 0,05$ ); співвідношення ОТ/ОС >1,1 Од. (AUC 0,732; 95 % ДІ 0,610–0,833; Ч. – 50,0 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,01$ ); вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л (AUC 0,638; 95 % ДІ 0,510–0,752; Ч. – 50,8 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,01$ ); креатиніну >96 мкмоль/л (AUC 0,788; 95 % ДІ 0,671–0,879; Ч. – 72,1 %; С. – 83,3 %;  $p < 0,001$ ); сечовини >7,3 ммоль/л (AUC 0,694; 95 % ДІ 0,562–0,807; Ч. – 40,7 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,05$ ); ШКФ ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (AUC 0,770; 95 % ДІ 0,652–0,864; Ч. – 88,5 %; С. – 66,7 %;  $p < 0,05$ ); співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. (AUC 0,758; 95 % ДІ 0,586–0,884; Ч. – 69,7 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,001$ ).

Прогностичні предиктори п'ятирічної смерті – ФК ХСН >II (AUC 0,646; 95 % ДІ 0,520–0,759; Ч. – 94,7 %; С. – 34,5 %;  $p < 0,01$ ); сироватковий вміст ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л (AUC 0,702; 95 % ДІ 0,526–0,842; Ч. – 40,0 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,05$ ); ХС ЛПДНЩ ≤0,66 ммоль/л (AUC 0,703; 95 % ДІ 0,570–0,815; Ч. – 81,3 %; С. – 59,3 %;  $p < 0,01$ ) та ТГ ≤1,45 ммоль/л (AUC 0,703; 95 % ДІ 0,570–0,815; Ч. – 81,3 %; С. – 59,3 %;  $p < 0,01$ ).

Як прогностичні предиктори повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і супутньою ФП визначили вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л (AUC 0,724; 95 % ДІ 0,601–0,826; Ч. – 53,6 %; С. – 90,9 %;  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНЩ >2,49 ммоль/л (AUC 0,719; 95 % ДІ 0,545–0,856; Ч. – 69,0 %; С. – 71,4%;  $p < 0,05$ ), співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. (AUC 0,808; 95 % ДІ 0,642–0,920; Ч. – 75,9 %; С. – 85,7 %;  $p < 0,001$ ) та КА >2,91 Од. (AUC 0,714; 95 % ДІ 0,540–0,852; Ч. – 55,2 %; С. – 85,7 %;  $p < 0,05$ ).

## Обговорення

У нашому дослідженні ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння при супутній ФП встановили схильність хворих до анемізації, яку виявляли за вірогідно нижчими показниками гемоглобіну (на 4,3 %) та еритроцитів (на 7,9 %) паралельно з меншими значеннями лімфоцитів (на 18,1 %). Ці дані збігаються з висновками інших авторів, які виявили подібні зміни в таких пацієнтів, а зниження гемоглобіну, кількості еритроцитів і лімфоцитів вважали предикторами тяжкого перебігу та наслідків ХСН [1,3,4]. Супутня ФП у хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням асоціювалась із достовірним переважанням вмісту сегментоядерних нейтрофілів (на 8,5 %), що, на думку дослідників, може відбивати виразність хронічного запального процесу [6].

Нині доведено порушення функціонального стану печінки в умовах ХСН, тяжкість якого прогресує з поглибленням захворювання [17,18]. У нашому дослідженні супутня ФП при ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням не впливала на виразність проявів цитолітичного синдрому. Втім, нижчі значення протромбіну (на 5,3 %), ЗХС (на 16,7 %), ХС ЛПНЩ (на 22,2 %), ХС ЛПДНЩ (на 33,3 %), ТГ (на 30,8 %), КА (на 20,7 %), ТГ/

ХС ЛПВЩ (на 40,0 %) є проявом дисфункції печінки через порушення її секретувальної здатності в таких хворих. Вірогідно вищі показники загального білірубину (на 49,2 %) можуть свідчити про наявність холестазу в хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням при супутній ФП. Імовірно, порушення елімінації жовчі спричинене тривалим набряком і наступними структурними змінами паренхіми печінки [7].

У низці досліджень показано негативне прогностичне значення щодо перебігу та наслідків ХСН саме нижчих показників ліпідного обміну – так званий «парадокс холестерину» [23]. Почасти це підтверджено результатами, що опубліковані раніше [24], адже супутня ФП при ХСН збФВЛШ супроводжувалась зростанням ризику досягнення кумулятивної кінцевої точки (у 2,7 раза), п'ятирічної смертності (у 3,4 раза) та повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання (втричі) ( $p < 0,001$ ). Не виявили вірогідні відмінності за показниками, що відбивають виразність цитолітичного синдрому та порушень білкового обміну.

За останніми даними, дисфункція нирок є провідним фактором ризику тяжкого перебігу та негативних наслідків ХСН [1,4,18]. Подібні зміни спостерігали під час дослідження, зокрема встановили достовірною вищі значення сироваткового креатиніну (на 12,8 %) та сечовини (на 17,5 %), нижчу ШКФ (на 18,0 %) у хворих на ХСН збФВЛШ при НМТ та ожирінні з ФП. Вірогідні відмінності за параметрами, що характеризують стан електролітного обміну, не виявили. Зазначимо, що при супутній ФП виявили нижчий вміст глюкози крові (на 13,0 %), а більшість досліджень свідчать про тяжкий перебіг ХСН, коли є порушення вуглеводного обміну та ЦД 2 типу [17]. Це можна пояснити меншою поширеністю ЦД 2 типу саме в групі пацієнтів із ФП (на 21,7 %;  $p < 0,01$ ), залученням у дослідження хворих без тяжкого перебігу та декомпенсації ЦД, призначенням їм адекватної дієто- та цукрознижувальної терапії.

У результаті ROC-аналізу у хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП встановили збільшення частоти настання ККТ при ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; співвідношенні ОТ/ОС >1,1 Од.,  $p < 0,01$ ; вмісті в крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л,  $p < 0,01$ ; креатиніну >96 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ; сечовини >7,3 ммоль/л,  $p < 0,05$ ; ШКФ ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; співвідношенні ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од.,  $p < 0,001$ . Прогностичні предиктори п'ятирічної смерті – ФК ХСН >II,  $p < 0,01$ ; ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л,  $p < 0,05$ ; ХС ЛПДНЩ ≤0,66 ммоль/л,  $p < 0,01$ ; ТГ ≤1,45 ммоль/л,  $p < 0,01$ . Це підтверджує чинність «парадоксу ліпідів» щодо серцево-судинної смертності в умовах ХСН збФВЛШ. Як предиктори повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ визначили вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л,  $p < 0,01$ ; ХС ЛПНЩ >2,49 ммоль/л,  $p < 0,05$ ; співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од.,  $p < 0,001$ ; КА >2,91 Од.,  $p < 0,05$ .

## Висновки

1. У хворих на ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння при супутній ФП встановили схильність до анемізації, що виявили за вірогідно нижчими показниками

гемоглобіну й еритроцитів паралельно з меншими значеннями лімфоцитів, виразніші ознаки системного запалення, дисфункції нирок і печінки з проявами холестазу. Це свідчить про складніші функціональні та структурні порушення органів і систем.

2. У результаті ROC-аналізу у хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП встановили збільшення частоти настання кумулятивної кінцевої точки при ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup>, співвідношенні ОТ/ОС >1,1 Од., вмісті в крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л, креатиніну >96 мкмоль/л, сечовини >7,3 ммоль/л, ШКФ ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, співвідношенні ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од.

3. У хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП предикторами п'ятирічної смерті можна вважати ФКХСН >II, ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л, ХС ЛПДНЦ ≤0,66 ммоль/л та ТГ ≤1,45 ммоль/л; предикторами повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ – вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л, ХС ЛПНЦ >2,49 ммоль/л, співвідношення ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од., КА >2,91 Од.

**Перспективи подальших наукових досліджень** полягають в оцінюванні впливу медикаментозної терапії на прогноз ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і супутньою ФП.

#### Фінансування

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

#### Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 28.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.12.2022

#### Відомості про авторів:

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

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

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

ORCID ID: [0000-0003-2542-7142](https://orcid.org/0000-0003-2542-7142)

#### Information about authors:

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

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

#### Список літератури

- [1] Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: association with readmission and mortality risk / L. C. Thygesen, L. Zinckernagel, H. Dalal et al. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*. 2022. Vol. 8, Iss. 8. P. 830-839. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab086>
- [2] Rucker D., Joseph J. Defining the Phenotypes for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Current heart failure reports*. 2022. Vol. 9, Iss. 6. P. 445-457. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00582-x>
- [3] Borlaug B. A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*. 2020. Vol. 17, Iss. 9. P. 559-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- [4] Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis / C. Ma, H. Luo, L. Fan et al. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2020. Vol. 53, Iss. 7. P. e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- [5] Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence / M. G. Del Buono, G. Iannaccone, R. Scacciavillani et al. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020. Vol. 63, Iss. 5. P. 570-584. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.011>
- [6] Identification of predictive factors interacting with heart rate reduction for potential beneficial clinical outcomes in chronic heart failure: A systematic literature review and meta-analysis / A. Yamashina, M. Nishikori, H. Fujimoto, K. Oba. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*. 2022. Vol. 43. P. 101141. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101141>
- [7] Truby, L. K., Rogers, J. G. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC. Heart failure*. 2020. Vol. 8, Iss. 7. P. 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>
- [8] Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure / S. Scioemer, F. Moscucci, E. Salvioni et al. *European journal of preventive cardiology*. 2020. Vol. 27, Iss. 2, suppl. P. 46-51. <https://doi.org/10.1177/2047487320961980>
- [9] Implications of obesity across the heart failure continuum / A. Elagizi, S. Carbone, C. J. Lavie et al. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020. Vol. 63, Iss. 5. P. 561-569. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.005>
- [10] Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation / Y. Reddy, M. Obokata, F. H. Verbrugge et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76, Iss. 9. P. 1051-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009>
- [11] Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications / N. Taniguchi, Y. Miyasaka, Y. Suwa et al. *Circulation journal*. 2020. Vol. 84, Iss. 8. P. 1212-1217. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0258>
- [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, Iss. 1. P. 37-43.
- [14] Колесник М. Ю., Камишний 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, G. Hindricks, A. Banerjee et al. *Global heart*. 2021. Vol. 16, Iss. 1. P. 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>
- [16] Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation / M. S. Ahn, B. S. Yoo, J. Yoon et al. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020. Vol. 106, Iss. 4. P. 292-298. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315240>
- [17] Bavishi, A., Patel, R. B. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart failure clinics*. 2020. Vol. 16, Iss. 4. P. 441-456. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>
- [18] Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study / J. Ishigami, M. E. Grams, R. P. Naik et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7, Iss. 2. P. e007209. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007209>
- [19] Performance of a cardiac lipid panel compared to four prognostic scores in chronic heart failure / P. McGranaghan, A. Saxena, H. D. Dünge et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 8164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87776-w>
- [20] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, Iss. 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [21] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1, дод. 1. С. 1-66.

- [22] 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, T. Potpara, N. Dagres et al. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [23] The cholesterol paradox may be attenuated in heart failure patients with diabetes / F. M. Cunha, J. Pereira, A. Ribeiro et al. *Minerva Medica*. 2019. Vol. 110, Iss. 6. P. 507-514. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06067-1>
- [24] Бідзіля П. П., Каджарян В. Г., Капшитар Н. І. Клінічний перебіг і наслідки хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією лівого шлуночка на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння з супутньою фібриляцією передсердь. *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 6. С. 778-783. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.236247>

## References

- [1] Thygesen, L. C., Zinckernagel, L., Dalal, H., Egstrup, K., Glümer, C., Grønbaek, M., Holmberg, T., Køber, L., la Cour, K., Nakano, A., Nielsen, C. V., Sibillit, K. L., Tolstrup, J. S., Zwisler, A. D., & Taylor, R. S. (2022). Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: association with readmission and mortality risk. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 8(8), 830-839. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcab086>
- [2] Rucker, D., & Joseph, J. (2022). Defining the Phenotypes for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Current heart failure reports*, 19(6), 445-457. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00582-x>
- [3] Borlaug B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 17(9), 559-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- [4] Ma, C., Luo, H., Fan, L., Liu, X., & Gao, C. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 53(7), e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- [5] Del Buono, M. G., Iannaccone, G., Scacciavillani, R., Carbone, S., Camilli, M., Niccoli, G., Borlaug, B. A., Lavie, C. J., Arena, R., Crea, F., & Abbate, A. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(5), 570-584. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.011>
- [6] Yamashina, A., Nishikori, M., Fujimoto, H., & Oba, K. (2022). Identification of predictive factors interacting with heart rate reduction for potential beneficial clinical outcomes in chronic heart failure: A systematic literature review and meta-analysis. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 43, 101141. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101141>
- [7] Truby, L. K., & Rogers, J. G. (2020). Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC. Heart failure*, 8(7), 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>
- [8] Ciomer, S., Moscucci, F., Salvioni, E., Marchese, G., Bussotti, M., Corrà, U., & Piepoli, M. F. (2020). Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *European journal of preventive cardiology*, 27(2\_suppl), 46-51. <https://doi.org/10.1177/2047487320961980>
- [9] Elagizi, A., Carbone, S., Lavie, C. J., Mehra, M. R., & Ventura, H. O. (2020). Implications of obesity across the heart failure continuum. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(5), 561-569. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.005>
- [10] Reddy, Y., Obokata, M., Verbrugge, F. H., Lin, G., & Borlaug, B. A. (2020). Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(9), 1051-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009>
- [11] Taniguchi, N., Miyasaka, Y., Suwa, Y., Harada, S., Nakai, E., & Shiojima, I. (2020). Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circulation journal*, 84(8), 1212-1217. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0258>
- [12] Mykhailovskiy, Ya. M. (2022). Vplyv klinichnykh i henyetnykh chynnykiv na stabilnist antykoahuliatii varfarynom u khvorykh iz fibrilyatsiieiu peredserd [The influence of clinical and genetic factors on the stability of warfarin's anticoagulant effect in patients with atrial fibrillation]. *Pathologia*, 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(1), 37-43.
- [14] Kolesnyk, M. Yu., Kamyshnyi, O. M., & Mykhailovskiy, Ya. M. (2018). Vzaemozv'язok polimorfizmu henyi CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 z rozvytkom hemorahichnykh uskladnen pry terapii varfarynom u khvorykh z fibrilyatsiieiu 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. C. A., Mbakwem, A., Narasimhan, C., Neubeck, L., Noseworthy, P., Philbin, D. M., Jr, Pinto, F. J., Rwebembera, 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>
- [16] Ahn, M. S., Yoo, B. S., Yoon, J., Lee, S. H., Kim, J. Y., Ahn, S. G., Youn, Y. J., Lee, J. W., Son, J. W., Kim, H. S., Kang, D. R., Cho, H. J., Lee, H. Y., Jeon, E. S., Kang, S. M., Choi, D. J., & Cho, M. C. (2020). Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(4), 292-298. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315240>
- [17] Bavishi, A., & Patel, R. B. (2020). Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart failure clinics*, 16(4), 441-456. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>
- [18] Ishigami, J., Grams, M. E., Naik, R. P., Caughey, M. C., Loehr, L. R., Uchida, S., Coresh, J., & Matsushita, K. (2018). Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(2), e007209. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007209>
- [19] McGranaghan, P., Saxena, A., Dungen, H. D., Rubens, M., Appunni, S., Salami, J., Veledar, E., Lacour, P., Blaschke, F., Obradovic, D., Loncar, G., Tahirovic, E., Edelmann, F., Pieske, B., & Trippel, T. D. (2021). Performance of a cardiac lipid panel compared to four prognostic scores in chronic heart failure. *Scientific reports*, 11(1), 8164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87776-w>
- [20] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [21] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychov, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi seritsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, Suppl\_1), 1-66. [in Ukrainian].
- [22] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castellà, 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). *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [23] Cunha, F. M., Pereira, J., Ribeiro, A., Silva, S., Araújo, J. P., Leite-Moreira, A., Bettencourt, P., & Lourenço, P. (2019). The cholesterol paradox may be attenuated in heart failure patients with diabetes. *Minerva medica*, 110(6), 507-514. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06067-1>
- [24] Bidziya P. P., Kadzharian V. H., Kapshytar N. I. (2021). Klinichnyi perebih i naslidky khronichnoi seritsevoi nedostatnosti zi zberezenoiu fraktsiieiu livooho shlunochka na tli nadyshkovoi masy tila ta ozhyrinnia z suputnoi fibrilyatsiieiu peredserd [Clinical course and outcomes of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in concomitant overweight and obesity with comorbid atrial fibrillation]. *Zaporozhye medical journal*, 23(6), 778-783. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.236247>



# Порівняльна характеристика регенерації стегнової кістки щурів при інтрамедулярному остеосинтезі з використанням медичної сталі та вуглець-вуглецевого композитного матеріалу

В. В. Чорний<sup>id</sup>\*<sup>A,B,C,D</sup>, П. В. Богданов<sup>id</sup><sup>E,F</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

**Мета роботи** – порівняти морфологічні особливості регенерації стегнової кістки щурів при інтрамедулярному остеосинтезі з використанням медичної сталі та вуглець-вуглецевого композитного матеріалу.

**Матеріали та методи.** Шляхом оперативного втручання дослідним тваринам моделювали перелом стегнової кістки. Усіх тварин поділили на дві групи: у першій для інтрамедулярної фіксації уламків використовували медичну сталь, а в другій фіксацію уламків кістки виконували за допомогою вуглець-вуглецевого композитного матеріалу. Під час дослідження дотримувались Директиви 2010/63/ЄС з захисту тварин Європейського Парламенту, принципів Гельсінської Декларації та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Використовуючи морфологічні, морфометричні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні та рентгенологічні методи дослідили кістковий регенерат на 30 добу, через 6 і 12 місяців після оперативного втручання. Вивчали експресію імуногістохімічних маркерів CD-34 і Ki-67 на клітинах регенерату з використанням програми ImageJ. Статистичний аналіз результатів виконали методами варіаційної статистики з використанням програми Statistica 13.0.

**Результати.** В експериментальній групі тварин, у яких для фіксації кістки використовували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, на 30 добу після оперативного втручання встановлено статистично значуще збільшення експресії відносної площі, яку займають CD-34<sup>+</sup> структури, порівняно з групою тварин, де для фіксації використовували медичну сталь (у першій експериментальній групі –  $4,80 \pm 0,40$ , у другій –  $2,80 \pm 0,30$ ), а також статистично значуще збільшення експресії маркера Ki-67<sup>+</sup> (у першій експериментальній групі –  $5,20 \pm 0,36$ , у другій –  $2,48 \pm 0,32$ ). Під час оглядової мікроскопії спостерігали швидші темпи остеоінтеграції та регенерації місця перелому в групі експериментальних тварин, у яких для фіксації кістки використовували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, порівняно з другою групою внаслідок стимуляції росту ендотелію судин. Результати гістологічного дослідження збігаються з даними рентгенологічного обстеження на всіх строках спостереження.

**Висновки.** Використання вуглець-вуглецевого композитного матеріалу під час інтрамедулярного остеосинтезу пришвидшує темпи перебудови кісткового регенерату внаслідок реалізації ангіогенного ефекту. Це підтверджено збільшенням експресії маркерів проліферативної активності Ki-67<sup>+</sup> та маркера ендотелію судин CD-34<sup>+</sup> у групі тварин, лікованих із використанням композитного матеріалу, на 30 добу.

**Ключові слова:** регенерація, перелом кістки, інтрамедулярний остеосинтез, композитний матеріал, вуглець.

Патологія. 2022.  
Т. 19, № 3(56).  
С. 207-213

\*E-mail:  
chorniyv94@gmail.com

## Comparative characteristics of the regeneration of the femur bone of rats at intramedullary osteosynthesis using medical steel and carbon-carbon composite material

V. V. Chorni, P. V. Bohdanov

**The aim** of this study was to compare the morphological features of rat femoral bone regeneration during intramedullary osteosynthesis using medical steel and carbon-carbon composite material.

**Materials and methods.** All animals were divided into two groups. A fracture of the thighbone was simulated by surgical intervention. In the first group, medical steel was used for intramedullary fixation of fragments; in the second group, fragments were fixed using a carbon-carbon composite material. The morphological, morphometric, histological, histochemical, immunohistochemical and X-ray methods was used, the bone regenerate was studied on the 30<sup>th</sup> day, 6 and 12 months after the surgical intervention. There were established expression of immunohistochemical markers CD-34 and Ki-67 using the ImageJ program. The statistical analysis of the obtained results was performed by the methods of variational statistics using the program Statistica 13.0.

**Results.** In the group of animals where composite material was used, on the 30<sup>th</sup> day after surgery, a statistically significant increase in the expression of the relative area occupied by CD-34<sup>+</sup> structures compared to the second group of animals was established ( $4.80 \pm 0.40$  in the group in which the composite material was used and  $2.80 \pm 0.30$  in group in which the medical steel was used). Also a statistically significant increase in the expression of the Ki-67<sup>+</sup> marker was established ( $5.20 \pm 0.36$  in the group in which the composite material was used and  $2.48 \pm 0.32$  in group in which the medical steel was used). With inspection microscopy, faster rates of osseointegration and regeneration of the fracture site were observed in the group of animals in which the composite material had been used compared to the other group of animals due to the stimulation of vascular endothelium growth. The data of the histological examination coincide with the data of the X-ray examination at all the periods of observation.

**Key words:** regeneration, bone fracture, intramedullary fracture fixation, composite material, carbon.

Pathologia  
2022; 19 (3), 207-213

**Conclusions.** The use of carbon-carbon composite material during intramedullary osteosynthesis accelerates bone regeneration pace due to the angiogenic effect, which is confirmed by increase in the expression of markers of proliferative activity Ki-67+ and the marker of vascular endothelium CD-34+ in the group of experimental animals in 30 days.

Одне з пріоритетних завдань, що стоїть перед сучасною світовою системою охорони здоров'я, – підвищення рівня виживання та покращення якості життя пацієнтів після травм і захворювань опорно-рухового апарату. Здебільшого саме захворювання та травми кісток, суглобів призводять до тривалої втрати працездатності та інвалідизації хворих.

Традиційні моделі заміщення кісткових дефектів передбачають використання ауто- або алотрансплантатів. Однак такі методи мають низку обмежень і недоліків, що пов'язані з біосумісністю тканин й імовірністю передачі інфекцій від донора до реципієнта. В сучасній практиці для фіксації кісткових уламків і великих дефектів кісток, заміни суглобів штучними моделями при їх ураженні дегенеративно-деструктивними процесами та іншими захворюваннями, корекції деформацій хребців тощо все частіше використовують різні композитні матеріали.

Синтетичні імпланти можуть сприяти пришвидшенню темпів загоювання кісткової тканини [1,10]. Такі матеріали мають відповідати певним вимогам щодо безпечності, надійності, гіпоалергенності та біосумісності, вони мають бути інертними до живих тканин, не виявляти канцерогенного впливу, бути доволі механічно міцними та стійкими до впливу і внутрішнього середовища організму, й зовнішніх факторів.

Нині в ортопедії використовують імпланти та штучні суглоби з біоактивного скла, кальцій-фосфорної кераміки, армуючих матеріалів на основі вуглецевих нанотрубок, графену, оксиду графену [2, 10, 12]. Також широко застосовують імпланти на основі різних сплавів металів, як-от титан, медична сталь, кобальт, магній, цинк, золото тощо. Деякі сплави та полімери мають термочутливі властивості з ефектом пам'яті форми, інші характеризуються біорезорбтивними властивостями, і тому ці матеріали мають ширші можливості використання в різних галузях медицини [3–7]. Проте майже всі матеріали не позбавлені недоліків, тому потребують постійного вивчення та вдосконалення [6]. Саме це ставить все більше вимог для науковців і в галузі медицини, й інженерії для розроблення нових матеріалів. Усі матеріали, що застосовують у клінічній практиці, мають проходити доклінічне дослідження на лабораторних тваринах.

## Мета роботи

Порівняти морфологічні особливості регенерації стегнової кістки щурів при інтрамедулярному остеосинтезі з використанням медичної сталі та вуглець-вуглецевого композитного матеріалу.

## Матеріали і методи дослідження

У роботі досліджували стегову кістку 36 статевозрілих білих лабораторних щурів-самців лінії Вістар.

Тварин утримували в віварії Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького держав-

ного медичного університету. Всіх тварин утримували в окремих поліхлорвінілових клітках по 4–5 особин у кожній з вільним доступом до води та їжі. Під час дослідження дотримувались Директиви 2010/63/ЄС з захисту тварин Європейського Парламенту, принципів Гельсінської Декларації та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Дослідних тварин поділили на 2 групи. У першу групу включили щурів, яким в асептичних умовах під загальною анестезією з використанням тіопентал натрію («Тіопенат») в дозуванні 30 мг/кг внутрішньоочеревинно виконали латеральний доступ до стегнової кістки. За допомогою кісткових кусачок Лістона перекушували стегову кістку в ділянці діафіза. Для фіксації кісткових уламків у кісткомозковий канал вводили голку, виготовлену з медичної сталі. Рану пошарово зашивали. В другій групі тваринам здійснили оперативне втручання за такою самою методикою, але фіксацію кістки виконали інтрамедулярно, застосувавши штифт, що виготовлений із вуглець-вуглецевого композитного матеріалу (УУКМ ТУ У 33.1-13312223-004:2007).

У післяопераційному періоді здійснювали рентгенологічний контроль за допомогою апарата X-MIND Unity (Італія). Тварин виводили з експерименту на 30, 180 та 365 добу після оперативного втручання шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину тіопенталу натрію в дозуванні 50 мг/кг. Вилучений матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну.

Морфологічне дослідження виконали в лабораторії кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету. Перед початком гістологічних процедур із кістки вилучали композитний матеріал і голку. Матеріал декальцинували у 5 % розчині мурашиної кислоти, надалі промивали, зневоднювали у висхідній батареї спиртів за стандартною гістологічною методикою та заливали в парафін. На ротаційному мікроскопі HM 340e виготовляли серійні зрізи завтовшки 5 мкм, які після депарафінізації забарвлювали гематоксином та еозином для оглядової мікроскопії, а також використовували для імуногістохімічних (ІГХ) реакцій.

Для оцінювання метахромазії в ділянці регенерату забарвлювали толуїдиновим синім. Використовуючи мікроскоп PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина) та відеосистему Axiolab, визначали клітинний склад регенерату та вимірювали товщину кісткового регенерату. Для дослідження проліферативної активності в ділянці кісткового регенерату поставили ІГХ реакцію, використовуючи антитіла Ki-67 і CD-34. Депарафінізацію та демаскування антигенів виконали за допомогою РТ-модуля Thermo Scientific (Thermo Fisher Scientific) в EDTA-буфері рН 6,0. Ендогенну пероксидазу блокували за допомогою пероксидазного блоку. Як первинні антитіла застосували Ki-67 (M-19): sc-7846 (Santa Cruz Biotechnology), CD-34 (C-18): sc-7045 (Santa Cruz Biotechnology). Візуалізували за допомогою Master Polymer Plus HRP і DAB систем. Дозабарвлювали

гематоксиліном Майєра, заключали в бальзам. Експресію маркерів оцінювали, використовуючи програму ImageJ. У стандартизованих полях зору мікроскопа PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина) при збільшенні  $\times 400$  за допомогою кольорової деконволюції виділяли потрібний колір, обчислювали відносну площі ділянки, що мала таке забарвлення (експресія маркера).

Статистичний аналіз результатів виконали методами варіаційної статистики, застосували програму Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Достовірність відмінностей результатів оцінювали за допомогою *t*-критерію Стюдента для рівня вірогідності не менше ніж 95 % ( $p < 0,05$ ); це достатньо для медико-біологічних досліджень.

## Результати

Післяопераційний період у щурів обох груп перебігав без істотних ускладнень. Рани обробляли розчином йоду, загоєння відбувалось первинним натягом. Додаткове лікування не призначали, оскільки в ньому не було потреби.

Під час рентгенологічного дослідження на рівні перелому в двох стандартних проєкціях (прямій і бічній) на 30 добу після оперативного втручання в експериментальних тварин, у яких для фіксації кісткових уламків застосували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, спостерігали негомогенні тіні регенерату низької щільності, що заповнюють діастаз між уламками. Виражена періостальна й ендостальна реакція, зафіксували чітку лінію перелому. Композитний матеріал не контрастовано (рис. 1).

Під час гістологічного дослідження в групі тварин після інтрамедулярної фіксації кістки вуглець-вуглецевим композитним матеріалом виявили виражений регенерат, що складався здебільшого з волокнистої та хондрійної тканин. Періостальна, інтермедіарна й ендостальна мозоля складалася переважно з хондрійної тканини; це характерно для регенерації довгих трубчастих кісток. Ділянки між дрібними уламками кісток вповнені грубоволокнистою сполучною тканиною, що містить достатню кількість судин. На периферії інфільтрату виявили осередки мінералізації з утворенням первинних кісткових балок. У деяких препаратах у регенераті подекуди виявляли тонкі щільні, що не заповнені тканиною. Це може бути результатом значного діастазу між кістковими уламками. Вздовж місця, де знаходився імплант, сформувалася сполучнотканинна капсула, серед волокон якої виявляли залишки композитного матеріалу – чорні уламки різного розміру, що мали циліндричну форму (рис. 2).

При забарвленні толудіновим синім у регенераті спостерігали добре виражену реакцію метахромазії. Це свідчить про достатню наявність мукополісахаридів у складі регенерату (рис. 3.)

У групі тварин, у яких для фіксації кістки інтрамедулярно використали медичну сталь, на 30 добу дослідження виявили схожу морфологічну картину. Регенерат складався з грубоволокнистої сполучної тканини з осередками хондрійної тканини. У ній виявили зони гіпертрофії та резорбції хряща.

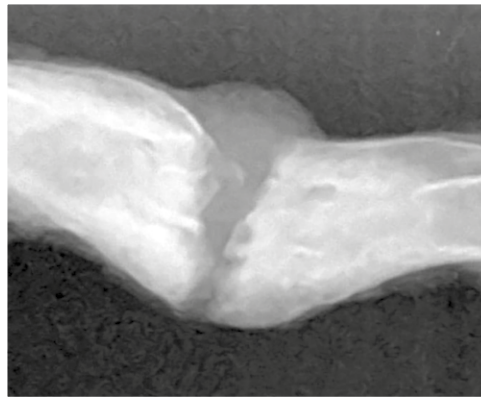


Рис. 1.  
Рентгенограма стенової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом. Бічна проєкція, 30 доба після операції.

У периферичній і центральній частинах визначили помірну кількість судин. При забарвленні толудіновим синім виявили нерівномірні прояви метахромазії регенерату (рис. 4).

CD-34 належить до маркерів ендотеліальних клітин, його можна використовувати під час оцінювання процесів регенеративної ревазуляризації. В обох експериментальних групах виявили експресію CD-34 на клітинах ендотелію капілярів.

Порівняльний аналіз експресії маркера CD-34 на 30 добу дослідження виявив статистично значуще збільшення відносної площі, яку займають CD-34<sup>+</sup> судини в групі експериментальних тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом –  $4,83 \pm 0,38$  (медіана експресії (Me) маркера становила 4,83 %; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 4,04–5,61 %), а в групі тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю –  $2,80 \pm 0,30$  (Me маркера – 2,67 %; 95 % ДІ 2,15–3,45 %;  $p = 0,000285$ ) (рис. 5).

В обох групах дослідження ядерна експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 визначена в клітинах регенерату та ендотелію капілярів.

Експресія Ki-67 на 30 добу дослідження в експериментальній групі тварин з використанням для інтрамедулярної фіксації кістки вуглець-вуглецевого композитного матеріалу вірогідно перевищувала показники другої групи тварин, де для фіксації застосовували медичну сталь:  $5,20 \pm 0,36$  (Me маркера становила 4,78 %; 95 % ДІ 4,44–5,96 %) – в групі з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом;  $2,48 \pm 0,32$  (Me маркера – 2,26 %; 95 % ДІ 1,83–3,14 %;  $p = 0,000001$ ) – у групі з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю (рис. 6, 7).

Через 6 місяців після оперативного втручання під час рентгенологічного дослідження місця перелому в експериментальній групі тварин після інтрамедулярної фіксації кістки композитним матеріалом лінія перелому малопомітна. Періостальні нашарування компактні, виступають над поверхнею кістки та об'єднують її кінці. У тварин, у яких для інтрамедулярного остеосинтезу застосували медичну сталь, визначили більш виражене періостальне нашарування (негомогенна тінь). Кінці кісткових уламків з'єднуються вздовж лінії перелому як веретеноподібне звуження. В проєкції кістковомозкової порожнини виявили щільні тіні ендостального регенерату (рис. 8).

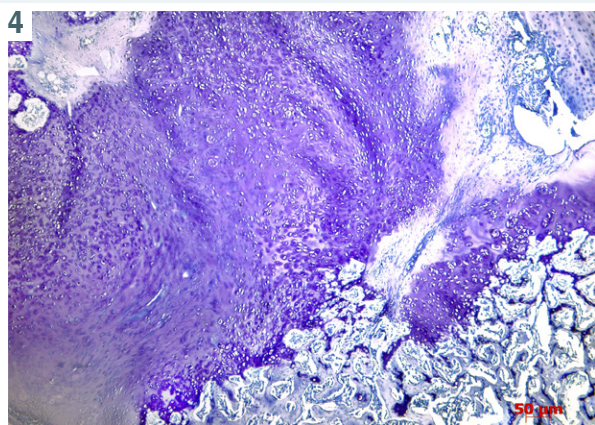
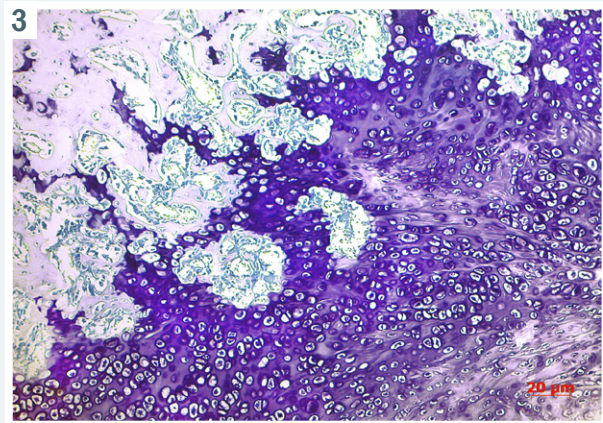
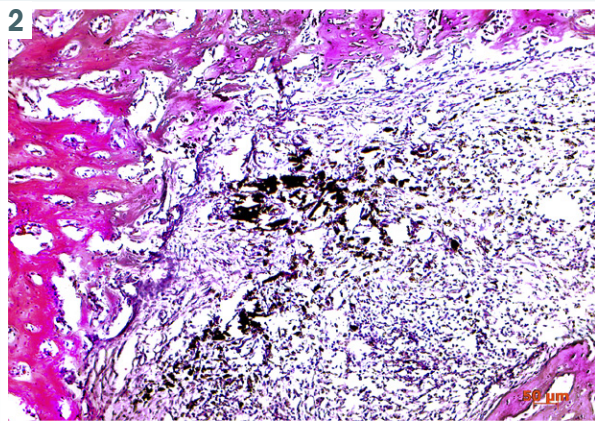


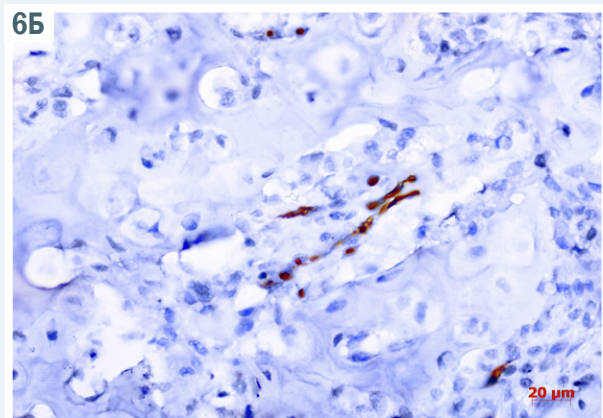
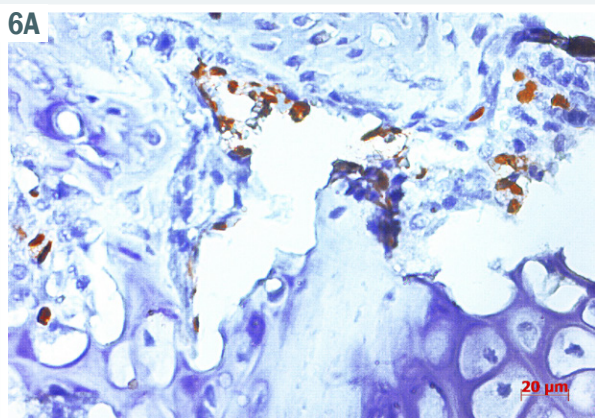
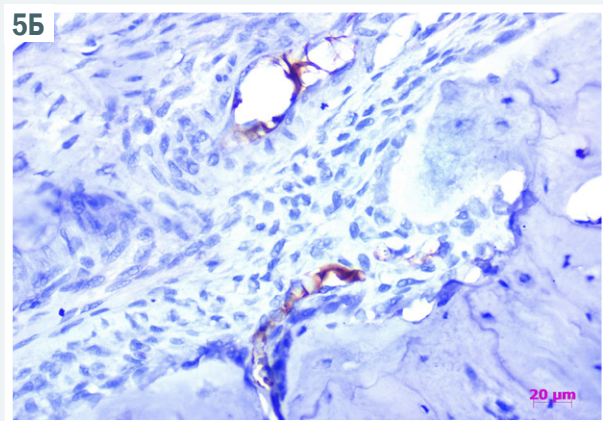
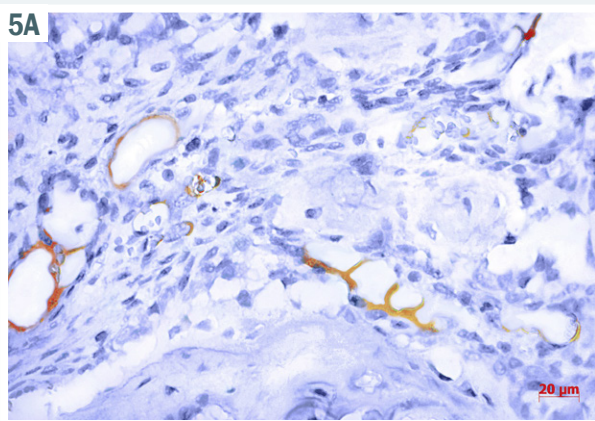
Рис. 2. Регенерат стегнової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом, 30 доба дослідження. Забарвлення гематоксилином та еозином.

Рис. 3. Регенерат стегнової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом, 30 доба дослідження. Забарвлення толуїдиновим синім. Метахромазія в регенераті.

Рис. 4. Регенерат стегнової кістки щура з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю, 30 доба дослідження. Забарвлення толуїдиновим синім. Метахромазія в регенераті.

Рис. 5. Експресія CD-34\*. А: експериментальна група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; Б: група тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.

Рис. 6. Експресія Ki-67\*. А: експериментальна група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; Б: група тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.



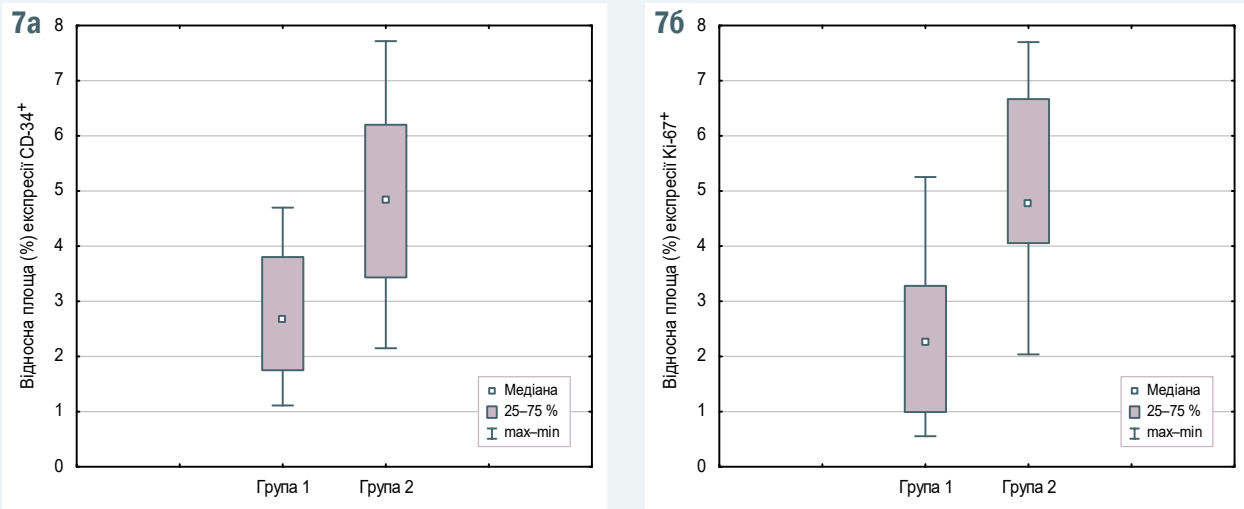


Рис. 7. Відносна площа (%) експресії CD-34\* (А) та Ki-67\* (Б), 30 доба дослідження. Група 1 – експериментальна група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; група 2 – тварини з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.

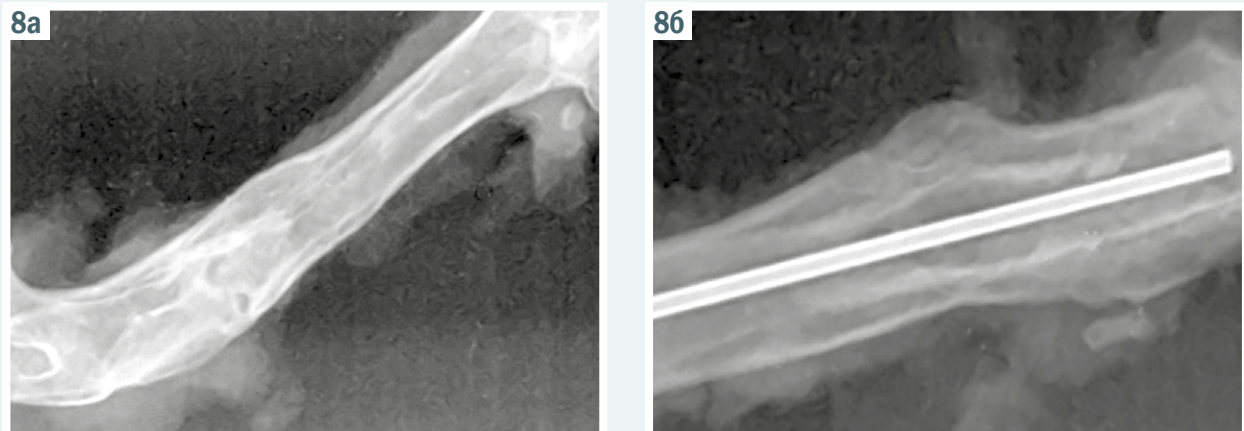


Рис. 8. Рентгенограма стегнової кістки щура експериментальної групи. Бічна проекція, 6 місяців після операції. А: група з інтрамедулярною фіксацією кістки композитним матеріалом; Б: група тварин з інтрамедулярною фіксацією кістки медичною сталлю.

Під час гістологічного дослідження встановили, що кісткові уламки з'єднані тонкими трабекулами. Регенерат складається з грубоволокнистої тканини з осередками хондрогенної тканини, містить достатню кількість судин. У періостальній, інтермедіарній та ендостальній зонах регенерату визначили ділянки мінералізації з утворенням кісткової тканини, що має грубоволокнисту, а подекуди структуровану пластинкову будову. Кінці уламків повністю з'єднані за допомогою кісткових трабекул пластинчастої будови, що перекривають лінію перелому. Навколо місця, де знаходився імплант, сформована сполучнотканинна капсула. В групі тварин, у яких для остеосинтезу використали медичну сталь, виявили схожу морфологічну картину, проте регенерат складався з менш зрілої кісткової тканини. Уламки з'єднані за допомогою грубоволокнистої сполучної тканини з осередками мінералізації та структуризації волокон. Під час імуногістохімічного дослідження експресію маркерів CD-34\* і Ki-67\* здебільшого виявляли на клітинах кісткового мозку.

Через 12 місяців після оперативного втручання в обох групах спостереження місце перелому представ-

лене структурованою пластинчастою кістковою тканиною, що містила зрілі та молоді остеоцити, канали остеона з судинами. В одному препараті в регенераті виявили окремі ділянки хондрійної тканини. Імовірно, це зумовлене значним діастазом і зміщенням уламків у післяопераційному періоді. Навколо місця, де розміщувався імплант, сформована сполучнотканинна капсула. Подекуди визначали залишки композиту в тканині. Результати морфологічного дослідження відповідають стадії завершення перебудови первинного регенерату та реструктуризації кістки.

## Обговорення

В останні 30 років різні вуглецеві біокомпозитні матеріали, що використовують для виготовлення імплантів і каркасів для фіксації кісток, все більше зацікавляють лікарів із різних галузей медицини.

Дослідження низки авторів підтверджують ефективність застосування імплантів на основі вуглецевих біокомпозитних матеріалів під час лікування переломів кісток [8]. Такі композитні матеріали мають дуже хороші

механічні характеристики, їх можна використовувати і самостійно, і як каркас для інших матеріалів, як покриття для імплантів [9,11]. Особливий інтерес викликають нові вуглецеві біокompatивні наноматеріали, що застосовують як 3D-бідруквані каркаси [14,15].

Дані, що одержали в нашому дослідженні, показали прискорення темпів перебудови кісткового регенерату в групі щурів, де використали вуглець-вуглецевий композитний матеріал як імплант для інтрамедулярного остеосинтезу.

Встановили статистично значуще збільшення експресії відносної площі, яку займають CD-34<sup>+</sup> судини в експериментальній групі тварин, де для інтрамедулярної фіксації стегнової кістки щурів застосували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, порівняно з іншою групою тварин, у якій для інтрамедулярної фіксації кістки використали медичну сталь (4,80 ± 0,40 – у групі композитного матеріалу, 2,80 ± 0,30 – в групі медичної сталі). Виявили також статистично вірогідне збільшення експресії ядерного маркера проліферації Ki-67\* (5,20 ± 0,36 – у групі з використанням композитного вуглець-вуглецевого композитного матеріалу, 2,48 ± 0,32 – у групі з використанням медичної сталі). Отже, вуглець-вуглецевий композитний матеріал чинить ангіогенний ефект у кістковому регенераті, що пришвидшує темпи остеоінтеграції та регенерації кістки.

Подібний ангіогенний та остеогенний ефекти встановили в інших дослідженнях на щурах з використанням композитного каркасу PLGA/TCP/Puerarin, а також у дослідженнях з використанням оксиду графену та графену як каркасів для регенерації кісток [1,10,12,13].

Аналогічний стимулювальний остеогенний ефект у дослідженнях регенерації кісткової тканини з використанням нанокompatивних матеріалів на основі графену (in vivo) описали J. H. Lee et al. Автори встановили, що нанокompatивні матеріали rGO та hAp можуть не тільки стимулювати остеогенез MC3T3-E1 остеобластів, але й посилюють утворення нової кістки без виникнення реакції запальної відповіді [16].

Отже, результати нашого дослідження збігаються з даними досліджень (in vivo та in vitro) інших авторів, котрі вивчали ефективність використання сучасних біокompatивних матеріалів на основі вуглецю.

## Висновки

1. В експериментальній групі тварин, де використали вуглець-вуглецевий композитний матеріал, прискорюються темпи утворення та перебудови кісткового регенерату внаслідок стимуляції росту судин, що підтверджено експресією ІГХ-маркерів.

2. У тварин, у котрих застосували вуглець-вуглецевий композитний матеріал, на 30 добу дослідження достовірно збільшувалася експресія ІГХ-маркера CD-34 в ендотелії судин.

3. У групі експериментальних тварин, де використали вуглець-вуглецевий композитний матеріал, на 30 добу дослідження вірогідно збільшилася експресія ІГХ-маркера Ki-67 в ендотелії судин і клітинах регенерату.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні дослідження біоінтеграції та регенерації

кістки з використанням вуглець-вуглецевих композитних матеріалів, вивченні співвідношення остеоцитів, остеобластів та остеокластів в регенераті, відносної площі та співвідношення окремих структур регенерату, а також дослідженні експресії маркерів колагенів.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Морфологічні особливості перебудови кісток в умовах їх полісегментарного ушкодження та хірургічної корекції», держреєстрація № 0120U103164.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 29.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 05.10.2022

## Відомості про авторів:

Чорний В. В., асистент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0902-7616](https://orcid.org/0000-0003-0902-7616)

Богданов П. В., канд. мед. наук, старший викладач каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1533-6370](https://orcid.org/0000-0002-1533-6370)

## Information about authors:

Chornyi V. V., MD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bohdanov P. V., MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] New use for old drug: Local delivery of puerarin facilitates critical-size defect repair in rats by promoting angiogenesis and osteogenesis / H. Cao, L. Li, L. Li et al. *Journal of orthopaedic translation*. 2022. Vol. 36. P. 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.003>
- [2] An overview of graphene-based hydroxyapatite composites for orthopedic applications / M. Li, P. Xiong, F. Yan et al. *Bioactive materials*. 2018. Vol. 3, Iss. 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.01.001>
- [3] Clinical translation and challenges of biodegradable magnesium-based interference screws in ACL reconstruction / Y. Luo, C. Zhang, J. Wang et al. *Bioactive materials*. 2021. Vol. 6, Iss. 10. P. 3231-3243. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.032>
- [4] 3D-printed NIR-responsive shape memory polyurethane/magnesium scaffolds with tight-contact for robust bone regeneration / Y. Zhang, C. Li, W. Zhang et al. *Bioactive materials*. 2021. Vol. 16. P. 218-231. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.12.032>
- [5] Biologically modified implantation as therapeutic bioabsorbable materials for bone defect repair / C. Li, H. Lv, Y. Du et al. *Regenerative therapy*. 2021. Vol. 19. P. 9-23. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.12.004>
- [6] Advanced biomaterials for repairing and reconstruction of mandibular defects / Q. Zhang, W. Wu, C. Qian et al. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*. 2019. Vol. 103. P. 109858. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109858>
- [7] Bioresorbable materials for orthopedic applications (Lactide and glycolide based) / B. Prabhu, A. Karau, A. Wood et al. *Orthopedic Biomaterials: Progress in Biology, Manufacturing, and Industry Perspectives*. Springer International Publishing. 2018. P. 287-344. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-89542-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-89542-0_13)
- [8] Graphene-Based Nanocomposites as Promising Options for Hard Tissue Regeneration / Y. C. Shin, S. J. Song, S. J. Jeong et al. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018. Vol. 1078. P. 103-117. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2_6)
- [9] Review on carbon nanomaterials as typical candidates for orthopaedic coatings / S. Y. Bhong, N. More, M. Choppadandi, G. Kapusetti. *SN Applied Sciences*. 2019. Vol. 1. P. 76. <https://doi.org/10.1007/s42452-018-0082-z>

- [10] Eckhart, K. E., & Sydlík, S. A. (). Functional Graphenic Materials, Graphene Oxide, and Graphene as Scaffolds for Bone Regeneration / Z. M. Wright, A. M. Arnold, B. D. Holt et al. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2019. Vol. 5, Iss. 2. P. 190-209. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0081-z>
- [11] Graphene Oxides/Carbon Nanotubes–Hydroxyapatite Nanocomposites for Biomedical Applications / R. Barabás, E. de Souza Ávila, L. O. Ladeira et al. *Arabian Journal for Science and Engineering*. 2020. Vol. 45, Iss. 1. P. 219-227. <https://doi.org/10.1007/s13369-019-04058-4>
- [12] Cheng X., Wan Q., Pei X. Graphene Family Materials in Bone Tissue Regeneration: Perspectives and Challenges. *Nanoscale research letters*, 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. 289. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2694-z>
- [13] Osteoblastic differentiation of stem cells induced by graphene oxide-hydroxyapatite-alginate hydrogel composites and construction of tissue-engineered bone / X. Li, J. Chen, Z. Xu et al. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2020. Vol. 31, Iss. 12. <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06467-6>
- [14] In vitro characterization of 3D printed scaffolds aimed at bone tissue regeneration / J. C. Boga, S. P. Miguel, D. de Melo-Diogo et al. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2018. Vol. 165. P. 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.02.038>
- [15] 3D-printed bioceramic scaffolds with antibacterial and osteogenic activity / Y. Zhang, D. Zhai, M. Xu et al. *Biofabrication*, 2017. Vol. 9, Iss. 2. P. 025037. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa6ed6>
- [16] Enhanced Osteogenesis by Reduced Graphene Oxide/Hydroxyapatite Nanocomposites / J. H. Lee, Y. C. Shin, S. M. Lee et al. *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 18833. <https://doi.org/10.1038/srep18833>
- Nanotubes–Hydroxyapatite Nanocomposites for Biomedical Applications. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(1), 219-227. <https://doi.org/10.1007/s13369-019-04058-4>
- [12] Cheng, X., Wan, Q., & Pei, X. (2018). Graphene Family Materials in Bone Tissue Regeneration: Perspectives and Challenges. *Nanoscale research letters*, 13(1), 289. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2694-z>
- [13] Li, X., Chen, J., Xu, Z., Zou, Q., Yang, L., Ma, M., Shu L., He Z., & Ye, C. (2020). Osteoblastic differentiation of stem cells induced by graphene oxide-hydroxyapatite-alginate hydrogel composites and construction of tissue-engineered bone. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 31(12). <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06467-6>
- [14] Boga, J. C., Miguel, S. P., de Melo-Diogo, D., Mendonça, A. G., Louro, R. O., & Correia, I. J. (2018). In vitro characterization of 3D printed scaffolds aimed at bone tissue regeneration. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 165, 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.02.038>
- [15] Zhang, Y., Zhai, D., Xu, M., Yao, Q., Zhu, H., Chang, J., & Wu, C. (2017). 3D-printed bioceramic scaffolds with antibacterial and osteogenic activity. *Biofabrication*, 9(2), 025037. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa6ed6>
- [16] Lee, J. H., Shin, Y. C., Lee, S. M., Jin, O. S., Kang, S. H., Hong, S. W., Jeong, C. M., Huh, J. B., & Han, D. W. (2015). Enhanced Osteogenesis by Reduced Graphene Oxide/Hydroxyapatite Nanocomposites. *Scientific reports*, 5, 18833. <https://doi.org/10.1038/srep18833>

## References

- [1] Cao, H., Li, L., Li, L., Meng, X., Liu, Y., Cheng, W., Zhang, P., Gao, Y., Qin, L., & Wang, X. (2022). New use for old drug: Local delivery of puerarin facilitates critical-size defect repair in rats by promoting angiogenesis and osteogenesis. *Journal of orthopaedic translation*, 36, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.003>
- [2] Li, M., Xiong, P., Yan, F., Li, S., Ren, C., Yin, Z., Li, A., Li, H., Ji, X., Zheng, Y., & Cheng, Y. (2018). An overview of graphene-based hydroxyapatite composites for orthopedic applications. *Bioactive materials*, 3(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.01.001>
- [3] Luo, Y., Zhang, C., Wang, J., Liu, F., Chau, K. W., Qin, L., & Wang, J. (2021). Clinical translation and challenges of biodegradable magnesium-based interference screws in ACL reconstruction. *Bioactive materials*, 6(10), 3231-3243. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.032>
- [4] Zhang, Y., Li, C., Zhang, W., Deng, J., Nie, Y., Du, X., Qin, L., & Lai, Y. (2021). 3D-printed NIR-responsive shape memory polyurethane/magnesium scaffolds with tight-contact for robust bone regeneration. *Bioactive materials*, 16, 218-231. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.12.032>
- [5] Cao, H., Li, L., Li, L., Meng, X., Liu, Y., Cheng, W., Zhang, P., Gao, Y., Qin, L., & Wang, X. (2022). New use for old drug: Local delivery of puerarin facilitates critical-size defect repair in rats by promoting angiogenesis and osteogenesis. *Journal of orthopaedic translation*, 36, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.05.003>
- [6] Zhang, Q., Wu, W., Qian, C., Xiao, W., Zhu, H., Guo, J., Meng, Z., Zhu, J., Ge, Z., & Cui, W. (2019). Advanced biomaterials for repairing and reconstruction of mandibular defects. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 103, 109858. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109858>
- [7] Prabhu, B., Karau, A., Wood, A., Dadsetan, M., Liedtke, H., & DeWitt, T. (2018). Bioresorbable materials for orthopedic applications (Lactide and glycolide based). In *Orthopedic Biomaterials: Progress in Biology, Manufacturing, and Industry Perspectives* (pp. 287-344). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-89542-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-89542-0_13)
- [8] Shin, Y. C., Song, S. J., Jeong, S. J., Kim, B., Kwon, I. K., Hong, S. W., Oh, J. W., & Han, D. W. (2018). Graphene-Based Nanocomposites as Promising Options for Hard Tissue Regeneration. *Advances in experimental medicine and biology*, 1078, 103-117. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2_6)
- [9] Bhong, S. Y., More, N., Choppadandi, M., & Kapusetti, G. (2019). Review on carbon nanomaterials as typical candidates for orthopaedic coatings. *SN Applied Sciences*, 1, 76. <https://doi.org/10.1007/s42452-018-0082-z>
- [10] Wright, Z. M., Arnold, A. M., Holt, B. D., Eckhart, K. E., & Sydlík, S. A. (2019). Functional Graphenic Materials, Graphene Oxide, and Graphene as Scaffolds for Bone Regeneration. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 5(2), 190-209. <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0081-z>
- [11] Barabás, R., de Souza Ávila, E., Ladeira, L. O., António, L. M., Tötös, R., Simedru, D., Bizo L., Cadar, O. (2020). Graphene Oxides/Carbon

# Prognostic role of demographic indicators and Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19)

V. V. Cherkaskyi<sup>ID</sup> B,C,D, O. V. Riabokon<sup>ID</sup> \*A,F, Yu. Yu. Riabokon<sup>ID</sup> C,E

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

**Key words:**  
coronavirus disease COVID-19, viral infection, comorbidity, risk factors, prognosis.

**Pathologia**  
2022; 19 (3), 214-220

\*E-mail:  
ryabokonzsmu@ukr.net

**Aim.** The aim of our work is to establish the prognostic significance of demographic indicators and the Charlson comorbidity index (CCI) in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19).

**Material and methods.** The research included 211 oxygen-dependent patients with COVID-19: I group – 94 patients who recovered; II group – 117 patients, the disease ended fatally. We used the WHO age classification when analyzing the age structure of patients. The Charlson comorbidity index was calculated for each patient. The patients were divided into groups. Statistical data processing was carried out in the program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J).

**Results.** It was established that the median age of the II group patients was higher ( $P < 0.001$ ) than patients the I in group. Elderly patients were more often registered in the II group than among patients in group I (25.6 % vs. 8.5 %,  $P = 0.001$ ). Middle-aged patients were more often registered in the I group than among patients in the II group (34.0 % vs. 19.4 %,  $P = 0.02$ ). According to the result of the ROC analysis, the prognostic value of the age of the patients was established, namely, under conditions of age  $>66$  years ( $AUC = 0.636$ ,  $P = 0.002$ ), the probability of a fatal outcome of COVID-19 was significant.

Analysis of the influence of comorbid conditions on the risk of COVID-19 fatal outcome in oxygen-dependent patients according to the CCI showed that the absence of comorbid pathology was more common among patients of group I than among patients of group II (12.8 % vs. 2.6 %,  $P = 0.004$ ). The level of CCI in patients of the II group significantly exceeded the corresponding indicator of the patients of the I group ( $P < 0.01$ ), who recovered. According to the obtained result of the ROC analysis, the prognostic value of this indicator was established, namely under the conditions of the CCI index  $>5$  in oxygen-dependent patients with COVID-19 ( $AUC = 0.652$ ,  $P < 0.001$ ) the probability of fatal outcome of the disease was significant.

**Conclusions.** In oxygen-dependent patients with COVID-19, patient age and comorbidity are associated with disease outcome. Under conditions of age  $>66$  years ( $AUC = 0.636$ ,  $P = 0.002$ ) and the Charlson comorbidity index  $>5$ , the probability of a fatal outcome of the disease is significant ( $AUC = 0.652$ ,  $P < 0.001$ ).

**Ключові слова:**  
коронавірусна хвороба COVID-19, вірусна інфекція, коморбідність, фактори ризику, прогноз.

**Патологія. 2022.**  
Т. 19, № 3(56).  
С. 214-220

## Прогностична роль демографічних показників та індексу коморбідності Charlson у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19)

В. В. Черкаський, О. В. Рябоконе, Ю. Ю. Рябоконе

**Мета роботи** – встановити прогностичну значущість демографічних показників та індексу коморбідності Charlson у кисневозалежних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19).

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 211 кисневозалежних хворих на COVID-19: I група – 94 пацієнти, які одужали; II група – 117 осіб, у котрих захворювання завершилося летально. Під час аналізу вікової структури хворих користувалися класифікацією віку ВООЗ (2015). У кожного пацієнта розраховували індекс коморбідності Charlson (CCI). Статистичне опрацювання здійснили в програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

**Результати.** Встановлено, що у хворих II групи медіана віку вища ( $p < 0,001$ ), ніж у хворих I групи. У II групі було більше пацієнтів старечого віку, ніж у I (25,6 % проти 8,5 %,  $p = 0,001$ ), а пацієнтів середнього віку було більше у I групі, ніж у II (34,0 % проти 19,4 %,  $p = 0,02$ ). За результатами ROC-аналізу встановлена прогностична цінність віку пацієнтів. Так, якщо вік хворого становив  $>66$  років ( $AUC = 0,636$ ,  $p = 0,002$ ), імовірність летального результату COVID-19 значуща.

Аналіз впливу коморбідних станів на ризик летального наслідку COVID-19 у кисневозалежних хворих за CCI показав, що коморбідні патології частіше не діагностували в хворих I групи, ніж у пацієнтів із II (12,8 % проти 2,6 %,  $p = 0,004$ ). Рівень CCI у хворих II групи перевищував відповідний показник пацієнтів I групи ( $p < 0,01$ ), які одужали. У результаті ROC-аналізу визначили прогностичну цінність цього показника. Так, якщо CCI становив  $>5$  у кисневозалежних хворих на COVID-19 ( $AUC = 0,652$ ,  $p < 0,001$ ), імовірність летального наслідку хвороби значуща.

**Висновки.** У кисневозалежних хворих на COVID-19 вік пацієнта та коморбідність мають зв'язок із наслідком хвороби. Якщо вік пацієнтів становив  $>66$  років ( $AUC = 0,636$ ,  $p = 0,002$ ), а індекс коморбідності Charlson  $>5$ , імовірність летального наслідку хвороби значуща ( $AUC = 0,652$ ,  $p < 0,001$ ).



The new coronavirus disease (COVID-19), the etiological factor of which is SARS-CoV-2, has a wide range of clinical manifestations, ranging from almost asymptomatic to extremely severe with a significant risk of death. Already one of the first meta-analyses, which included 61 research from 11 countries of the world (59 254 patients), showed that 81.4 % cases of this disease were mild, 13.9 % were severe, and 4.7 % were critical [1]. However, the mortality rate from COVID-19 in different countries of the world had significant differences. In the first year of the pandemic, before the advent of vaccination, the mortality rate in Italy was 7.2–8.0 %, compared to 2.3–3.8 % in China and about 0.6 % in the South Korea [2,3]. At the same time, attention was drawn to the role of demographic indicators and comorbid pathology as risk factors for the development of a severe course of this infection and fatal consequences.

Increasing the age of patients with COVID-19 is clearly associated with a worse prognosis, but statistical data from different countries of the world have certain discrepancies. Thus, 80 % of patients died over the age of 65 years old in China, and in the USA, the mortality rate among patients over 70 years old was 15 % [4]. According to the American study [5], which included 4226 patients, the highest mortality rate (10–27 %) was observed among people over 85 years old. At the same time, among patients with COVID-19 aged from 20 to 54 years, the mortality rate was less than 1.0 %, and among patients under the age of 19, no deaths were registered [5]. A certain amount of research is devoted to determining the role of gender differences in the course of COVID-19. Thus, the first Chinese studies showed that the mortality rate among men was 2.8 % against 1.7 % among women [6]. However, data on the level of infection with the SARS-CoV-2 virus of different sexes people have certain contradictions. Thus, according to some authors [3], COVID-19 affects both genders equally. According to other researchers [1], among those infected with SARS-CoV-2, women predominate, and the infection rate among men is lower and is 45.8 %. However, according to the results of research by other authors [7], the opposite pattern was established, which indicates the predominance of men among those infected with SARS-CoV-2.

Today, it is clearly understood that the presence of comorbid conditions has a negative influence on the course of COVID-19 and its consequences. A retrospective analysis of the new coronavirus disease course showed that in the presence of a comorbid pathology in patients older than 60 years, the disease on COVID-19 had a more aggressive character with the development of critical complications with a rapid increase in the mortality rate [4,5,8,9]. In Chinese study, attention was paid to the risk of COVID-19 adverse outcome in patients who had 2 or more comorbidities. At the same time, the highest probability of developing severe acute respiratory distress syndrome occurred with the combination of arterial hypertension and diabetes [10]. During the same period, American researchers, analyzed 5700 patients from 12 New York clinics who required hospitalization due to COVID-19, determined that the most common concomitant diseases were hypertension (56.6 %), obesity (41.7 %) and diabe-

tes (33.8 %) [11]. Data from two meta-analyses proved that cancer, chronic kidney disease, cardiovascular disease, diabetes, and hypertension are independently associated with a significantly higher risk of death from COVID-19 [12,13].

Today, the search for informative ways to assess demographic indicators in relation to comorbid conditions in predicting the course of COVID-19 continues. In this manner, the Charlson comorbidity index attracts attention, which considers both the patient's age and certain pathological conditions [14]. Recently, individual studies appear [15,16] that consider the Charlson comorbidity index (CCI) in the assessment of the prognosis when using different treatment options for patients with COVID-19. Therefore, in our opinion, it is important to find out its prognostic significance in oxygen-dependent patients with COVID-19.

## Aim

The aim of our work is to establish the prognostic significance of demographic indicators and the Charlson comorbidity index in oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19).

## Materials and methods

The research included 211 oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19), who were treated in the intensive care unit of the Municipal Non-Profit Enterprise "Regional infectious clinical hospital" Zaporizhzhia Regional Council for the period from September 2020 to December 2021. The age of the patients ranged from 28 to 89 years; the median age was 66.0 [58.0; 73.0] years old. 118 men and 93 women were included in the research. The diagnosis of COVID-19 in all patients was confirmed by the isolation of RNA-SARS-CoV-2 in the nasopharyngeal mucus by the polymerase chain reaction method at the "Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine". All patients were not vaccinated against COVID-19. The exclusion criteria were patients with somatic and oncological pathology in the stage of decompensation.

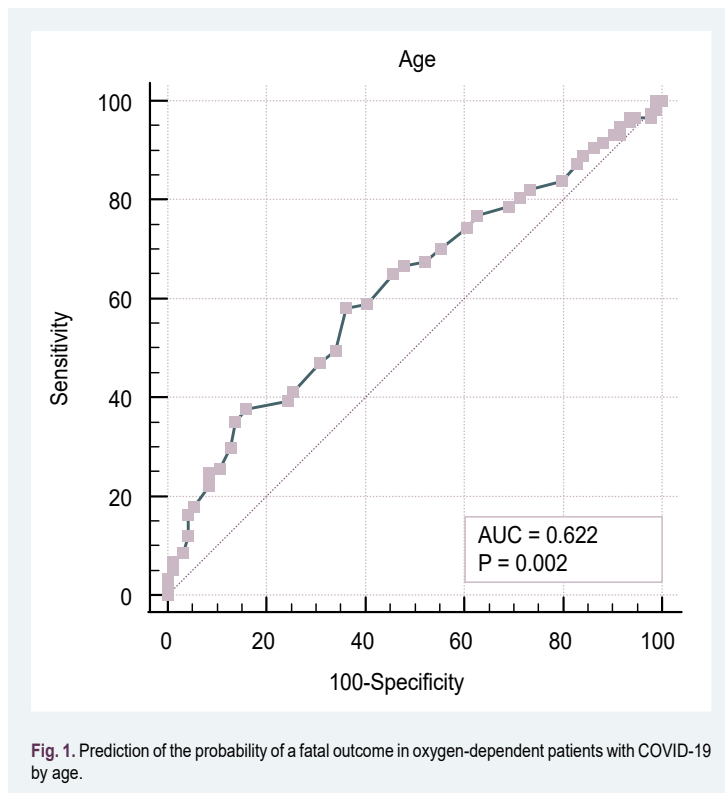
All patients were examined and treated in accordance with the regulations in force at the relevant time. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.03.2020 No. 722 "Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19)" (as amended by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 17.09.2020 No. 2122 "On amendments to the Standards of medical care "Coronavirus disease (COVID-19)". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 10 dated 07.01.2021 "On approval of amendments to the Standards of medical care "Coronavirus disease (COVID-19)". Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 6, 2021 No. 638 "Protocol for the provision of medical assistance for the treatment of the coronavirus disease (COVID-19)".

When analyzing the age structure of patients, the age classification of WHO (2015) was used. The CCI was calculated for each patient, which was determined by considering a certain concomitant pathology and the age of the patient [14]. Oxygen-dependent patients

**Table 1.** Demographic indicators of oxygen-dependent patients with coronavirus disease (COVID-19) depending on the consequences of the disease

Indicator, units of measurement	Patients, n = 221	Patients	
		I group, n = 94	II group, n = 117
Men, abs. (%)	118 (55.9 %)	54 (57.4 %)	64 (54.7 %)
Women, abs. (%)	93 (44.1 %)	40 (42.6 %)	53 (45.3 %)
Age, Me [ $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ] years old	66.0 [58.0; 73.0]	63.0 [56.0; 70.0]	67.0 [60.0; 75.0]*
Young age, abs. (%)	7 (3.3 %)	3 (3.2 %)	4 (3.4 %)
Average age, abs. (%)	55 (26.1 %)	32 (34.0 %)	23 (19.4 %)*
Old age, abs. (%)	111 (52.6 %)	51 (54.3 %)	60 (51.3 %)
Senile age, abs. (%)	38 (18.0 %)	8 (8.5 %)	30 (25.6 %)*

\*: the difference is significant, compared to patients of the I group ( $P < 0.05$ ).



**Fig. 1.** Prediction of the probability of a fatal outcome in oxygen-dependent patients with COVID-19 by age.

with a severe course of the disease were divided into groups: I group – 94 patients who recovered; II group – 117 patients, the disease ended fatally. All patients were included in the study on a random basis and informed written consent.

Statistical data processing was carried out using the created patient database in the program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., Serial No. JPZ8041382130ARCN10-J). The  $\chi^2$  criterion was used to determine the differences between qualitative features. When comparing the age of patients, the Mann–Whitney test was used, and the data were presented accordingly Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ].

The critical level of significance when testing statistical hypotheses in this research is equal to 0.05. ROC analysis with a cut-off point was performed to determine the effect of age and the degree of reliability of the CCI for predicting mortality outcomes in oxygen-dependent patients with COVID-19.

## Results

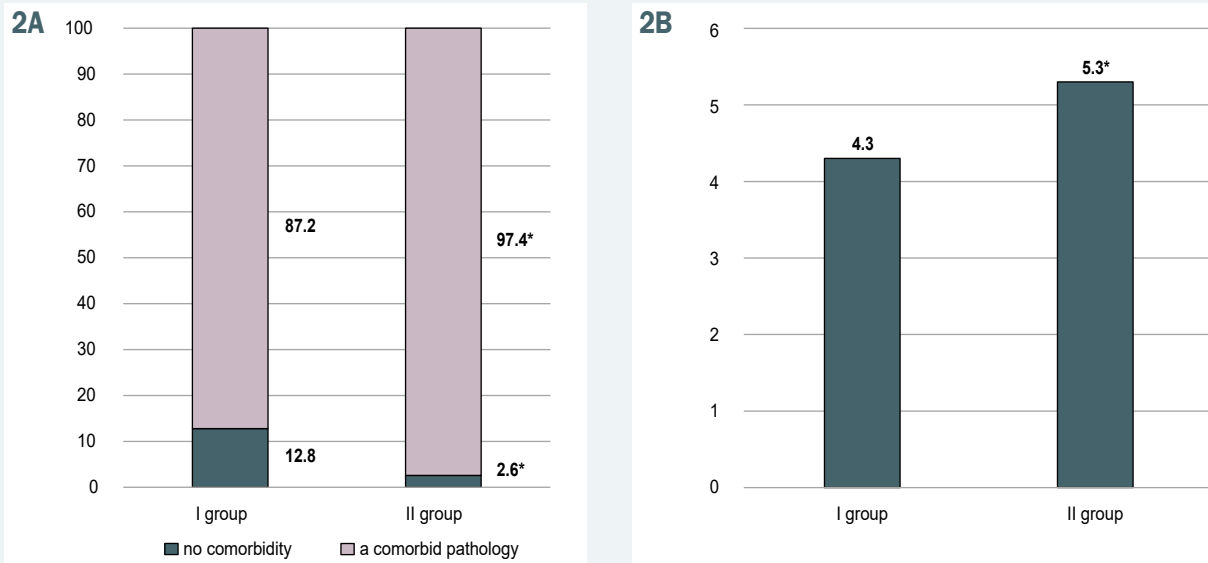
According to the results of the analysis of the demographic indicators of oxygen-dependent patients with COVID-19, it was established that the median age of patients with a fatal outcome of the disease was statistically significantly higher ( $P < 0.001$ ) than in group I patients who recovered. Analyzing of the oxygen-dependent patients age structure with COVID-19 shown that every second patient of both group was elderly, and there were only a few cases of young patients among oxygen-dependent patients. Statistically significant differences were established in the frequency of middle-aged and elderly patients registration in research groups. Thus, elderly patients more often registered in the group with COVID-19 fatal outcome than among patients in group I (25.6 % vs. 8.5 %,  $\chi^2 = 10.36$ ,  $P = 0.001$ ). Middle-aged patients, vice versa, were more often registered in the group of oxygen-dependent patients who recovered than among patients of the II group (34.0 % vs. 19.4 %,  $\chi^2 = 5.57$ ,  $P = 0.02$ ) (Table 1).

Among oxygen-dependent patients with COVID-19, there was a tendency for men to predominate over women (55.9 % vs. 44.1 %,  $P > 0.05$ ). This ratio was preserved in each researched groups of patients, so, the gender of oxygen-dependent patients with COVID-19 did not have a statistically significant effect on the risk of developing a fatal outcome of the disease ( $P > 0.05$ ) (Table 1).

To establish the influence of age in oxygen-dependent patients with COVID-19 on development of the disease fatal outcome was performed ROC-analysis with determination of the cut-off point. According to the obtained ROC-analysis result, the diagnostic value of this indicator in oxygen-dependent patients with COVID-19 was established the age limit, which indicates a high probability of disease fatal outcome, was 66 years old (AUC = 0.622,  $P = 0.002$ ). In oxygen-dependent patients with COVID-19 >66 years old (AUC = 0.636; sensitivity – 58.1 %, specificity – 63.8 %), the probability of a fatal outcome of COVID-19 is significant ( $P = 0.002$ ) (Fig. 1).

In the subsequent part of the work, the influence of comorbid conditions on the risk of COVID-19 fatal outcome in oxygen-dependent patients was analyzed according to CCI, which takes into account not only certain comorbid conditions, but also the age of the patient (if age is over 40 years old). It was established that the absence of comorbid pathology was more common among patients of group I than among patients of group II, in which the disease ended fatally (12.8 % vs. 2.6 %,  $\chi^2 = 8.21$ ,  $P = 0.004$ ). CCI level in patients of the II group significantly exceeded the corresponding indicator of the patients of the I group ( $P < 0.01$ ), who recovered (Fig. 2).

A comparison of comorbid conditions frequency, which are considered when calculating the CCI, in oxygen-dependent patients with COVID-19, depending on the consequences of the disease, showed that the presence of ischemic heart disease and chronic kidney disease of the III–IV stages increases the risk of a fatal outcome. Thus, among patients of the II group more often than among patients of the I group, ischemic heart disease occurred (84.6 % vs. 43.2 %,  $\chi^2 = 39.24$ ,  $P = 0.0001$ ), the presence of a myocardial infarction in the anamnesis (12.8 % vs. 4.3 %,  $\chi^2 = 4.67$ ,  $P = 0.03$ ), congestive heart failure (13.7 % vs. 4.3 %,  $\chi^2 = 5.39$ ,



**Fig. 2.** Comparison of the frequency of presence of comorbid pathology (A) and the level of CCI (B) in oxygen-dependent patients with COVID-19, depending on the outcome of the disease.

$P = 0.02$ ) and chronic kidney disease of the III–IV stages (70.1 % vs. 46.8 %,  $\chi^2 = 11.74$ ,  $P = 0.0006$ ). The analysis of patients age structure that older than 40 years according to the CCI showed that among patients of the II group, there were more patients aged 80–89 years than in the I group (17.9 % vs. 5.3 %,  $\chi^2 = 7.70$ ,  $P = 0.005$ ) and less often there were patients aged 50–59 years (16.2 % vs. 28.7 %,  $\chi^2 = 4.77$ ,  $P = 0.03$ ) (Table 2).

To establish the influence of comorbidity and age according to CCI on the development of disease fatal outcome in oxygen-dependent patients with COVID-19, ROC analysis was performed with the determination of the cut-off point. According to the obtained result of the ROC-analysis, the diagnostic value of this indicator in oxygen-dependent patients with COVID-19 was established, namely the threshold level of CCI, which indicates a high probability of disease fatal outcome, was  $>5$  (AUC = 0.652,  $P < 0.001$ ). That is, under the conditions of the CCI  $>5$  in oxygen-dependent patients with COVID-19 (AUC = 0.652; sensitivity – 47.0 %, specificity – 80.9 %) the probability of disease fatal outcome is significant ( $P < 0.001$ ) (Fig. 3).

## Discussion

The data of modern research demonstrate the connection of COVID-19 fatal outcome risk with increasing age of patients and the presence of comorbid pathology. Researchers [8] believe that age over 50 years is one of COVID-19 adverse course predictor, which directly affects the 28-day patient mortality hospitalized in the intensive care unit for artificial lung ventilation. However, patients over 60 years old have a higher risk of fatal COVID-19, especially when combined with such diseases as chronic cardiovascular diseases, diabetes and obesity [4,8,9,17]. At the same time, researchers [18] considered age over 70 to be a risk factor for mortality, regardless of comorbid pathology. According to the results of our research, in oxygen-dependent patients with COVID-19 who were treated

**Table 2.** The frequency of comorbid conditions and age categories, which are considered by CCI, in oxygen-dependent patients with COVID-19 depending on the consequences of the disease, abs. (%)

Indicator, units of measurement	Patients, n = 211	Patients	
		I group, n = 94	II group, n = 117
Ischemic heart disease, in particular:	140 (66.4 %)	41 (43.2 %)	99 (84.6 %)*
– myocardial infarction	19 (9.0 %)	4 (4.3 %)	15 (12.8 %)*
– congestive heart failure	20 (9.5 %)	4 (4.3 %)	16 (13.7 %)*
Diseases of peripheral arteries	6 (2.8 %)	0 (0%)	6 (5.1 %)
Cerebrovascular diseases	14 (6.6 %)	4 (4.3 %)	10 (8.5 %)
Chronic obstructive lung diseases	24 (11.4 %)	13 (13.8 %)	11 (9.4 %)
Diabetes, in particular:	64 (30.3 %)	23 (24.5 %)	41 (35.0 %)
– compensated	51 (24.2 %)	20 (21.3 %)	31 (26.5 %)
– with organ damage	13 (6.1 %)	3 (3.2 %)	10 (8.5 %)
Diseases of connective tissue	8 (3.8 %)	5 (5.3 %)	3 (2.6 %)
Liver disease, in particular:	17 (8.1 %)	9 (9.6 %)	8 (6.8 %)
– mild or moderate severity	16 (7.6 %)	9 (9.6 %)	7 (5.9 %)
– heavy	1 (0.5 %)	–	1 (0.9 %)
Chronic kidney disease of the III–IV stages	126 (59.7 %)	44 (46.8 %)	82 (70.1 %)*
Dementia	29 (13.7 %)	10 (10.6 %)	19 (16.2 %)
Ulcer disease	3 (1.4 %)	2 (2.1 %)	1 (0.9 %)
40–49 years old	10 (4.7 %)	6 (6.4 %)	4 (3.4 %)
50–59 years old	46 (21.8 %)	27 (28.7 %)	19 (16.2 %)*
60–69 years old	77 (36.5 %)	35 (37.2 %)	42 (35.9 %)
70–79 years old	46 (21.8 %)	19 (20.2 %)	27 (23.1 %)
80–89 years old	26 (12.3 %)	5 (5.3 %)	21 (17.9 %)*

\*: the difference is significant, compared to patients of the I group ( $P < 0.05$ ).

in the intensive care unit, age over 66 indicated a high probability of a fatal outcome of the disease (AUC = 0.636,  $P = 0.002$ ). At the same time, elderly patients were more often registered in the group with a fatal outcome of COVID-19 than among patients who recovered (25.6 % vs. 8.5 %,  $P = 0.001$ ).

Today, these patterns are explained by certain pathogenetic mechanisms. On the one hand, these age-related features of the expression of receptors for angiotensin-con-

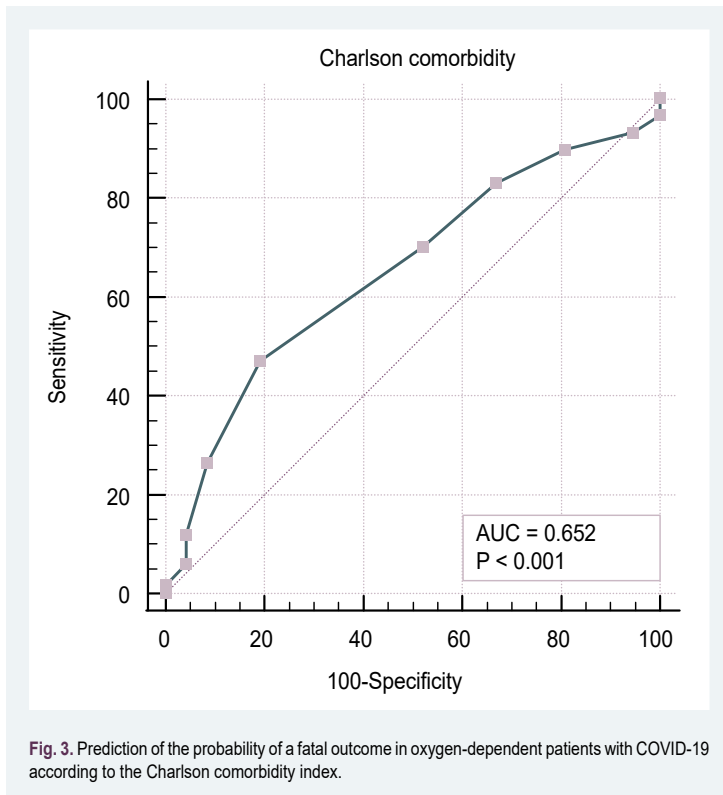


Fig. 3. Prediction of the probability of a fatal outcome in oxygen-dependent patients with COVID-19 according to the Charlson comorbidity index.

verting enzyme 2 (ACE 2). In the lungs of elderly people, there is a higher expression of ACE2, compared to young people and children, which explains the more aggressive viral load at the stage of entry the SARS-CoV-2 virus into the body of an elderly person [19,20]. On the other hand, one of the explanations for the relationship between the degree of COVID-19 course severity in elderly people and the development of complications is acquired immune dysfunction, that is an integral part of the natural aging process and is closely related to the presence of chronic concomitant diseases [4,8,9,17]. The aging process is accompanied not only by the loss of all body cells ability to regenerate, but also cells acquiring a pro-inflammatory secretory phenotype. This phenotype is characterized by excessive synthesis of acute phase proteins, proinflammatory cytokines, chemokines and oxidative stress factors, etc. All this creates favorable conditions for the development of a "cytokine storm" and exacerbation of chronic diseases, which closes the vicious circle of immune changes [21,22]. In addition, the natural involution of the thymus, which is accompanied by the accumulation of senescent CD4+ lymphocytes with the loss of the ability to adequately control the replication of SARS-CoV-2, as well as the accumulation of senescent CD8+ lymphocytes and B-lymphocytes with a distinct secretory phenotype, leads to the inability to develop effective controlled antiviral immunity in people over 65 years old [23,24].

The majority of research show a more severe course of COVID-19 and a higher risk of death in men than in women. Thus, already in 2020, data analysis of 59,254 patients from 11 different countries of the world showed a close connection between the male gender and a higher mortality rate [1]. Later, an Italian analysis of 239,709 patients showed that the mortality rate among men was

17.7 % against 10.8 % among women [25]. Our research also proved a certain predominance among sick men (55.9 % vs. 44.1 %), however, the gender of these patients did not have a statistically significant effect on the risk of disease fatal outcome in oxygen-dependent patients.

Data from the literature regarding comorbid pathology, which has the greatest impact on the formation of COVID-19 adverse course, has certain discrepancies according to researchers in different countries of the world. At the same time, according to the meta-analysis [26], which included the results of 6 Chinese researches (1527 patients), it was proved that the most common concomitant pathology in patients with COVID-19 was arterial hypertension, cardiovascular diseases, and diabetes, with a frequency of 17.1 %, 16.4 % and 9.7 %, respectively. However, according to the results of an American research (5700 patients), the most common concomitant diseases were hypertension (56.6 %), obesity (41.7 %) and diabetes (33.8 %) [11]. According to the results of our research, the most common comorbid condition in oxygen-dependent patients with COVID-19 was coronary heart disease (66.4 %), the presence of which had a statistically significant effect on the risk of disease fatal outcome in this category of patients (84.6 % vs. 43.2 %,  $P = 0.03$ ). Besides, in our previous research [27] we demonstrated that morphological signs of chronic ischemic heart disease and hypertension were determined in majority of those who died as a result of COVID-19. Our results agree with the statistical data that came from China and Italy regarding the detection of chronic cardiovascular pathology in half of the hospitalized patients [18]. In addition, in our research we determined that comorbidity of oxygen-dependent patients with COVID-19 according to CCI had a connection with the risk of fatal outcome ( $P < 0.05$ ). A threshold level ( $>5$ ) was determined, which makes it possible to predict the probability of a fatal outcome of the disease in these patients. It should be noted that a number of research works presented in the literature also used the definition of the CCI in patients with COVID-19, however, with the aim of clarifying the comparison of groups of patients when evaluating different treatment methods [15,16].

## Conclusions

1. In oxygen-dependent patients with COVID-19, the age of the patient is related to the outcome of the disease. Elderly patients more often registered in the group with COVID-19 fatal outcome than among patients who have recovered (25.6 % vs. 8.5 %,  $\chi^2 = 10.36$ ,  $P = 0.001$ ). Given the age of oxygen-dependent patients with COVID-19  $>66$  years, the probability of COVID-19 fatal outcome is significant (AUC = 0.636,  $P = 0.002$ ). The gender of oxygen-dependent patients with COVID-19 does not have a statistically significant effect on the risk of an adverse course of the disease ( $P > 0.05$ ).

2. Comorbidity of oxygen-dependent patients with COVID-19 according to the CCI is associated with the risk of an adverse outcome of the disease ( $P < 0.05$ ). Under the conditions of the Charlson comorbidity index  $>5$  in oxygen-dependent patients with COVID-19, the probability of disease fatal outcome is significant (AUC = 0.652,  $P < 0.001$ ).

**Prospects for further research.** In our opinion, determination in further studies of the impact of various comorbid conditions in relation to demographic indicators on the effectiveness of various options of immunotropic treatment is promising.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.10.2022  
Після доопрацювання / Revised: 24.11.2022  
Прийнято до друку / Accepted: 30.11.2022

#### Information about authors:

Cherkaskiy V. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0003-2959-8803](https://orcid.org/0000-0003-2959-8803)  
Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-7394-4649](https://orcid.org/0000-0002-7394-4649)  
Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-2273-8511](https://orcid.org/0000-0002-2273-8511)

#### Відомості про авторів:

Черкаський В. В., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Рябоконе О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Рябоконе Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

#### References

[1] Borges do Nascimento, I. J., Cacic, N., Abdulazeem, H. M., von Groote, T. C., Jayarajah, U., Weerasekara, I., Esfahani, M. A., Civile, V. T., Marusic, A., Jeronic, A., Carvas Junior, N., Peric, T. P., Zakarija-Grkovic, I., Meirelles Guimarães, S. M., Luigi Bragazzi, N., Bjorklund, M., Sofi-Mahmudi, A., Altujjar, M., Tian, M., Arcani, D. M. C., ... Marcolino, M. S. (2020). Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>

[2] Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>

[3] Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*, 5(7), 831-840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>

[4] Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez-Barreno, L., Rubio-Neira, M., Guaman, L. P., Kyriakidis, N. C., Muslin, C., Jaramillo, A. M. G., Barba-Ostria, C., Cevallos-Robalino, D., Sanches-SanMiguel, H., Unigarro, L., Zalakeviciute, R., Gadian, N., & López-Cortés, A. (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 98(1), 115094. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>

[5] CDC COVID-19 Response Team (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(12), 343-346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>

[6] The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC weekly*, 2(8), 113-122. <https://doi.org/10.46234/cdcw2020.032>

[7] Bwire G. M. (2020). Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?. *SN comprehensive clinical medicine*, 2(7), 874-876. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w>

[8] Alharthy, A., Aletreby, W., Faqih, F., Balhamar, A., Alaklobi, F., Alanezi, K., Jaganathan, P., Tamim, H., Alqahtani, S. A., Karakitsos, D., &

Memish, Z. A. (2021). Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Journal of epidemiology and global health*, 11(1), 98-104. <https://doi.org/10.2991/jegeh.k.200928.001>

[9] Ashraf, O., Virani, A., & Cheema, T. (2021). COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive, and Therapeutic Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Critical care nursing quarterly*, 44(1), 128-137. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000346>

[10] Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

[11] Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

[12] Ssentongo, P., Ssentongo, A. E., Heilbrunn, E. S., Ba, D. M., & Chinchilli, V. M. (2020). Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE. Public Library of Science*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238215>

[13] Ng, W. H., Tiph, T., Makoah, N. A., Vermeulen, J. G., Goedhals, D., Sempa, J. B., Burt, F. J., Taylor, A., & Mahalingam, S. (2021). Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*, 12(1), e03647-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>

[14] Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

[15] Garibaldi, B. T., Wang, K., Robinson, M. L., Zeger, S. L., Bandeen-Roche, K., Wang, M. C., Alexander, G. C., Gupta, A., Bollinger, R., & Xu, Y. (2021). Comparison of Time to Clinical Improvement With vs Without Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA network open*, 4(3), e213071. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3071>

[16] Al-Baadani, A., Eltayeb, N., Alsufyani, E., Albahrani, S., Basher, S., Albayat, H., Batubara, E., Ballool, S., AlAssiri, A., Faqih, F., Musa, A. B., Robert, A. A., Alsherbeen, N., & Elzein, F. (2021). Efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19: Survival and clinical outcomes. *Journal of infection and public health*, 14(8), 1021-1027. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.05.015>

[17] Liu, K., Chen, Y., Lin, R., & Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *The Journal of infection*, 80(6), e14-e18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>

[18] Kaur, R., Singh, S., Singh, T. G., Sood, P., & Robert, J. (2022). Covid-19: pharmacotherapeutic insights on various curative approaches in terms of vulnerability, comorbidities, and vaccination. *Inflammopharmacology*, 30(1), 1-21. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00904-w>

[19] Saheb Sharif-Askari, N., Saheb Sharif-Askari, F., Alabed, M., Temsah, M. H., Al Heialy, S., Hamid, Q., & Halwani, R. (2020). Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Molecular therapy. Methods & clinical development*, 18, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.013>

[20] Schuler, B. A., Habermann, A. C., Plosa, E. J., Taylor, C. J., Jetter, C., Negretti, N. M., Kapp, M. E., Benjamin, J. T., Gulleman, P., Nichols, D. S., Braunstein, L. Z., Hackett, A., Koval, M., Guttentag, S. H., Blackwell, T. S., Webber, S. A., Banovich, N. E., Vanderbilt COVID-19 Consortium Cohort, Human Cell Atlas Biological Network, Kropski, J. A., ... Sucre, J. M. (2021). Age-determined expression of priming protease TMPRSS2 and localization of SARS-CoV-2 in lung epithelium. *The Journal of clinical investigation*, 131(1), e140766. <https://doi.org/10.1172/JCI140766>

[21] Lynch, S. M., Guo, G., Gibson, D. S., Bjourson, A. J., & Rai, T. S. (2021). Role of Senescence and Aging in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease. *Cells*, 10(12), 3367. <https://doi.org/10.3390/cells10123367>

[22] Bajaj, V., Gadi, N., Spihlman, A. P., Wu, S. C., Choi, C. H., & Moulton, V. R. (2021). Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections?. *Frontiers in physiology*, 11, 571416. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>

[23] Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical

- and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- [24] Rydyznski Moderbacher, C., Ramirez, S. I., Dan, J. M., Grifoni, A., Hastie, K. M., Weiskopf, D., Belanger, S., Abbott, R. K., Kim, C., Choi, J., Kato, Y., Crotty, E. G., Kim, C., Rawlings, S. A., Mateus, J., Tse, L. P. V., Frazier, A., Baric, R., Peters, B., Greenbaum, J., ... Crotty, S. (2020). Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*, 183(4), 996-1012. e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
- [25] Foresta, C., Rocca, M. S., & Di Nisio, A. (2021). Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *Journal of endocrinological investigation*, 44(5), 951-956. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>
- [26] Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology*, 109(5), 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- [27] Riabokon, O. V., Tumanska, L. M., Cherkaskyi, V. V., & Riabokon, Yu. Yu. (2021). Clinical and pathomorphological analysis of deaths from COVID-19 in 2020. *Pathologia*, 18(3), 269-277. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.242247>

# Results of dynamic monitoring of the spectrum of bacterial causes of acute urinary tract infections in children

H. O. Lezhenko<sup>ID</sup>A,E,F, O. Ye. Pashkova<sup>ID</sup>\*C,D, K. V. Samoylyk<sup>ID</sup>B,D

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

**The aim of the study:** to explore in dynamics the structure of pathogens in children of Zaporizhzhia region with acute urinary tract infections and the possible changes in their antibiotic susceptibility.

**Materials and methods.** We analysed results of urine culture in 439 children aged 4 to 18 years with acute urinary tract infection (293 patients in 2014–2016 and 146 patients in 2018–2020). Determination of bacterial species and susceptibility to antibiotics was performed on a bacteriological analyzer VITEK 2 COMPACT (bioMerieux, France) using AES software: Global CLSI-based + Phenotypic (2014, 2018) in accordance with CLSI and EUCAST tables. The coefficient of antibiotic resistance was additionally calculated for each isolate.

**Results.** According to the analysis of bacteriological monitoring, it was found that in 2018–2020 compared to 2014–2016 among the causative agents of acute urinary tract infections in children, the role of gram-negative bacteria had raised due to increasing the proportion of *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Gram-positive microflora has been represented by bacteria of the genus *Enterococcus*, in 2018–2020 in most samples was isolated *Enterococcus faecium* (28.1 %), in 2014–2016 among the representatives *Enterococcus faecalis* prevailed (38.9 %).

The analysis of antibiotic resistance showed that in 2018–2020 the number of resistant strains of *E. coli* to amikacin increased 6.8 times to 2014–2016 ( $P < 0.01$ ) and there was a decrease in the sensitivity of *Enterococcus* to aminopenicillins from 91.4 % to 41.3 % ( $P < 0.01$ ). Among bacteria of the genus *Enterococcus* the average values of the coefficient of resistance to antibiotics in 2018–2020 increased 3.75 times compared to 2014–2016 due to a 2.3-fold increase in the frequency of multidrug-resistant strains ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** The obtained data are convincing evidence of the need for mandatory bacteriological examination of urine before antibacterial therapy to increase the effectiveness of therapeutic measures, prevention of the emergence and spread of antibiotic resistance. An increase in resistance of *E. coli* to amikacin and *Enterococcus spp.* to ampicillin does not allow the use of these drugs as empirical therapy of acute urinary tract infections in children.

**Key words:**

children, urinary tract infections, antibiotic resistance.

Pathologia  
2022; 19 (3), 221-226

\*E-mail:  
elenapashkova0901@gmail.com

## Результати динамічного моніторингу спектра бактеріальних збудників гострих інфекцій сечовивідної системи у дітей

Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, К. В. Самойлик

**Мета роботи** – дослідити в динаміці структуру збудників гострих інфекцій сечовивідної системи у дітей Запорізької області та можливу зміну їхньої чутливості до антибіотиків.

**Матеріали та методи.** Здійснили аналіз результатів бактеріологічних засівів сечі 439 дітей віком від 4 до 18 років, які хворі на гостру інфекцію сечовивідної системи (293 пацієнти за період 2014–2016 рр. та 146 пацієнтів за 2018–2020 рр.). Визначення видів та чутливості бактерій до антибіотиків здійснили на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 COMPACT (bioMerieux, Франція) з використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based + Phenotypic (2014, 2018) відповідно до таблиць SLSI та EUCAST. Для кожного ізоляту додатково розраховували коефіцієнт резистентності до антибіотиків.

**Результати.** Встановлено, що в 2018–2020 рр. порівняно з періодом 2014–2016 рр. серед збудників гострих інфекцій сечовивідної системи у дітей зросла роль грамнегативних бактерій внаслідок збільшення питомої ваги *Escherichia coli* та *Proteus mirabilis*. Грампозитивна мікрофлора представлена бактеріями роду *Enterococcus*, серед них у 2018–2020 рр. переважав *Enterococcus faecium* (28,1 %), а в 2014–2016 рр. в більшості проб виділяли *Enterococcus faecalis* (38,9 %).

У 2018–2020 рр. порівняно з 2014–2016 рр. збільшилась в 6,8 раза кількість резистентних штамів *Escherichia coli* до амікацину ( $p < 0,01$ ) та відбулось зниження кількості культур ентерококів, чутливих до амінопеніцилінів, з 91,4 % до 41,3 % ( $p < 0,01$ ). У 2018–2020 рр. коефіцієнт резистентності бактерій роду *Enterococcus* до антибіотиків збільшився в 3,75 раза щодо показника 2014–2016 рр. внаслідок збільшення в 2,3 раза частоти виділення мультирезистентних штамів ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Результати свідчать про необхідність обов'язкового бактеріологічного дослідження сечі перед початком антибактеріальної терапії гострих інфекцій сечовивідної системи у дітей для підвищення ефективності терапевтичних заходів і профілактики виникнення, зростання антибіотикорезистентності. Збільшення резистентності *E. coli* до амікацину та *Enterococcus spp.* до ампіциліну не дає змоги використовувати ці препарати як емпіричну терапію при цій патології.

**Ключові слова:**

діти, інфекції сечовивідної системи, антибіотико-резистентність.

Патологія. 2022.  
Т. 19, № 3(56).  
С. 221-226

Urinary tract infections are the second most common infectious disease after respiratory pathology in medical practice, including children, affecting up to 150 million people worldwide every year [1,2] and is currently the second most common indication for antibiotic prescription [3]. According to these facts, frequent use of antibiotics in both the hospital and the outpatient settings, is causing the rise in antibiotic resistance worldwide, which increases the risk of treatment failures [1].

One of the leading reasons for the formation of antibiotic resistance and its progressive increase is mainly the irrational use of these drugs [4]. Given that, the choice of antibiotic to obtain the results of bacteriological examination of urine is mostly empirical, especially in outpatient treatment settings, indicators of susceptibility of pathogens to antibacterial drugs are important for the effective therapy of urinary tract infections. Importantly, if the level of resistance of any antibacterial drug in the region is more than 10 %, this is the reason for limiting its use as initial therapy [5], therefore, physicians need to know the main uropathogens they encounter in the treatment of urinary tract infections in children, and their sensitivity according to their territorial distribution.

## Aim

The aim of the study was to explore in dynamics the structure of pathogens in children with acute urinary tract infections of Zaporizhzhia region and the possible changes in their antibiotic susceptibility.

## Materials and methods

To analyze the structure of pathogens of acute urinary tract infections and the dynamics of their sensitivity to antibiotics, a study of urine cultures of 439 children with acute urinary tract infections who were hospitalized at the Zaporizhzhia Regional Children's Clinical Hospital in 2014–2016 and 2018–2020 was provided. During the period 2014 to 2016 293 patients and in 2018–2020 – 146 patients were examined.

The study material was the middle portion of naturally voided morning urine obtained after thorough toilet of the external genitalia. The material was delivered to the local laboratory in sterile, hermetically sealed containers.

Inclusion criteria: children aged 4 to 18 years (mean age was  $10.1 \pm 1.2$  years in 2014–2016 and  $10.4 \pm 1.1$  years in 2018–2020); the presence of the clinical picture of acute urinary tract infection; detection of the pathogen in the titers  $> 10^5$  CFU/ml.

In all patients the diagnosis was confirmed by anamnesis, clinical-laboratory, X-ray, microbiological and ultrasound examination of the urinary system according to the protocol of the Ministry of Health of Ukraine (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 of 03.11.2008). The microbiological study was performed in the bacteriological laboratory of Zaporizhzhia Regional Children's Clinical Hospital. Uropathogens were cultured on ready-to-use Columbia blood agar (bioMerieux, France), selective chocolate agar (bioMerieux, France). Determination of species and susceptibility to antibiotics of gram-positive and gram-negative bacteria

was performed on a bacteriological analyzer VITEK 2 COMPACT (bioMerieux, France) using AES software: Global CLSI-based + Phenotypic (2014, 2018). Antibiotic susceptibility was considered in accordance with CLSI and EUCAST tables (Version 4.0–6.0; 8.0–10.0). According to the recommendations of EUCAST [6,7], to determine the sensitivity of *Escherichia coli*, ceftazidime was used as a marker antibiotic for the third-generation cephalosporins, and cefepime for the fourth generation. To characterize microorganisms, the generally accepted indicators “sensitive”, “moderately sensitive” and “resistant” were used.

The coefficient of antibiotic resistance was calculated for each isolate by the formula:  $K = R / N$ , where K is the antibiotic resistance coefficient, R is the number of antibiotics to which the studied isolate was resistant, N is the total number of antibiotics tested for this isolate. This indicator allows us to judge the relative integral resistance of strains of microorganisms to antibacterial drugs used in the study. The minimum value of the coefficient, which means the lack of resistance of strains of the studied microorganisms, is “0”, the maximum, which indicates the resistance of the pathogen to all drugs accepted in the study – “1”.

Mathematical analysis and statistical data processing were performed on a PC using the licensed software package Statistica for Windows 13.0 serial No. JPBZ804I382130ARCN10-J with the calculation of the arithmetic mean (M), standard deviation ( $\sigma$ ) and mean error (m). Student's t-test as well as Fisher's angular transformation were used to assess differences in the compared groups. Differences were considered significant at  $P < 0.05$ .

All the conducted research complied with the ethical standards of the Institutional and National Research Committee and the Helsinki Declaration of 1964 and its subsequent amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The complete set of data on children, their parents and doctors confirming the results of this study was not publicly available due to limited initial ethical approvals.

## Results

According to the analysis of bacteriological monitoring, it was found that in 2018–2020 compared to 2014–2016 among the causative agents of acute urinary tract infections in children, the role of gram-negative bacteria had raised due to increasing the proportion of *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* (Table 1).

Gram-positive microflora in both periods of observation has traditionally been represented by bacteria of the genus *Enterococcus*. However, in 2014–2016 among the representatives of this genus of bacteria *Enterococcus faecalis* prevailed (38.9 %), in 2018–2020 in most samples was isolated *Enterococcus faecium* (28.1 %).

Depending on the nosology, it was found that in 2018–2020 *E. coli* was significantly more often the etiological causative agent of unspecified urinary tract infections and acute pyelonephritis compared to the period 2014–2016 (Table 2).



It should be noted that *P. mirabilis* in 2018–2020 was mainly isolated among patients with acute cystitis (26.7%), while in the previous analyzed period this agent was isolated only in 2 (1.3%) children with acute pyelonephritis and in no case with acute cystitis.

Bacteria of the *Enterococcus* genus in 2018–2020 compared to the period 2014–2016 were 1.5 times less likely to cause unspecified urinary tract infections, 4.9 times less common in acute cystitis and tended to decrease in acute pyelonephritis. But it should be emphasized once again that in 2018–2020, in contrast to the period 2014–2016, the development of enterococcal urinary tract infections was dominated by *E. faecium*, while *E. faecalis* was sown in isolated cases.

Given that the structure of the causative agents of acute urinary tract infections was dominated by strains of uropathogenic *E. coli* and bacteria of the *Enterococcus* genus, we analyzed the dynamics of the sensitivity of these microorganisms to antibiotics (Tables 3, 4).

The analysis of antibiotic resistance showed that in 2018–2020 the number of resistant strains of *E. coli* to amikacin increased 6.8 times to 2014–2016 ( $P < 0.01$ ). At the same time, the number of susceptible strains to cefepime, meropenem, ceftazidime and ciprofloxacin significantly increased (Table 3). In 2018–2020 all isolates of *E. coli* were sensitive to tigecycline, while in 2014–2016 only 9.9% of *E. coli* strains were resistant or moderately sensitive to this antibiotic.

The analysis of the dynamic changes in antibiotic susceptibility of *Enterococcus spp.* strains in the period 2014–2016 demonstrated higher sensitivity to penicillins, vancomycin, nitrofurantoin, linezolid and tigecycline (Table 4).

However, in 2018–2020 there was a sharp decrease in the susceptibility of the genus *Enterococcus* bacteria to aminopenicillins from 91.4% to 41.3% due to 6.8 times increase of resistant strains ( $P < 0.01$ ). It was noted that in 2018–2020, 6.5% of enterococcal strains were resistant to this antibiotic, which was the evidence for the emergence of antibiotic-resistant strains. In 2018–2020 bacteria of the genus *Enterococcus* were highly sensitive to nitrofurantoin, lienesolide and tigecycline in the whole range of studied antibacterial drugs.

In 2014–2016, there was no guidelines for testing susceptibility of enterococci against imipenem, as it was believed that the susceptibility of enterococci to imipenem can be predicted from the results of penicillin or ampicillin activity, so testing imipenem in clinical laboratories is not necessary [8]. At the same time, the study of the sensitivity of the genus *Enterococcus* bacteria to imipenem in 2018–2020 demonstrated that no strain was sensitive to this antibiotic: 89.1% of enterococcal strains were moderately sensitive to imipenem, and 10.9% of strains were imipenem-resistant.

It should also be noted that the coefficient of resistance to antibiotics of *E. coli* strains did not change during both periods (Table 5), and among bacteria of the genus *Enterococcus* the average values of this coefficient in 2018–2020 increased 3.75 times compared to 2014–2016 due to a 2.3-fold increase in the frequency of multidrug-resistant strains ( $P < 0.05$ ).

Table 1. Etiological structure of pathogens of acute urinary tract infections in children

Group of microorganisms Absolute number of strains	2014–2016, n = 293		2018–2020, n = 146	
	Absolute number of strains	% of the number of all isolated strains	Absolute number of strains	% of the number of all isolated strains
<b>Gram-negative microorganisms</b>				
<i>Escherichia coli</i>	117	39.9	78	53.4**
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0.7	2	1.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	10.2	12	8.2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0.7	8	5.5**
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0.7	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	2.4	0	0
Total	160	54.6	100	68.5**
<b>Gram-positive microorganisms</b>				
<i>Enterococcus faecalis</i>	114	38.9	5	3.4**
<i>Enterococcus faecium</i>	19	6.5	41	28.1**
Total	133	45.4	46	31.5**

\*:  $P < 0.05$  compared to 2014–2016; \*\*:  $P < 0.01$  compared to 2014–2016.

Table 2. Monitoring the structure of pathogens of acute urinary tract infections depending on the nosology, (%)

Agent	2014–2016, n = 293			2018–2020, n = 146		
	UUTI, n = 104	AC, n = 31	AP, n = 158	UUTI, n = 87	AC, n = 15	AP, n = 44
<i>Escherichia coli</i>	37.5	38.7	41.8	50.6*	46.7	61.4**
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.96	0	0.6	2.3	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.7	29.0	8.2	8.0	20.0	4.5
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	1.3	3.4	26.7**	2.3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1.9	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	4.4	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i>	51.9	32.2	43.6	35.6*	6.6**	31.8
<i>Enterococcus faecalis</i>	38.4	19.3	43.0	3.4**	0	4.5**
<i>Enterococcus faecium</i>	13.5	12.9	0.6	32.2**	6.6	27.3**

\*:  $P < 0.05$  compared to 2014–2016; \*\*:  $P < 0.01$  compared to 2014–2016; UUTI: undefined urinary tract infections; AC: acute cystitis; AP: acute pyelonephritis.

Table 3. The dynamics of sensitivity to antibacterial drugs of *Escherichia coli* strains isolated from children with acute urinary tract infections

Antibiotic	2014–2016, n = 117			2018–2020, n = 78		
	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %
Amykacin	3.2	0	96.8	21.7**	0	78.3**
Cefepime	26.7	16.7	56.6	17.4	0	82.6**
Ceftazidime	37.2	10.1	52.7	13.0**	10.9	76.1**
Meropenem	8.7	13.5	77.8	2.2*	2.2**	95.6**
Ciprofloxacin	13.3	10.5	76.2	8.7	0	91.3**
Nitrofurantoin	1.6	7.1	91.3	2.2	0	97.8
Tigecycline	5.4	4.5	90.1	0	0	100*

\*:  $P < 0.05$  compared to 2014–2016; \*\*:  $P < 0.01$  compared to 2014–2016; R: resistant strains; I: moderately sensitive strains; S: sensitive strains.

Table 4. Dynamics of sensitivity of the genus *Enterococcus* bacteria isolated from children with acute urinary tract infection to antibacterial drugs

Antibiotic	2014–2016			2018–2020		
	R, %	I, %	S, %	R, %	I, %	S, %
Ampicillin	8.6	0	91.4	58.7**	0	41.3*
Imipenem	X	X	X	10.9	89.1	0.0
Vancomycin	0	0	100	6.5	0	93.5*
Nitrofurantoin	3.1	3.1	93.8	0	0	100
Linezolid	0	0.9	99.1	2.1	2.1	95.8
Tigecycline	0	1.2	98.8	0	0	100

\*:  $P < 0.01$  compared to 2014–2016; R: resistant strains; I: moderately sensitive strains; S: sensitive strains; X: testing was not performed.

**Table 5.** Isolation frequency of multidrug-resistant strains of *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* and the coefficient of resistance to antibiotics

Etiological factor	2014–2016		2018–2020	
	Frequency of isolation	Coefficient of resistance	Frequency of isolation	Coefficient of resistance
<i>Escherichia coli</i>	14.4 %	0.12 ± 0.01	15.4 %	0.11 ± 0.02
<i>Enterococcus spp.</i>	5.6 %	0.04 ± 0.007	13.0 %*	0.15 ± 0.02*

\*: P < 0.05 compared to 2014–2016.

## Discussion

The obtained results has demonstrated that in 2018–2020, as well as in 2014–2016, the most common uropathogen involved in the development of acute urinary tract infections in children was *E. coli*. Results are relatively similar to most other comparative studies on the etiological structure of urinary tract infections [1,4]. This prevalence of the pathogen connected to the fact that *E. coli* has several types of adhesives that improves sticking of the pathogen to the uroepithelium, despite the flushing effect of urine flow [9].

Based on our data, sensitivity of *E. coli* in the dynamics of the observation improved to the most of antibacterial drugs used in the treatment of urinary tract infections in children. At the same time, there was a high level of resistance of this microorganism in 2018–2020 to amikacin (21.7 %), cefepime (17.4 %) and ceftazidime (13.0 % of resistant and 10.9 % of moderately sensitive strains), which is probably due to the frequent use of these antibiotics as drugs for initial therapy. The obtained results indicate the irrationality of the use of these groups of antibiotics for empirical therapy of patients with acute urinary tract infections due to the level of *E. coli* resistance to the antibacterial drugs listed above that is more than 10 %. Interestingly, the resistance is 8.7 % of *E. coli* strains isolated from children's urine to ciprofloxacin, a drug contraindicated before the age of 12 due to the risk of musculoskeletal disorders and used as a second- and third-line drug for the treatment of complicated urinary tract infections. At the same time, high sensitivity to meropenem (95.6 %), nitrofurantoin (97.8 %) and tigecycline (100.0 %) remained.

The most important mechanism of *E. coli* resistance to cephalosporins is associated with production of extended spectrum  $\beta$ -lactamases, which led to the development of partial resistance of *E. coli* to III–IV generation cephalosporins [10]. The resistance of enterobacteria to this group antibiotics can be caused by mutations or presence of mobile DNA elements such as plasmids, transposons and integrons [11]. Another mechanism of antibiotic resistance is the ability of *E. coli* to form a biofilm that protects the pathogen from the host's immune system [12].

*E. coli* resistance to aminoglycosides is thought to be related to several mechanisms: genomic mutations that alter the respiratory chain or activate outflow pumps and changes in ribosome binding due to decreased permeability and inactivation of enzymes [4]. A recent experimental study showed that the *E. coli* AAC (6')-Ib-cr resistance gene can also significantly reduce the bactericidal activity of amikacin in vitro [13].

The main role in the development of resistance to quinolones and fluoroquinolones in *E. coli* is played

by mutations in the area that determines resistance to quinolones (QRDR), which change the target of the drug, reduce the concentration of antibiotics in bacterial cells due to efflux pumps by modifying inflows and outflows; and the acquisition of plasmid-mediated resistance genes (PMQRs), which produce a protein that protects quinolone targets from inhibition [14,15]. In addition, a high frequency of resistance to fluoroquinolones was found among isolates of *E. coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, indicating cluster transfer of resistance genes [15].

As well as *E. coli* is the leading pathogen of urinary tract infections in both outpatients and inpatients, a significant proportion of enterococci in the structure of pathogens of acute urinary tract infections also attracts attention [16]. Despite their low virulence, these microorganisms belong to the group ESCAPE, which are important as pathogens of nosocomial infections [17,18].

Compared to other reports in Northern and Eastern Europe [19], where the second most common uropathogen was *E. faecalis*, our study found a change in the ratio of *E. faecalis* / *E. faecium* as an etiological factor in acute urinary tract infections in children in favor of *E. faecium*. The obtained data coincide with the results of other studies, which show the growing etiological role of *E. faecium* in the occurrence of enterococcal infection [20]. The predominance of this species among gram-positive microflora in urinary tract infections, first of all, can be explained by its natural antibiotic resistance to cephalosporins and aminoglycosides – drugs most commonly used in the treatment of this pathology [20]. At the same time, due to the high plasticity of the genome and the ability to form a biofilm, it can also acquire many other resistances, including resistance to vancomycin [16]. Vancomycin resistant *E. faecium* was categorized as high priority pathogens for which new and effective treatments are needed [21]. In many countries around the world, an increase in the number of infections caused by vancomycin-resistant enterococci is reported [22,23]. Enterococci become resistant to vancomycin by acquiring genes through plasmid or transposon that enable bacteria to bypass antibiotic susceptible critical steps in cell wall formation [24]. The resistance genes can be passed on to various Enterococci species and even to other genera, such as Staphylococci, through conjugation [25]. Various factors that increase the risk of infection with vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit include prolonged hospitalisation, younger age, use of ceftriaxone and vancomycin [26]. Hospital workers can also transmit Vancomycin resistant *E. faecium* because it can persist on fingers for about 30 minutes even after hands washing [24]. Moreover, according to the 2014 ESPGHAN consensus, probiotics containing the *E. faecium* SF68 strain are classified as negatively recommended for the use in children due to the fact that this isolate is a possible recipient of vancomycin resistance genes [27].

It is noteworthy that most modern isolates of *E. faecium* are highly resistant to ampicillin [20]. We got similar results indicated that ampicillin-resistant strains of *Enterococcus* genus increased from 8.6 % in 2014–2016 to 58.7 % in 2018–2020.

Although imipenem is thought to be clinically effective against enterococcal infections, including those caused

by *E. faecium*, and ampicillin-sensitive strains of *Enterococcus* genus are presumably susceptible to imipenem [9,28–30], studies have reported that ampicillin susceptibility testing cannot be used to predict susceptibility to imipenem due to increased resistance of *Enterococcus* spp. to  $\beta$ -lactam antibiotics [31,32]. This conclusion is fully consistent with results of our study, which showed that most enterococcal isolates (89.1 %) were moderately sensitive, 10.9 % of isolates were resistant and in no case enterococcal strains were sensitive to imipenem, which limits the use of it, as well as ampicillin, in the treatment of acute urinary tract infections in children. *Enterococcal* resistance to imipenem and ampicillin has been shown to be associated with major mechanisms of antibiotic resistance, such as  $\beta$ -lactamase production and penicillin-binding protein overproduction (PBP4 or PBP5) [33,34]. Another problem in the treatment of urinary tract infections caused by different species of enterococci is the proliferation of multidrug-resistant strains, which greatly complicates therapy and, unfortunately, is a manifestation of the global trend of increasing antibiotic resistance [16].

Thus, the monitoring of pathogens and analysis of their sensitivity to antibiotics revealed certain trends and the most effective antibacterial drugs for the treatment of acute urinary tract infections in children before determining the antibiotic susceptibility.

## Conclusions

1. In children with acute urinary tract infection, along with *E. coli* and other gram-negative microorganisms with high frequency and gram-positive microflora, mainly of the genus *Enterococcus* which must be taken into account, especially in the ineffectiveness of standard initial antibacterial therapy.

2. The obtained data on the characteristics of the spectrum of bacterial pathogens of the urinary system are convincing evidence of the need for mandatory bacteriological examination of urine before antibacterial therapy to increase the effectiveness of therapeutic measures, prevention the emergence and spread of antibiotic resistance.

3. The results of monitoring the susceptibility of uropathogens to antibacterial drugs indicate an increase in resistance of *E. coli* to amikacin and *Enterococcus* spp. to ampicillin, which does not allow the use of these drugs as empirical therapy of acute urinary tract infections in children.

4. The results presented in this paper suggest that third-generation cephalosporins have retained the ability to act as the drug of choice, but when a level of resistance of more than 15 % is reached, this issue should be reconsidered.

**Prospects for further research.** Investigation of the spectrum of pathogens and their susceptibility to antibiotics in chronic urinary tract infections in children, and further monitoring of pathogens of acute urinary tract infections in children with assessment of their antibiotic susceptibility to prevent an increase in antibiotic resistance of microorganisms and rational choice of etiological therapy.

## Funding

The work was performed within the research department of Zaporizhzhia State Medical University "Forecasting the course of the most common inflammatory diseases of childhood", state registration No. 0121U107520.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 08.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 15.08.2022

## Information about authors:

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

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

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

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

Samoylyk K. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3226-1785](https://orcid.org/0000-0003-3226-1785)

## Відомості про авторів:

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

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

Самойлик К. В., канд. мед. наук, асистент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## References

- 1] Petca, R. C., Popescu, R. I., Mares, C., Petca, A., Mehedintu, C., Sandu, I., & Maru, N. (2019). Antibiotic resistance profile of common uropathogens implicated in urinary tract infections in Romania. *Farmacia*, 67(6), 994-1004. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.6.9>
- 2] Kaufman, J., Temple-Smith, M., & Sanci, L. (2019). Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ paediatrics open*, 3(1). e000487. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000487>
- 3] Rosello, A., Pouwels, K. B., De Cellès, M. D., Van Kleef, E., Hayward, A. C., Hopkins, S., & Deeny, S. R. (2018). Seasonality of urinary tract infections in the United Kingdom in different age groups: longitudinal analysis of The Health Improvement Network (THIN). *Epidemiology & Infection*, 146(1), 37-45. <https://doi.org/10.1017/S095026881700259X>
- 4] Esposito, S., Biasucci, G., Pasini, A., Predieri, B., Vergine, G., Crisafi, A., Malaventura, C., Casadio, L., Sella, M., Pierantoni, L., Gatti, C., Paglialonga, L., Sodini, C., La Scola, C., Bernardi, L., Autore, G., Canto, G. D., Argentiero, A., Cantatore, S., Ceccoli, M., ... Iughetti, L. (2022). Antibiotic Resistance in Paediatric Febrile Urinary Tract Infections. *Journal of global antimicrobial resistance*, 29, 499-506. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.11.003>
- 5] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, the Netherlands 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
- 6] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (n.d.). Expert rules and expected phenotypes. [https://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_expected\\_phenotypes/](https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes/)
- 7] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2020). Clinical breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters.
- 8] Weinstein, M. P., Mirrett, S., Kannangara, S., Monahan, J., Harrell, L. J., Wilson, A. C., & Reller, L. B. (2004). Multicenter evaluation of use of penicillin and ampicillin as surrogates for in vitro testing of susceptibility of enterococci to imipenem. *Journal of clinical microbiology*, 42(8), 3747-3751. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.8.3747-3751.2004>
- 9] Firoozeh, F., Saffari, M., Neamati, F., & Zibaei, M. (2014). Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis

- and pyelonephritis. *International journal of infectious diseases : IJID*, 29, 219-222. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1393>
- [10] Egorov, A. M., Ulyashova, M. M., & Rubtsova, M. Y. (2018). Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance. *Acta naturae*, 10(4), 33-48.
- [11] Ranjbar, R., Zeynali, M., Sohrabi, N., Kamboh, A. A., & Moshaveri, A. (2018). Antibiotic resistance and prevalence of class 1 and 2 integrons in *Escherichia coli* isolated from hospital wastewater. *Universa Medicina*, 37(3), 209-215. <https://doi.org/10.18051/univmed.2018.v37.209-215>
- [12] Sugathan, S., & Mandal, J. (2019). An invitro experimental study of the effect of fosfomycin in combination with amikacin, ciprofloxacin or meropenem on biofilm formation by multidrug-resistant urinary isolates of *Escherichia coli*. *Journal of Medical Microbiology*, 68(12), 1699-1706. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001061>
- [13] Mancini, S., Marchesi, M., Imkamp, F., Wagner, K., Keller, P. M., Quiblier, C., Bodendoerfer, E., Courvalin, P., & Böttger, E. C. (2019). Population-based inference of aminoglycoside resistance mechanisms in *Escherichia coli*. *EBioMedicine*, 46, 184-192. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.020>
- [14] Haggag, Y. A. E. G., Saafan, A. E., El-Gendy, A. O., Hefzy, E. M., & AbdelGhani, S. (2020). Molecular Characterization of Quinolone Resistant Urinary Isolates of *Escherichia coli*. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 14(2), 1269-1278.
- [15] Lorestani, R. C., Akya, A., & Elahi, A. (2018). The mutations of topoisomerase genes and their effect on resistance to fluoroquinolones in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 13(1). <https://doi.org/10.5812/jjnpp.57964>
- [16] Conwell, M., Dooley, J. S. G., & Naughton, P. J. (2022). Enterococcal biofilm-A nidus for antibiotic resistance transfer?. *Journal of applied microbiology*, 132(5), 3444-3460. <https://doi.org/10.1111/jam.15441>
- [17] De Rosa, F. G., Corcione, S., Pagani, N., & Di Perri, G. (2015). From ESKAPE to ESCAPE, from KPC to CCC. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(8), 1289-1290. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1170>
- [18] Flores-Treviño, S., Garza-González, E., Mendoza-Olazarán, S., Morfín-Otero, R., Camacho-Ortiz, A., Rodríguez-Noriega, E., Martínez-Meléndez, A., & Bocanegra-Ibarias, P. (2019). Screening of biomarkers of drug resistance or virulence in ESCAPE pathogens by MALDI-TOF mass spectrometry. *Scientific reports*, 9(1), 18945. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55430-1>
- [19] Tandogdu, Z., Cek, M., Wagenlehner, F., Naber, K., Tenke, P., van Ostrum, E., & Bjerklund Johansen, T. (2014). Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World Journal of Urology*, 32(3), 791-801. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1154-8>
- [20] Cattor, V., & Giard, J. C. (2014). Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert review of anti-infective therapy*, 12(2), 239-248. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.870886>
- [21] World Health Organization (WHO). (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4135670.pdf>
- [22] Remschmidt, C., Schröder, C., Behnke, M., Gastmeier, P., Geffers, C., & Kramer, T. S. (2018). Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany -10 years of surveillance. *Antimicrobial resistance and infection control*, 7, 54. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0353-x>
- [23] Melese, A., Genet, C., & Andualem, T. (2020). Prevalence of Vancomycin resistant enterococci (VRE) in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 20(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4833-2>
- [24] Raza, T., Ullah, S. R., Mehmood, K., & Andleeb, S. (2018). Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 68(5), 768-772.
- [25] Selim, S. (2022). Mechanisms of gram-positive vancomycin resistance (Review). *Biomedical reports*, 16(1), 7. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1490>
- [26] Amberpet, R., Sistla, S., Parija, S. C., & Thabab, M. M. (2016). Screening for Intestinal Colonization with Vancomycin Resistant Enterococci and Associated Risk Factors among Patients Admitted to an Adult Intensive Care Unit of a Large Teaching Hospital. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 10(9), DC06-DC09. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20562.8418>
- [27] Szajewska, H., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Kolacek, S., Shamir, R., Vandenplas, Y., Weizman, Z., & European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2014). Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(4), 531-539. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>
- [28] Takesue, Y., Kusachi, S., Mikamo, H., Sato, J., Watanabe, A., Kiyota, H., Iwata, S., Kaku, M., Hanaki, H., Sumiyama, Y., Kitagawa, Y., Nakajima, K., Ueda, T., Uchino, M., Mizuguchi, T., Ambo, Y., Konosu, M., Ishibashi, K., Matsuda, A., Hase, K., ... Yanagihara, K. (2018). Antimicrobial susceptibility of common pathogens isolated from postoperative intra-abdominal infections in Japan. *Journal of infection and chemotherapy*, 24(5), 330-340. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.02.011>
- [29] Khan, I. U., Mirza, I. A., Ikram, A., Afzal, A., Ali, S., Hussain, A., Fayyaz, M., & Ghafoor, T. (2014). Antimicrobial susceptibility pattern of bacteria isolated from patients with urinary tract infection. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 24(11), 840-844.
- [30] Guo, L., Yin, D., Guo, Y., Zheng, Y., Shi, Q., Yang, Y., Zhu, D., & Hu, F. (2019). Evaluation study of using ampicillin susceptibility to predict imipenem susceptibility of *E. faecalis* and *E. faecium*. PREPRINT (Version 1) available at Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.2.14272/v1>
- [31] Conceição, N., Rodrigues, W. F., de Oliveira, K. L. P., da Silva, L. E. P., de Souza, L. R. C., da de Cunha Hueb Barata Oliveira, C., & de Oliveira, A. G. (2020). Beta-lactams susceptibility testing of penicillin-resistant, ampicillin-susceptible *Enterococcus faecalis* isolates: a comparative assessment of Etest and disk diffusion methods against broth dilution. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 19(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00386-8>
- [32] Gagetti, P., Bonfiglio, L., Gabarrot, G. G., Kaufman, S., Mollerach, M., Vigliarolo, L., von Specht M., Toresani I., & Lopardo H. (2019). Resistencia a los  $\beta$ -lactámicos en enterococos TT – Resistencia to  $\beta$ -lactams in enterococci. *Revista Argentina de microbiología*, 51(2), 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.01.007>
- [33] Gawryszewska, I., Żabicka, D., Hryniewicz, W., & Sadowy, E. (2021). Penicillin-Resistant, Ampicillin-Susceptible *Enterococcus faecalis* in Polish Hospitals. *Microbial drug resistance (Larchmont, N. Y.)*, 27(3), 291-300. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0504>
- [34] Rice, L. B., Desbonnet, C., Tait-Kamradt, A., Garcia-Solache, M., Lonks, J., Moon, T. M., D'Andréa, É. D., Page, R., & Peti, W. (2018). Structural and Regulatory Changes in BBP4 Trigger Decreased  $\beta$ -Lactam Susceptibility in *Enterococcus faecalis*. *mBio*, 9(2), e00361-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00361-18>

# Хронічний атрофічний гастрит як передрак: еволюція уявлень від Сіднейського консенсусу до Маастрихт VI

Ю. М. Степанов<sup>id</sup> A,E,F, Ю. А. Гайдар<sup>id</sup> C, О. А. Мальцева<sup>id</sup> \*B,D

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

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

**Мета роботи** – навести еволюцію уявлень, систем і класифікацій гастритів: Сіднейського консенсусу (1990 р.), Сіднейсько-Хьюстонської модифікації (1994 р.), Віденської класифікації (1998 р.), OLGА/OLGIM (2008 р.), Kioto (2014 р.), MAPS II (2019 р.), Маастрихт VI (2022 р.).

**Матеріали та методи.** Під час роботи проаналізували 25 джерел інформації.

**Результати.** Хронічний гастрит (ХГ) – клініко-морфологічний діагноз, а клінічні форми (типи) гастритів, що розрізняють, мають характерні морфологічні критерії. В Сіднейській системі окремо описують зміни в антрумі та тілі шлунка. Тому досі немає чітких критеріїв стратифікації ризику раку шлунка (РШ), і це ускладнює об'єктивний аналіз прогресування запалення й атрофії. OLGА/OLGIM системи запропоновано для визначення стадії атрофії та кишкової метаплазії (КМ). Автори Кіотського консенсусу доповнюють та уточнюють етіологічний розділ ХГ. У MAPS II хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) і КМ оцінюють як передракові стани, оскільки вони збільшують ризик розвитку раку шлунка та є фоном для виникнення дисплазії та аденокарциноми. Пацієнтам із дисплазією та без видимих змін слизової оболонки рекомендована високороздільна ендоскопія з забарвленням. Їх необхідно обстежувати через 6 місяців, якщо виявлено високий ступінь дисплазії, та через 12 місяців при низькому. Хворі з КМ та однією локалізацією мають високий ризик виникнення раку шлунка. Однак високий ризик не дає підстав для наступного спостереження в багатьох випадках, коли високоякісна ендоскопія з біопсією не показує тяжкої атрофії. Пацієнтам із КМ однієї локалізації з фамільною історією раку або з неповною КМ і персистенцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) хромоендоскопія з біопсією показана 1 раз на 3 роки. Хворих із розширеними станами атрофічної агресії (виражені атрофічні зміни та/або КМ в антрумі й тілі за системою OLGА/OLGIM III/IV) необхідно обстежувати шляхом хромоендоскопії з біопсією кожні 3 роки. Пацієнтам зі значною атрофією та сімейним раком показані хромоендоскопія та біопсія кожні 1–2 роки після первинної діагностики. Хворим на аутоімунний гастрит діагностика рекомендована кожні 3–5 років. Згідно з Маастрихт VI, *H. pylori* – основний етіологічний фактор аденокарциноми шлунка, включаючи проксимальний рак шлунка.

**Висновки.** Після ретельного вивчення й аналізу зробили висновок про поступовий розвиток принципів доказової медицини в питанні щодо удосконалення клініко-морфологічної діагностики хронічного атрофічного гастриту як передраку шлунка.

## Ключові слова:

хронічний атрофічний гастрит, *H. pylori*, метаплазія, дисплазія, передрак.

## Патологія. 2022.

T. 19, № 3(56).

C. 227-235

## \*E-mail:

18superangel@gmail.com

## Chronic atrophic gastritis as a precancer: the evolution of ideas from the Sydney consensus to Maastricht VI

Yu. M. Stepanov, Yu. A. Haidar, O. A. Maltseva

**Aim.** The purpose of the work is the evolution of systems and classifications of gastritis: Sydney Consensus (1990), Houston Modification (1994), OLGА/OLGIM (2008), Kyoto (2014), MAPS II (2019), Maastricht IV (2022).

**Materials and methods.** During the work, 25 sources of information were used.

**Results.** Chronic atrophic gastritis (ChAG) is a clinical and morphological diagnosis, and the presented clinical forms (types) of gastritis have characteristic morphological criteria. According to the Sydney system, changes in the antrum and body of the stomach are described separately. This has led to a lack of clear risk stratification criteria for CG and also complicates the objective analysis of regression of inflammation and atrophy. OLGА/OLGIM systems were proposed to determine the stage of atrophy and IM. The authors of the Kyoto consensus add and clarify the etiological section of ChAG. In MAPS II, ChAG and IM are considered precancerous conditions, as they increase the risk of developing gastric cancer and are the background for the occurrence of dysplasia and adenocarcinoma. For patients with dysplasia and the absence of visible changes in the mucous membrane, high-resolution endoscopy with staining is recommended. They should be examined after 6 months for a high degree of dysplasia and after 12 months for a low degree of dysplasia. Patients with IM and one localization have a high risk of developing gastric cancer. However, the high risk does not give the right to follow up in the majority of cases when high-quality endoscopy with biopsy does not show severe atrophy. Patients with IM of one location, with a family history of cancer, or with incomplete IM and persistence of *H. pylori* chromoendoscopy with biopsy must be done once every 3 years. Patients with extended fields of atrophic aggression (pronounced atrophic changes) or IM in the antrum and body, OLGА/OLGIM III/IV should be screened with chromoendoscopy with biopsy every 3 years. Patients with significant atrophy and familial cancer benefit from chromoendoscopy and biopsy every 1–2 years after initial diagnosis. Patients with autoimmune gastritis are recommended to be screened every 3–5 years. According to Maastricht VI, *H. pylori* is the main etiological factor of gastric adenocarcinoma, including proximal gastric cancer.

**Conclusions.** After careful study and analysis, we came to the conclusion about the gradual development of the principles of evidence-based medicine in the issue of improving the clinical and morphological diagnosis of chronic atrophic gastritis as a precancerous of the stomach.

## Key words:

chronic atrophic gastritis, *H. pylori*, metaplasia, dysplasia, cancer, precancer.

## Pathologia

2022; 19 (3), 227-235

## Мета роботи

Навести еволюцію уявлень, систем і класифікацій гастритів: Сіднейського консенсусу (1990 р.), Сіднейсько-Х'юстонської модифікації (1994 р.), Віденської класифікації (1998 р.), OLGA/OLGIM (2008 р.), Kioto (2014 р.), MAPS II (2019 р.), Маастрихт VI (2022 р.).

Нова історія класифікації хронічного гастриту (ХГ) бере початок в 1990 році з Сіднейської системи, що схвалена в Сіднеї на IX Міжнародному конгресі гастроентерологів [1]. За цієї класифікацією розрізняють хронічний, гострий та особливі форми (реактивний, лімфоцитарний, еозинофільний, гіпертрофічний, гранулематозний тощо). Провідна роль у діагностиці гастритів належить етіології, особливостям морфологічних змін слизової оболонки та локалізації цих змін.

### Класифікація хронічного гастриту за Сіднейською системою

Морфологічні зміни: ступінь та активність запалення, атрофія шлункових залоз, метаплазія, обміненія слизової *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Етіологічні фактори: інфекційні (*H. pylori*), неінфекційні (аутоімунний, алкогольний, постгастрорезекційний, зумовлений прийманням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), спричинений хімічними агентами).

Визначені морфологічні зміни гастритів доповнено аналізом ендоскопічних категорій: еритематозний / ексудативний гастрит, пласкі ерозії, підняті ерозії, геморагічний гастрит, гіперпластичний гастрит, гастрит, що супроводжується дуоденогастральним рефлюксом (ДГР) (рефлюкс-гастрит).

Встановлення діагнозу хронічний гастрит ґрунтується на таких ознаках, як локалізація патологічного процесу, гістологічні та макроскопічні зміни слизової оболонки та етіологічні фактори.

### Х'юстонська класифікація ХГ

У 1994 р. запропонована Х'юстонська класифікація ХГ (табл. 1), що є модифікацією Сіднейської класифікації, опублікована в 1996 р. [1] Основні патоморфологічні зміни визначають у 5 гастробіоптах: в одному з кута шлунка, двох із тіла, двох з антруму.

Візуальна аналогова шкала є складовою Сіднейської класифікації. Наявність і вираженість патологічних змін у слизовій оболонці шлунка (СОШ) описують у балах відповідно до 4-рівневої візуальної аналогової шкали: 0 балів – немає ознаки; 1 – незначні прояви, 2 – помірні, 3 – виражені.

Сіднейська система, що визначила клінічну класифікацію ХГ, не втратила актуальності донині і є загально визнаною у більшості країн світу [2,3]. Проте Сіднейсько-Х'юстонська класифікація має певні недоліки, як-от відсутність клінічних показників стадії перебігу захворювання (загострення, ремісія) та функціонального оцінювання секреторної функції шлунка (нормальна, підвищена або знижена секреція соляної кислоти) [4].

У Сіднейській системі розрізняли такі фенотипи хелікобактерного гастриту: класичний, антральний і фундальний (мультифокальний) [2]. Саме гістологічні особливості гастриту, а не вираженість запалення визначають клінічні наслідки інфікування *H. pylori*. Встановлено, що у 1 % хворих на антральний

ХГ щорічно виникають дуоденальні виразки («виразковий» фенотип ХГ), але у них не розвивається рак шлунка (РШ). У 1 % пацієнтів із фундальним і мультифокальним гастритом виникає РШ, і майже не виявляють дуоденальні виразки (раковий фенотип ХГ). Можливе пояснення – фенотип *H. pylori* асоційованого гастриту впливає на секрецію соляної кислоти [5].

Втім, Сіднейська система переконливо свідчить, що ХГ – клініко-морфологічний діагноз, а наведені клінічні форми (типи) гастритів мають характерні морфологічні ознаки. За роки, що минули після ухвалення Сіднейської системи, уточнено та деталізовано окремі аспекти формування ХГ, розширено розуміння патоморфозу захворювання, запропоновано нові класифікації передракових змін СОШ.

Безумовно, найпоширенішою формою ХГ є неатрофічний (поверхневий) гастрит. Інфекція *H. pylori* – його провідний етіологічний фактор.

Атрофію СОШ визначають як втрату шлункових залоз із заміщенням їх метаплазованим епітелієм або фіброзною тканиною. Це наслідок порушеного клітинного оновлення; атрофічний гастрит виникає в результаті виразки з деструкцією СОШ або хронічного запального процесу. Розрізняють два принципово різні шляхи виникнення атрофії: перший – внаслідок прямого пошкодження або в результаті запальної відповіді деструкції зазнає залозистий апарат; другий – вибіркова деструкція спеціалізованих епітеліальних клітин відбувається в умовах збереження стовбурових клітин. Обидва механізми спостерігають при хронічній *H. pylori* інфекції [6]. Втім, прямий вплив бактерій і їхніх продуктів призводить до пошкодження епітелію та спричиняє атрофію залоз [7]. У результаті зменшення об'єму залозистої тканини відбувається її заміщення фіброзною. Проте атрофію можна визначати і як втрату функціонально активних спеціалізованих клітин, тобто як втрату парієтальних і основних клітин без деструкції залоз. При цьому спеціалізовані клітинні елементи фундального залоз заміщаються тубулярними залозистими структурами із шийкових мукоцитів. Таку часткову атрофію або «преатрофію» виявляли в пацієнтів з аутоімунним гастритом, а в тварин часто визначали і при аутоімунному гастриті, й у разі інфікування бактеріями роду *Helicobacter*. В останніх випадках спеціалізовані кислотопродукувальні клітини заміщаються слизовими клітинами («псевдопілорична метаплазія») [5,8].

Частота виникнення та ступінь тяжкості атрофії в пацієнтів із ХГ неухильно збільшується з віком. Спостерігають поширення СОШ антрального типу на ділянку тіла шлунка зі зміщенням у проксимальному напрямі межі тіло / антрум. В іншому варіанті така пілоризація залоз тіла шлунка відбувається мультифокально на всій СОШ. Така атрофія зазвичай максимально виражена на малій кривизні в ділянці інцизури. Виникнення атрофії може бути наслідком аутоімунного процесу. Вважають, що формування аутоімунного гастриту пов'язане з порушеннями імунологічної реактивності, що зазвичай спадково зумовлена.

Отже, розрізняють два головні механізми виникнення атрофії СОШ. Перший спричинений ушкодженням проліферації та/або деструкцією залоз внаслідок

Таблиця 1. Х'юстонська класифікація хронічного гастриту [1]

Тип гастриту	Етіологічні фактори	Синоніми (попередні класифікації)
Неатрофічний	<i>H. pylori</i> , інші фактори	Поверхневий Хронічний Гастрит типу гіперсекреторний
Атрофічний аутоімунний	Імунні механізми	Гастрит типу А. Дифузний. Гастрит тіла шлунка, асоційований із В12 дефіцитною анемією та зниженою секрецією
Атрофічний мультифокальний	<i>H. pylori</i> , порушення харчування, фактори довкілля	Змішаний гастрит типу А та В
<b>Особливі форми</b>		
Хімічний	Хімічні подразники, жовч (ДГР), приймання НПЗЗ	Реактивний гастрит реактивний рефлюкс гастрит
Радіаційний	Променеве ураження	
Лімфоцитарний	Ідіопатичний, імунні механізми, глютен, <i>H. pylori</i>	Гастрит, асоційований з ціліацією
Гранулематозний	Хвороба Крона, саркоїдоз, гранулематоз Вегенера, сторонні тіла, ідіопатичний	Ізольований гранулематоз
Еозинофільний	Харчова алергія, інші алергени	Алергічний
Інші інфекційні	Бактерії (крім <i>H. pylori</i> ), гриби, паразити	
Гігантський гіпертрофічний	Хвороба Менетріє	

і прямої бактеріальної дії, і запальної відповіді організму господаря. Інший механізм опосередкований аутоімунними реакціями, що викликають поступове руйнування залозистих епітеліоцитів зі збереженням стовбурових клітин.

У 2002 році Міжнародна група з вивчення атрофії, до якої увійшли авторитетні вчені М. Rugge, Р. Corgea, М. F. Dixon та інші, запропонувала розрізнати два основні типи атрофії: неметапластичний і метапластичний [9].

Морфологічна класифікація атрофічного гастриту (Міжнародна група з вивчення атрофії, 2002):

0. Атрофії немає;
1. Невизначена атрофія;
2. Атрофія;
- 2.1. Метапластична;
- 2.1.1. Незначна;
- 2.1.2. Помірна;
- 2.1.3. Тяжка;
- 2.2. Неметапластична;
- 2.2.1. Незначна;
- 2.2.2. Помірна;
- 2.2.3. Тяжка.

У цій класифікації уточнено визначення атрофії як не лише зменшення кількості залоз, але й зменшення залоз, властивих цій зоні СОШ. Отже, якщо в біопатії виявлено кишкову чи пілоричну метаплазію, патологоанатом має діагностувати атрофію.

Ця класифікація дає змогу ефективніше стратифікувати пацієнтів із ризиком виникнення РШ. Метапластична та неметапластична атрофії мають три ступені тяжкості. Морфологічними критеріями тяжкої атрофії вважають втрату понад 60 % залоз, помірною – 30–60 %, легкою – менше ніж 30 % залоз [9].

Кишкова метаплазія – перетворення одного різновиду тканини на іншу, відмінну від першої. Метаплазія є непухлинною зміною клітинного фенотипу, що виникає у відповідь на вплив несприятливих умов довкілля. Змінений фенотип є наслідком соматичних мутацій стовбурових клітин або епігенетичних змін, що спричиняють порушення диференціювання клітин [4, 10].

У результаті метаплазії порушується нормальна функція тканини, спричиняючи її перетворення на злоякісну пухлину. У СОШ кишкова метаплазія (КМ) є переходом від шлункового епітеліального фенотипу

до тонкого або товстокишкового епітеліального фенотипу. Традиційно розрізняють повну та неповну КМ. Повна (тонкокишкова) КМ, або тип I характеризується наявністю клітин Панета і бокаловидних клітин, що продукують сіаломуцини, характерні для тонкокишкової слизової оболонки. Неповна КМ включає II та III типи, що характеризуються наявністю призматичного епітелію та келихоподібних клітин, які продукують сіаломуцини та/або сульфомуцини [4, 10]. Трансмембранні глікопротеїни (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6) нині активно вивчають. Якщо нормальна СОШ експресує муцини MUC1, MUC5AC і MUC6, то в разі виникнення патологічного стану склад муцинів змінюється. Встановлено, що експресія MUC13 характерна для кишкового типу раку [10].

У деяких осіб метаплазований епітелій зазнає наступних геномних і фенотипічних змін із виникненням дисплазії, може прогресувати до інвазивної пухлини. Термін «шлункова епітеліальна дисплазія» передбачає наявність епітелію з вираженими клітинними, структурними аномаліями та значною схильністю до неопластичної трансформації незалежно від наявності метаплазії [11]. Природу дисплазії досі не з'ясовано.

Ділянки з епітеліальною дисплазією виявляють навколо ділянок РШ кишкового типу в деяких, але не у всіх випадках. Це передбачає імовірність прогресування дисплазії до карциноми, подібно до виникнення колоректального раку з аденоми [12]. Дисплазію епітелію, особливо тяжку, визначають як облігатне явище на етапі існування раку *in situ*, і зазвичай патологи визначають її як передракові зміни [13]. Донедавна були істотні відмінності в інтерпретації неопластичних змін шлунка японськими та західноєвропейськими морфологами.

Дисплазію високого ступеня, діагностовану європейськими, японськими дослідниками, визначали як неінвазивний рак. Для уніфікації оцінювання дисплазії в 1998 році спочатку було схвалено Падуанську класифікацію шлункової дисплазії [14], а пізніше цього ж року у Відні група провідних морфологів досягла консенсусу щодо класифікації пухлин травного тракту. Цей консенсус відомий як Віденська класифікація шлунково-кишкової епітеліальної неоплазії [15].

**Віденська класифікація** (1998 р.) шлунково-кишкової епітеліальної неоплазії [15]:

Категорія 1. Немає неоплазії / дисплазії;

Категорія 2. Невизначеність щодо неоплазії / дисплазії;

Категорія 3. Неінвазивна неоплазія низького ступеня (аденома / дисплазія низького ступеня);

Категорія 4. Неінвазивна неоплазія високого ступеня;

4.1. Високий ступінь аденоми / дисплазії;

4.2. Неінвазивний рак (carcinoma in situ);

4.3. Припущення про інвазивний рак;

Категорія 5. Інвазивна неоплазія;

5.1. Внутрішньослизивий рак;

5.2. Рак з поширенням на підслизовий шар або глибше.

Віденська класифікація визначає стратегію клінічного ведення пацієнта з шлунковою дисплазією.

Категорія 1 (відсутність неоплазії або дисплазії) передбачає виявлення нормальної слизової оболонки, а також слизової з реактивними, регенеративними, гіперпластичними атрофічними та метапластичними змінами. Наступне обстеження може не знадобитися. Категорія 2 (невизначеність щодо неоплазії або дисплазії) потребує наступних досліджень для з'ясування природи ураження. При категорії 3 неоплазія є, але ризик виникнення інвазивного раку низький, тому рекомендовано місцеве лікування ураження або спостереження. У разі категорії 4 є ризик інвазії та росту пухлини, тому хворим показані ендоскопічна резекція слизової оболонки або хірургічне лікування. Хворим категорії 5 показано термінове оперативне лікування в зв'язку з небезпекою зростання пухлини надалі та метастазування.

У разі використання Віденської класифікації часто та збігів патоморфологічних висновків японських і західноєвропейських фахівців збільшилася майже вдвічі.

Втім, у поясненні до Віденської класифікації наведено, що ця градація дисплазій важлива насамперед під час досліджень, а не для клінічної практики. У практичній роботі здебільшого використовують двостадійний поділ на дисплазії низького та високого ступенів. Виявлення у пацієнта дисплазії високого ступеня вважають облігатним передраком, вона є показанням до хірургічного лікування (ендоскопічної мукозектомії або резекції шлунка). Виявлення дисплазії низького ступеня потребує ретельного перегляду діагнозу кількома патологами та динамічного спостереження за пацієнтом [2].

**Система OLGA/OLGIM.** Найважливішим під час діагностики та лікування атрофічного гастриту є профілактика раку шлунка. Відомо, що в Сіднейській системі зміни в антрумі та тілі шлунка наведено окремо, тому немає чітких критеріїв стратифікації ризику РШ, ускладнено об'єктивний аналіз регресу запалення та атрофії. У 2008 році група експертів запропонувала нову систему оцінювання гастриту – OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [16,17], пізніше – OLGIM (Operative Link for Gastritis Assessment for Intestinal Metaplasia) [3].

Ці системи застосовують для оцінювання гістологічних ознак активності запалення й атрофії в антральному відділі (3 біоптати) і тілі шлунка (2 біоптати) з наступним визначенням інтегральних показників

– ступеня та стадії хронічного гастриту. У кожному з 5 біоптатів (три з антрального відділу, два з тіла шлунка) оцінюють по 10 правильно орієнтованих залоз. Визначають, скільки їх атрофовано, після множення на 10 обраховують відсоток атрофії. Відсотки, отримані для кожного біоптату, складають, а потім ділять на 2 для тіла, на 3 – для антрального відділу. Отримують середній відсоток атрофії, після цього відсотки переводять у бали: немає атрофії (0 %) – 0 балів, слабка (1–30 %) – 1, помірна (31–60 %) – 2, тяжка атрофія (понад 60 %) – 3 бали. Як ступінь гастриту визначають вираженість сумарної запальної інфільтрації (нейтрофільними лейкоцитами та мононуклеарними клітинами), як стадію – вираженість атрофії. Ризик раку тим вищий, чим більша атрофія та чим більший об'єм ураження. Пацієнти з III та IV стадіями атрофії належать до групи високого ризику виникнення некардіального РШ.

На наш погляд, система OLGA/OLGIM має дві істотні переваги порівняно з попередніми класифікаціями. По-перше, визначення стадії атрофії дає змогу визначити ризик виникнення РШ у пацієнта, по-друге, завдяки інтегральному підходу можна об'єктивно визначити наявність і вираженість регресу ступеня запалення та стадії атрофії в результаті лікування та спостереження (рис. 1).

**Киотський консенсус.** Нова етіологічна класифікація ХГ запропонована у 2015 році на Міжнародному консенсусі у м. Киото (Японія) групою міжнародних експертів з Японії, Голландії, США, Німеччини та Італії. За заявою авторів-упорядників, її метою є покращення діагностики ХГ як захворювання, що підвищує ризик виникнення РШ [3]. Автори Киотського консенсусу зазначають, що він не скасовує ні Сіднейську класифікаційну систему ХГ та її Х'юстонський варіант, ні систему OLGA, але доповнює та уточнює їхню етіологічний розподіл. Автори визнають середній рівень доказовості цього консенсусу.

За класифікацією ХГ, що викладена в Киотському консенсусі, за етіологією розрізняють [18]:

I. Аутоімунний ХГ (етіологія невідома; аутоімунний патогенез);

II. Інфекційний ХГ:

1. *Helicobacter pylori* індукований ХГ;

2. Бактеріальний нехелікобактерний ХГ:

а) зумовлений ентерококами;

б) спричинений мікобактеріями;

в) зумовлений блідною трепонемою (*Lues*);

3. Вірусний ХГ:

а) зумовлений ентеровірусом;

б) спричинений цитомегаловірусом;

4. Грибковий ХГ:

а) при шлунковому мікозі;

б) при шлунковому кандидозі;

в) при шлунковому гістоплазмозі;

5. Паразитарний ХГ:

а) спричинений криптоспоридіями;

б) зумовлений шлунковим стронгілоїдозом;

в) спричинений шлунковим анізакидозом;

III. Екзогенний ХГ:

1. Лікарський ХГ;

2. Алкогольний ХГ;

3. Радіаційний ХГ;



4. ХГ, спричинений хімічними речовинами;

IV. ХГ, зумовлений впливом специфічних причин:

1. Лімфобластний ХГ;

2. Хвороба Менетріє (P. E. Menetrier) – гігантський гіпертрофічний ХГ;

3. Алергічний ХГ;

4. Еозинофільний ХГ;

V. Вторинний ХГ, спричинений іншими захворюваннями:

1. ХГ при саркоїдозі;

2. ХГ при васкулітах;

3. ХГ при хворобі Крона (Крон-гастрит).

Крім етіологічного розмежування ХГ, за Кіотською класифікацією розрізняють ХГ за морфологічними критеріями: виразністю (активністю) запального процесу; ступенем атрофічного процесу та кишкової метаплазії у слизовій оболонці шлунка, – які підвищують ризик виникнення РШ. Морфологічні дані отримують під час ендоскопічної прицільної шлункової біопсії з антруму та тіла шлунку, оцінюють активність запального процесу та вираженість атрофії СОШ згідно з морфологічною класифікацією атрофічного ХГ [18,19].

Наголосимо, що в розділі про інфекційний ХГ немає синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), гепатитів В і С, у розділі про екзогенний ХГ не висвітлено вплив НПЗЗ, наркотиків, у розділі про вторинний ХГ немає даних щодо колагенозів тощо.

**MAPS II (Consensus Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach)** схвалено в 2019 році [2]. Пацієнти з хронічним атрофічним гастритом (ХАГ) і кишковою метаплазією мають ризик виникнення аденокарциноми шлунка. Для виявлення передракових змін і раку застосовують високороздільну ендоскопію з хромоендоскопією (ХЕ), яка перевершує просту ендоскопію. ХЕ з біопсією дає змогу виявляти стадію гастриту, метапластичні та неопластичні зміни у шлунку. Біопсію треба здійснювати в зоні найменше двох топографічних місцях шлунка (з антрального відділу та тіла), поміщати в дві окремі віали. Пацієнти з невеликою або помірною атрофією, що обмежена антральним відділом, не мають необхідності в продовженні спостереження. Пацієнтам з КМ, що виявлена в одному місці шлунка, але які мають рак у найближчих родичів, неповну КМ або персистенцію *Helicobacter pylori* в шлунку, ХЕ з ендоскопією та біопсією повторно виконують один раз на 3 роки. Хворі на атрофічний пангастрит мають проходити обстеження за допомогою високоякісної ендоскопії з ХЕ кожні 3 роки. Пацієнтів із дисплазією та без ендоскопічно виявлених дефектів шлунка повторно обстежують із ХЕ. Хворим з ендоскопічно виявленими ураженнями шлунка з дисплазією низького або високого ступеня або з карциномою обов'язково призначають спостереження та лікування. Усунення *H. pylori* сприяє вилікуванню неатрофічного хронічного гастриту, може призводити до регресії атрофічного гастриту, зменшення ризику виникнення раку шлунка. Ерадикація *H. pylori* рекомендована пацієнтам з неоплазією після ендоскопічного видалення шлунка.

Основні положення MAPS II:

1. Пацієнти з атрофічним гастритом або кишковою метаплазією мають ризик виникнення аденокарциноми шлунка;

2. Гістологічно підтверджена кишкова метаплазія є більш надійною ознакою атрофії у слизовій оболонці шлунка;

3. Пацієнти з атрофією та/або КМ, що пошкоджують обидва відділи (антрум і тіло), мають високий ризик виникнення аденокарциноми шлунка;

4. Високий ступінь дисплазії та інвазивну карциному вважають результатом атрофічного гастриту або КМ;

5. Пацієнтам з ендоскопічно підтвердженою дисплазією низького та високого ступенів або карциномою необхідно здійснити стадіювання та призначити адекватне лікування;

6. Звичайна ендоскопія не доцільна для диференціювання та розпізнавання передракових змін у шлунку;

7. Високороздільна ендоскопія з хромоендоскопією має переваги над звичайною ендоскопією під час діагностики шлункових передракових змін через взяття біопсій для стадіювання атрофії та визначення метапластичних змін, неопластичних уражень;

8. Для адекватного стадіювання шлункових передракових змін верхня гастроінтерстінальна ендоскопія має передбачати взяття шлункових біоптатів для діагностики *H. pylori* та ідентифікації III–IV стадії атрофічного гастриту;

9. Біопсію виконують не менше ніж на двох топографічних місцях (антрум і тіло на малій і великій кривизні), біоптати поміщають в окремі віали, маркують. Додаткові біопсії з місць, де можлива неоплазія, виконують окремо;

10. Системи для гістопатологічного стадіювання OLGA та OLGIM обґрунтовані визначенням істотної атрофії шлунка. Якщо ці системи використовують для стратифікації, то біопсії беруть окремо;

11. Низький рівень сироватки пепсиногену I або низький рівень пепсиногену II та їхнє співвідношення рекомендовані для визначення високих стадій атрофічного гастриту й ендоскопічного дослідження для пацієнтів, коли серологія негативна для *H. pylori* інфекції;

12. Пацієнтам із дисплазією та без видимих змін слизової оболонки рекомендована високороздільна ендоскопія з забарвленням. Таких хворих необхідно обстежувати через 6 місяців при високому ступені дисплазії, через 12 місяців – при низькому;

13. Хворі з КМ та однією локалізацією мають високий ризик виникнення РШ. Втім, високий ризик не обґрунтовує наступне спостереження в багатьох випадках, коли високоякісна ендоскопія з біопсією не виявила тяжку атрофію;

14. Пацієнтам із КМ однієї локалізації, фамільною історією раку або з неповною КМ та персистенцією *H. pylori* хромоендоскопія з біопсією показана один раз на 3 роки;

15. Хворих із розширеними станами атрофічної агресії (виражені атрофічні зміни або КМ в антрумі та тілі, OLGA/OLGIM III/IV) треба обстежувати за допомогою ХЕ з біопсією кожні 3 роки;

16. Пацієнтам зі значною атрофією та сімейним раком призначають ХЕ та біопсію кожні 1–2 роки після первинної діагностики;

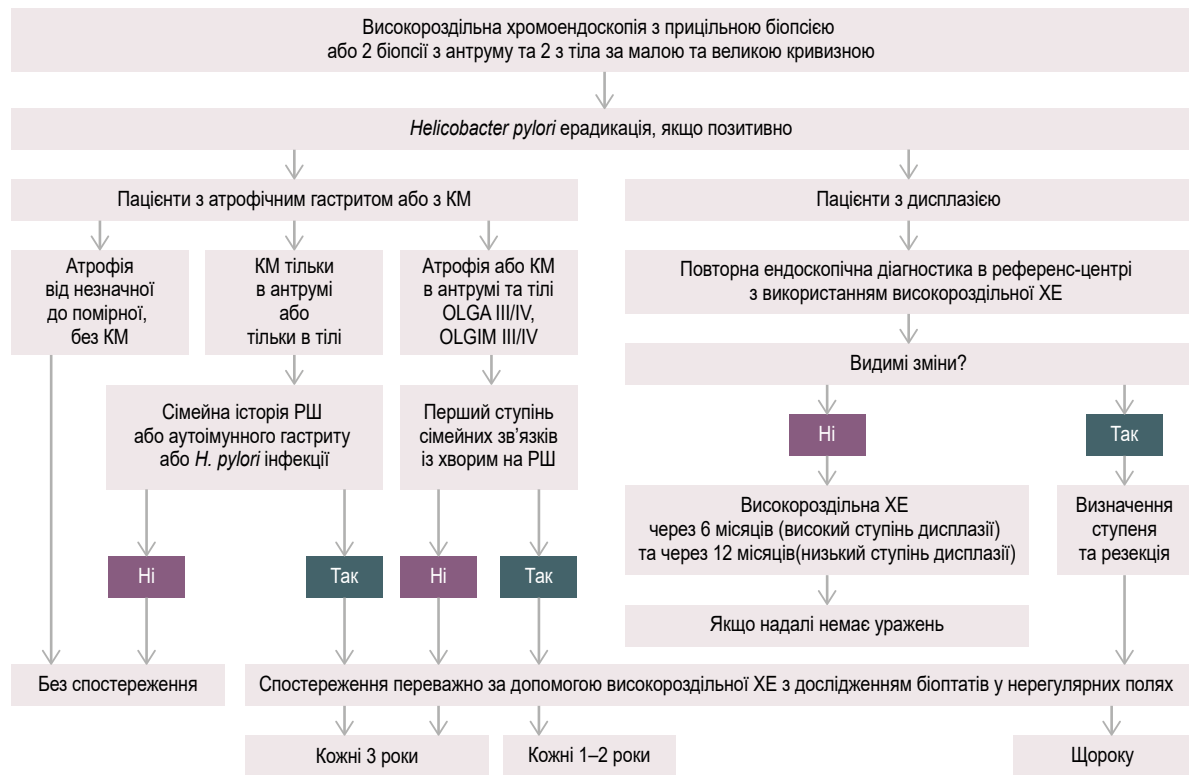


Рис. 1. Імовірний алгоритм ведення пацієнтів з атрофічним гастритом, КМ, дисплазією кишкового епітелію, OLGA, OLGIM [2].

17. Хворим на аутоімунний гастрит рекомендована діагностика кожні 3–5 років.

18. Ерадикація *H. pylori* виліковує неатрофічний хронічний гастрит, може сприяти регресії атрофічного гастриту та зменшує ризик раку шлунка;

19. У пацієнтів зі встановленою КМ ерадикація *H. pylori* не зменшує ризик РШ, але знижує запалення та атрофію в шлунку.

Рак шлунка залишається всесвітньою проблемою [20]. Інтерстиціальний тип карциноми шлунка – кінцева стадія процесу запалення – атрофії – метаплазії – дисплазії – карциноми, що відомий як каскад Correa. Хронічний атрофічний гастрит та кишкову метаплазію визначають як передракові стани, оскільки вони збільшують ризик розвитку раку шлунка та є фоном для виникнення дисплазії та аденокарциноми. Стадії атрофічного гастриту визначають як помірну (помірна атрофія) або як КМ (найкращий маркер атрофії), що ушкоджують обидва відділи (антрум і тіло) слизової оболонки. У MAPS II, OLGA та OLGIM системах запропонували визначення стадії атрофії та КМ. OLGA та OLGIM системи мають мінімальні відмінності щодо оцінювання ризику виникнення раку шлунка [19,21], але OLGIM має перевагу в визначенні стадії змін слизової оболонки [22,23].

Тяжка шлункова дисплазія – передостання стадія в розвитку раку шлунка. За гістологічним визначенням, це неоплазія епітелію без очевидної інвазії. Всесвітня організація охорони здоров'я пропонує класифікацію інтраепітеліальних дисплазій / неоплазій, що харак-

теризуються різною неопластичною проліферацією епітелію та різним поліморфізмом клітин [24].

При низькому ступені інтраепітеліальної неоплазії / дисплазії вона проявляється мінімальною архітектурною невпорядкованістю та м'якою або середньою клітинною атипією.

Високий ступінь інтраепітеліальної неоплазії / дисплазії передбачає наявність неопластичних клітин (зазвичай кубоїдальних), більше ніж стовпчастих із значним ядерно-цитоплазматичним відношенням, помітним амфобільним ядром, більш помітною невпорядкованістю архітектури, численними мітозами, що можуть бути атиповими. Важливо, що ядра зміщуються у просвіт залоз, зазвичай втрачається полярність клітин. Більшість пацієнтів, які мають дисплазію високого ступеня, мають високий ризик інвазивної карциноми або її швидкий розвиток.

Інтрамукозальну інвазивну неоплазію / інтрамукозальну карциному виявляють у lamina propria. Вона відрізняється від інтрамукозальної неоплазії / дисплазії не тільки десмопластичними змінами, що можуть бути мінімальними або їх взагалі не виявляють, але також має структурні аномалії: помітне скупчення клітин у залозах, значне розгалуження, брудкування.

Діагноз інтрамукозальна карцинома означає, що є інвазія в лімфатичні судини та метастази в лімфовузлах, хоча ці ризики мінімальні або відсутні.

Різні автори показали, що низький рівень дисплазії також може потенційно мати злоякісність.

Твердження, що КМ є надійнішим маркером атрофії СОШ, робить рекомендації такими, що відповідають критеріям доказової медицини. Цим критеріям також відповідають такі постулати MAPS II: пацієнти з високою стадією ХАГ з ураженням в обох відділах шлунка (антруму і тіла) мають високий ризик розвитку раку; хворим з ендоскопічно виявленим низьким і високим ступенем дисплазії або карциноми необхідно здійснювати стадіювання та лікування; ХЕ краща за звичайну ендоскопію для діагностики передракових змін шлунка; біопсії з 2 топографічних місць (з тіла та антруму на малій і великій кривизні) треба брати та поміщати в окремі віали. Гістотопографічне визначення стадій ХАГ треба здійснювати за системами OLGA і OLGIM (переважно). Пацієнтів із *H. pylori* треба обстежувати кожні 3 роки, а хворих із тяжкою атрофією та сімейним раком в анамнезі – кожні 1–2 роки після встановлення діагнозу; пацієнтів з аутоімунним гастритом треба обстежувати кожні 3–5 років.

**Ключові положення Маастрихт VI**, що опублікований 8 серпня 2022 року [25]. Максимальний (100 %) рівень узгодженості з найвищим рівнем доведеної набутло положення про те, що *H. pylori* – основний етіологічний фактор аденокарциноми шлунка, включаючи проксимальний РШ. Автори консенсусу підкреслили, що вплив факторів довкілля менш значущий, ніж вплив інфекції *H. pylori*.

Зазначимо, що в підсумковому погоджувальному документі кілька положень стосуються виконання ендоскопії з взяттям гастробіоптатів: обстеження хворих на диспепсію віком понад 50 років; під час ендоскопії треба застосовувати найкращі доступні технології та виконувати біопсії для наступного стадіювання гастриту, з'ясування його етіології. Маастрихт VI орієнтує клініцистів на виявлення та гістологічне оцінювання атрофії слизової оболонки шлунка відповідно до критеріїв OLGA/OLGIM для визначення ризику виникнення раку в конкретного пацієнта. Принципово важливим для реальної клінічної практики та ефективної канцеропrevenції, на думку експертів, є оцінювання атрофії СОШ. Типування кишкової метаплазії (повна / неповна, тонко- / товстокишкова) у рутинній практиці зайве. Найскладніші, найтяжчі випадки з виявленням інтраепітеліальної неоплазії низького та високого ступеня потребують підтвердження шляхом гістологічного оцінювання та картування шлунка за допомогою ендоскопії високої роздільної здатності. Виявили, що після абляції або підслизової дисекції необхідне підтвердження відсутності або ерадикація *H. pylori*, а також наступне спостереження ендоскопічного пацієнта.

Особливу увагу експерти приділили виявленню атрофії слизової оболонки шлунка в асоціації з інфекцією *H. pylori* й в аспекті аутоімунного запалення як етіологічного чинника гастриту з формуванням атрофії. У разі клінічного припущення про наявність аутоімунного гастриту потрібне визначення гастрину 17, співвідношення пепсиногенів та аутоантитіл до внутрішнього фактора та паріетальних клітин. Серологічне дослідження дає змогу отримати додаткову інформацію та допомагає клініцисту визначити необхідність здійснення ендоскопії / біопсії.

## Висновки

Аналіз Сіднейського консенсусу (1990 р.), Сіднейсько-Х'юстонської модифікації (1994 р.), Віденської класифікації (1998 р.), OLGA/OLGIM (2008 р.), Kioto (2014 р.), MAPS II (2019 р.), Маастрихт VI (2022 р.) свідчить про поступовий розвиток принципів доказової медицини щодо удосконалення клініко-морфологічної діагностики хронічного атрофічного гастриту як передраку шлунка.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 19.12.2022

## Відомості про авторів:

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

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

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

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

Мальцева О. А., лікар-патологоанатом лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-5439-5843](https://orcid.org/0000-0001-5439-5843)

## Information about the authors:

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

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

Maltseva O. A., MD, Pathologist of the Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

## Список літератури

- [1] Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon, R. M. Genta, J. H. Yardley, P. Correa. *The American journal of surgical pathology*. 1996. Vol. 20, Iss. 10. P. 1161-1181. <https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001>
- [2] Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 / P. Pimentel-Nunes, D. Libânio, R. Marcos-Pinto et al. *Endoscopy*. 2019. Vol. 51, Iss. 4. P. 365-388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
- [3] From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis / P. Crafa, M. Russo, C. Miraglia et al. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2018. Vol. 89, Iss. 8-S. P. 93-99. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7946>
- [4] Ascofuranone inhibits epidermal growth factor-induced cell migration by blocking epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells / H. W. Kim, Y. J. Jeong, S. K. Hwang et al. *European journal of pharmacology*. 2020. Vol. 880. P. 173199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173199>
- [5] Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword / A. A. Mentis, M. Boziki, N. Grigoriadis, A. G. Papavassiliou. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2019. Vol. 76, Iss. 13. P. 2477-2486. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03044-1>
- [6] Бичков М. А., Яхницька М. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба: сучасний погляд на проблему. *Буковинський медичний*

- вІснук. 2019. Т. 23, № 3. С. 118-122. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.71>
- [7] Helicobacter-induced gastric inflammation alters the properties of gastric tissue stem/progenitor cells / W. Shibata, S. Sue, S. Tsumura et al. *BMC gastroenterology*. 2017. Vol. 17, Iss. 1. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0706-6>
- [8] The Possible Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer and Its Management / K. O. Alfaro, A. H. H. Bashir, A. N. Aljarbou et al. *Frontiers in oncology*. 2019. Vol. 9. P. 75. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00075>
- [9] Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading / M. Rugge, P. Correa, M. F. Dixon et al. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002. Vol. 16, Iss. 7. P. 1249-1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>
- [10] Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas / S. Stolnicu, I. Barsan, L. Hoang et al. *The American journal of surgical pathology*. 2018. Vol. 42, Iss. 8. P. 989-1000. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001090>
- [11] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer research*. 1988. Vol. 48, Iss. 13. P. 3554-3560.
- [12] Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: A case report / X. Fan, X. S. Yang, P. Bai et al. *Medicine*. 2020. Vol. 99, Iss. 21. P. e20361. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020361>
- [13] AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review / S. C. Shah, M. B. Piazuelo, E. J. Kuipers, D. Li. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161, Iss. 4. P. 1325-1332. e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>
- [14] Gastric dysplasia: the Padova international classification / M. Rugge, P. Correa, M. F. Dixon et al. *The American journal of surgical pathology*. 2000. Vol. 24, Iss. 2. P. 167-176. <https://doi.org/10.1097/0000478-200002000-00001>
- [15] The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R. J. Schlemper, R. H. Riddell, Y. Kato et al. *Gut*. 2000. Vol. 47, Iss. 2. P. 251-255. <https://doi.org/10.1136/gut.47.2.251>
- [16] Морфофункціональні паралелі шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит / Л. М. Мосійчук, Ю. А. Гайдар, І. А. Кленіна, О. П. Петішко. *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56, № 1. С. 1-7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.479>
- [17] Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging / M. Rugge, K. Sugano, C. Scarpignato et al. *Helicobacter*. 2019. Vol. 24, Iss. 2. P. e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>
- [18] Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers et al. *Gut*. 2015. Vol. 64, Iss. 9. P. 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [19] Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction / K. Sugano, S. J. Spechler, E. M. El-Omar et al. *Gut*. 2022. Vol. 71, Iss. 8. P. 1488-1514. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281>
- [20] Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71, Iss. 3. P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [21] Helicobacter pylori Infection Combined with OLGA and OLGIM Staging Systems for Risk Assessment of Gastric Cancer: A Retrospective Study in Eastern China / M. Wu, S. Feng, M. Qian et al. *Risk management and healthcare policy*. 2022. Vol. 15. P. 2243-2255. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S391386>
- [22] OLGA- and OLGIM-Based Staging in the Patients with Gastritis and Endoscopy Indications / F. Mansour-Ghanea, F. Joukar, S. Yeganeh et al. *The Turkish journal of gastroenterology*. 2022. Vol. 33, Iss. 2. P. 95-102. <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.201154>
- [23] Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial / R. M. Mera, L. E. Bravo, M. C. Camargo et al. *Gut*. 2018. Vol. 67, Iss. 7. P. 1239-1246. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311685>
- [24] The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra et al. *Histopathology*. 2020. Vol. 76, Iss. 2. P. 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [25] Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas et al. *Gut*. 2022. Vol. 71, Iss. 9. P. 1724-1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- van Hooft, J. E., Kuipers, E. J., & Dinis-Ribeiro, M. (2019). Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*, 51(4), 365-388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
- [3] Crafa, P., Russo, M., Miraglia, C., Barchi, A., Moccia, F., Nouvenne, A., Leandro, G., Meschi, T., De' Angelis, G. L., & Di Mario, F. (2018). From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89(8-S), 93-99. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7946>
- [4] Kim, H. W., Jeong, Y. J., Hwang, S. K., Park, Y. Y., Choi, Y. H., Kim, C. H., Magae, J., & Chang, Y. C. (2020). Ascofuranone inhibits epidermal growth factor-induced cell migration by blocking epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells. *European journal of pharmacology*, 880, 173199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173199>
- [5] Mentis, A. A., Boziki, M., Grigoriadis, N., & Papavassiliou, A. G. (2019). Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(13), 2477-2486. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03044-1>
- [6] Bychkov, M. A., & Yakhnytka, M. M. (2019). Gastrozofaealna reflüksna khvoroba: suchasnyi pohliad na problemu. Bukovynskiy medychniy visnyk [Gastroesophageal reflux disease: a modern view on the problem]. *Bukovynskiy medychniy visnyk*, 23(3), 118-122. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.71>
- [7] Shibata, W., Sue, S., Tsumura, S., Ishii, Y., Sato, T., Kameta, E., Sugimori, M., Yamada, H., Kaneko, H., Sasaki, T., Ishii, T., Tamura, T., Kondo, M., & Maeda, S. (2017). Helicobacter-induced gastric inflammation alters the properties of gastric tissue stem/progenitor cells. *BMC gastroenterology*, 17(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0706-6>
- [8] Alfaro, K. O., Bashir, A. H. H., Aljarbou, A. N., Ramadan, A. M., Muddathir, A. K., AlHouf, S. T. S., Hifny, A., Elhassan, G. O., Ibrahim, M. E., Alqahtani, S. S., AlSharari, S. D., Supuran, C. T., Rauch, C., Cardone, R. A., Reshkin, S. J., Fais, S., & Harguindey, S. (2019). The Possible Role of Helicobacter pylori in Gastric Cancer and Its Management. *Frontiers in oncology*, 9, 75. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00075>
- [9] Rugge, M., Correa, P., Dixon, M. F., Fiocca, R., Hattori, T., Lechago, J., Leandro, G., Price, A. B., Sipponen, P., Solcia, E., Watanabe, H., & Genta, R. M. (2002). Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(7), 1249-1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>
- [10] Stolnicu, S., Barsan, I., Hoang, L., Patel, P., Chiriboga, L., Terinte, C., Pesci, A., Aviel-Ronen, S., Kiyokawa, T., Alvarado-Cabrero, I., Pike, M. C., Oliva, E., Park, K. J., & Soslow, R. A. (2018). Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas. *The American journal of surgical pathology*, 42(8), 989-1000. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001090>
- [11] Correa P. (1988). A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer research*, 48(13), 3554-3560.
- [12] Fan, X., Yang, X. S., Bai, P., Ren, Y. B., Zhang, L., Li, X., Wang, L., Wang, Y., Ding, Y. M., Zeng, R. R., & Lin, X. C. (2020). Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: A case report. *Medicine*, 99(21), e20361. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020361>
- [13] Shah, S. C., Piazuelo, M. B., Kuipers, E. J., & Li, D. (2021). AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*, 161(4), 1325-1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>
- [14] Rugge, M., Correa, P., Dixon, M. F., Hattori, T., Leandro, G., Lewin, K., Riddell, R. H., Sipponen, P., & Watanabe, H. (2000). Gastric dysplasia: the Padova international classification. *The American journal of surgical pathology*, 24(2), 167-176. <https://doi.org/10.1097/0000478-200002000-00001>
- [15] Schlemper, R. J., Riddell, R. H., Kato, Y., Borchard, F., Cooper, H. S., Dawsey, S. M., Dixon, M. F., Fenoglio-Preiser, C. M., Fléjou, J. F., Goebes, K., Hattori, T., Hirota, T., Itabashi, M., Iwafuchi, M., Iwashita, A., Kim, Y. I., Kirschner, T., Klimpfinger, M., Koike, M., Lauwers, G. Y., ... Yamabe, H. (2000). The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*, 47(2), 251-255. <https://doi.org/10.1136/gut.47.2.251>
- [16] Mosychuk, L. M., Gaydar, Yu. A., Klenina, I. A., & Petishko, O. P. (2022). Morfofunktsionalni paraleli shlunka u khvorykh na khronichnyi atrofiknyi hastryt [Morphofunctional parallels of the stomach in patients with chronic atrophic gastritis]. *Gastroenterologia*, 56(1), 1-7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.479>
- [17] Rugge, M., Sugano, K., Scarpignato, C., Sacchi, D., Oblitas, W. J., & Naccarato, A. G. (2019). Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter*, 24(2), e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>

## References

- [1] Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H., & Correa, P. (1996). Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *The American journal of surgical pathology*, 20(10), 1161-1181. <https://doi.org/10.1097/0000478-199610000-00001>
- [2] Pimentel-Nunes, P., Libânio, D., Marcos-Pinto, R., Areia, M., Leja, M., Esposito, G., Garrido, M., Kikuste, I., Megraud, F., Matysiak-Budnik, T., Annibale, B., Dumonceau, J. M., Barros, R., Fléjou, J. F., Carneiro, F.,

- [18] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E. J., Graham, D. Y., El-Omar, E. M., Miura, S., Haruma, K., Asaka, M., Uemura, N., Malfertheiner, P., & faculty members of Kyoto Global Consensus Conference (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9), 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [19] Sugano, K., Spechler, S. J., El-Omar, E. M., McColl, K. E. L., Takubo, K., Gotoda, T., Fujishiro, M., Iijima, K., Inoue, H., Kawai, T., Kinoshita, Y., Miwa, H., Mukaisho, K. I., Murakami, K., Seto, Y., Tajiri, H., Bhatia, S., Choi, M. G., Fitzgerald, R. C., Fock, K. M., ... Malfertheiner, P. (2022). Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut*, 71(8), 1488-1514. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281>
- [20] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [21] Wu, M., Feng, S., Qian, M., Wang, S., & Zhang, K. (2022). *Helicobacter pylori* Infection Combined with OLGA and OLGIM Staging Systems for Risk Assessment of Gastric Cancer: A Retrospective Study in Eastern China. *Risk management and healthcare policy*, 15, 2243-2255. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S391386>
- [22] Mansour-Ghanaei, F., Joukar, F., Yeganeh, S., Sadeghi, M., Daryakar, A., & Sepehrimanesh, M. (2022). OLGA- and OLGIM-Based Staging in the Patients with Gastritis and Endoscopy Indications. *The Turkish journal of gastroenterology*, 33(2), 95-102. <https://doi.org/10.5152/hjg.2021.201154>
- [23] Mera, R. M., Bravo, L. E., Camargo, M. C., Bravo, J. C., Delgado, A. G., Romero-Gallo, J., Yopez, M. C., Realpe, J. L., Schneider, B. G., Morgan, D. R., Peek, R. M., Jr, Correa, P., Wilson, K. T., & Piazuelo, M. B. (2018). Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*, 67(7), 1239-1246. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311685>
- [24] Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [25] Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., Gisbert, J. P., Liou, J. M., Schulz, C., Gasbarrini, A., Hunt, R. H., Leja, M., O'Morain, C., Rugge, M., Suerbaum, S., Tilg, H., Sugano, K., El-Omar, E. M., & European Helicobacter and Microbiota Study group (2022). Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*, 71(9), 1724-1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>

# Патогенетична обґрунтованість застосування сакубітрилу / валсартану при респіраторно-кардіальній коморбідності

Т. В. Ащеулова <sup>A-F</sup>, К. М. Компанієць <sup>A-F</sup>, Н. М. Герасимчук <sup>\*A-F</sup>, І. В. Ситіна <sup>A-F</sup>

Харківський національний медичний університет, Україна

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

**Ключові слова:**  
коморбідність, хронічне обструктивне захворювання легень, серцева недостатність, сакубітрил / валсартан, натрійуретичний пептид, G-залежна протеїнкіназа.

**Патологія. 2022.**  
Т. 19, № 3(56).  
С. 236-246

\*E-mail:  
nino.gerasimchuk@gmail.com

До коморбідних станів, що істотно погіршують показники якості та тривалості життя, належать хронічне обструктивне захворювання легень і серцева недостатність. Труднощі медикаментозної терапії полягають у несумісності підходів до лікування хронічної обструктивної хвороби легень і супутньої кардіоваскулярної патології.

**Мета роботи** – пошук наукових доказів щодо можливого використання комбінованого препарату LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), який містить інгібітор неперилізіну сакубітрил (AHU377) і блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан, у пацієнтів із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності.

У результаті огляду фахової літератури встановили: причиною летальності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень можуть бути і зміни з боку дихальної системи, й ускладнення з боку серцево-судинної системи. Виявили, що, прогресуючи, хронічне обструктивне захворювання легень призводить до формування легеневої гіпертензії, гіпертрофії правого шлуночка, зниження його систолічної функції, наступної дилатації правого шлуночка, а також спричиняє виникнення правошлуночкової серцевої недостатності, що є одним із найсерйозніших і найскладніших випробувань у лікувальному процесі. Наслідком цієї поєднаної патології є виникнення лівошлуночкової серцевої недостатності.

Висвітлили роль системи натрійуретичних пептидів: мозкового натрійуретичного пептиду, мозкового натрійуретичного пропептиду, натрійуретичного пептиду C-типу і N-кінцевого попередника натрійуретичного пептиду C-типу – як маркерів хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності.

Натрійуретичний пептид – підтверджений маркер серцевої недостатності. Його висока цінність досягається завдяки визначенню прогнозу та стратифікації ризику у хворих із серцевою недостатністю. Натрійуретичний пептид діє як судинорозширювальний засіб, має антипроліферативну активність через шлях G-залежної протеїнкінази, сприяє бронходилатації, спричиняючи вивільнення ацетилхоліну з клітин бронхіального епітелію.

**Висновки.** Натрійуретичні пептиди можуть бути потенційним засобом лікування в пацієнтів із серцевими ускладненнями та хронічним обструктивним захворюванням легень. Найкращий спосіб подовження «терміну життя» натрійуретичного пептиду – пригнічення його деградації за допомогою інгібітора неперилізіну сакубітрилу.

**Key words:**  
comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, sacubitril / valsartan, natriuretic peptide, G-dependent protein kinase.

**Pathologia**  
2022; 19 (3), 236-246

## Pathogenetic justification of sacubitril / valsartan use in respiratory-cardial comorbidity

T. V. Ashcheulova, K. M. Kompaniets, N. M. Herasymchuk, I. V. Sutina

Among the comorbid conditions that significantly worsen quality of life and life expectancy are the chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. Difficulties of drug therapy are the mutually exclusive approaches in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular pathology.

**Aim** of this study was to provide scientific evidence of the possible use of the combined drug LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), which contains neprilysin inhibitor sacubitril (AHU377) and angiotensin II blocker valsartan, in patients with congestive heart failure.

The article presents a review of the literature. It was demonstrated that the cause of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease could be both changes in the respiratory system and complications in the cardiovascular system. It has been shown that progressive chronic obstructive pulmonary disease leads to the formation of pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, decrease in its systolic function, subsequent dilatation of the right ventricle, and development of right ventricular heart failure, which is one of the most serious and difficult tests in the treatment process. The further development of such a combined pathology is left ventricular heart failure.

The role of the system of natriuretic peptides, namely brain natriuretic peptide, brain natriuretic propeptide, C-type natriuretic peptide, and N-terminal precursor of C-type natriuretic peptide, as markers of chronic obstructive pulmonary disease and heart failure has been discussed. Natriuretic peptide is currently a recognized marker of heart failure, the high value of which is achieved for determining the prognosis and stratification of the risk of heart failure. Natriuretic peptide acts as a vasodilator, provides antiproliferative activity through the G-dependent protein kinase pathway and promotes bronchodilation, causing the release of acetylcholine from bronchial epithelial cells.

**Conclusions.** All these properties suggest that natriuretic peptides may be a potential treatment in patients with cardiac complications and chronic obstructive pulmonary disease. The best way to prolong life of natriuretic peptide is to inhibit degradation of the natriuretic peptide with the neprilysin inhibitor sacubitril.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – актуальна проблема, сучасної медицини, оскільки спричиняє обмеження фізичної працездатності та часткову чи навіть повну втрату працездатності. Це невиліковна, прогресивна системна хвороба, що вражає все більше і більше людей у світі, посідає третє місце серед причин інвалідності після ішемічної хвороби серця (ІХС) й артеріальної гіпертензії (АГ).

Крім того, ХОЗЛ є соціально й економічно значущою проблемою в Україні та світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ХОЗЛ у середньому вбиває одну людину кожні 10 секунд; від ХОЗЛ у світі щорічно помирають 2,75 млн хворих. Нині ця хвороба виявлена в понад 210 млн осіб, а до 2030 року експерти ВООЗ прогнозують збільшення економічного збитку від ХОЗЛ і стверджують, що ця патологія посідатиме перше місце серед захворювань органів дихання, третє – серед усіх причин смерті [1].

Нині ХОЗЛ – четверта причина смерті з-поміж усіх інших. Це зумовлено передусім істотною поширеністю куріння серед чоловіків і жінок. Відомо, що причиною летальності у хворих на ХОЗЛ можуть бути і зміни з боку дихальної системи (тяжкий ступінь легеневої недостатності, рак легень тощо), й ускладнення з боку серцево-судинної системи (інфаркт міокарда (ІМ), інші форми ІХС).

ХОЗЛ характеризується постійним обмеженням потоку повітря через дихальні шляхи та посиленням запальної реакції у відповідь на тютюновий дим, забруднене внаслідок спалювання біомаси повітря, дизельні вихлопи й інфекції. У звичайній клінічній практиці лікарі майже не діагностують у пацієнта лише один хронічний патологічний процес, й особливо це стосується пацієнтів старшої вікової групи. ХОЗЛ належить важливе місце в структурі хвороб в осіб похилого та старечого віку, оскільки воно посилює старечу поліморбідність і призводить до зниження якості життя, спричиняє летальність. Загострення ХОЗЛ – одна з найчастіших причин звернення за медичною допомогою. За даними різних авторів, у 30–62 % хворих на ХОЗЛ старших вікових груп виявлено хронічну серцеву недостатність (ХСН), й у 10–32 % пацієнтів із ХСН діагностують ХОЗЛ.

В останні роки для вітчизняної та світової системи охорони здоров'я набуває актуальності проблема коморбідності – поєднання в одного хворого двох або більше хронічних захворювань, етіопатогенетично пов'язаних між собою; або збіг за часом проявів незалежно від активності кожного з них окремо. Встановили, що коморбідність – незалежний фактор ризику летального наслідку, що суттєво впливає на прогноз захворювання та життя пацієнта [2,3].

У хворих на ХОЗЛ хронічні серцево-судинні захворювання виникають частіше, ніж у загальній популяції. Ризик виникнення серцевої недостатності (СН) у пацієнтів із ХОЗЛ у 4,5 раза вищий, ніж у відносно здорових осіб відповідного віку. СН і ХОЗЛ можуть доволі тривалий період залишатися невиявленими через схожість симптомів, ускладнюючи диференціальний пошук у практичній діяльності.

З-поміж клінічних проявів ХОЗЛ і СН основним є задишка (98,4 %, за даними IMPROVEMENT HF), що

є найчастішою причиною звернення за допомогою і на первинній, і на вторинній ланці, особливо пацієнтів похилого віку. Поширеність недиагностованої СН у пацієнтів із ХОЗЛ, старших за 65 років, на первинній ланці становить 20 %. Лікування СН і ХОЗЛ є викликом для лікарів первинної та вторинної ланки.

Незважаючи на те, що СН і ХОЗЛ часто виникають разом і мають складні клінічні й економічні наслідки, ці захворювання досі вивчали окремо, особливо на популяційному рівні. Труднощі медикаментозної терапії полягають у несумісності підходів до лікування хронічної обструктивної хвороби легень і супутньої кардіоваскулярної патології. Результати наукового пошуку останніх років поглибили уявлення про лікування поєднаної респіраторної та серцево-судинної патології. Виявили нові механізми дії відомих лікарських засобів, переглянули співвідношення «користь – ризик» від їхнього призначення цій групі пацієнтів.

## Мета роботи

Пошук наукових доказів щодо можливого використання комбінованого препарату LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), який містить інгібітор непраїлізину сакубітріл (АНУ377) і блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан, у пацієнтів із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності.

**Хронічне обструктивне захворювання легень та серцева недостатність.** ХОЗЛ індукує розвиток багатьох патологічних станів і співіснує з численними патологіями. ХОЗЛ – каскадне захворювання дихального апарату, що ініціює органічні та системні зміни в організмі, спричиняє тяжкі метаболічні розлади, підвищує ризик емболічних ускладнень і, прогресуючи, призводить до формування правощлуночкової серцевої недостатності (ПШСН), що є одним із найсерйозніших і складних випробувань у лікувальному процесі [4].

Фахівці Міжнародної наукової робочої групи АНА (American Heart Association – Американської асоціації серця) так розмежовують поняття ПШСН і недостатність правого шлуночка (ПШ): ПШСН – порушення або дисфункція будь-якого з компонентів, що складають правильну систему серцевого кровообігу, а недостатність ПШ – один із найважливіших компонентів патофізіологічного процесу, що призводить до правобічної циркуляторної СН [5].

З віком у бронхолегеневій системі відбуваються різні морфологічні та функціональні зміни, що позначають терміном «сенільні легені». Ці зміни набувають важливого значення в виникненні й перебігу ХОЗЛ і, можливо, зумовлюють частішу маніфестацію ХОЗЛ у пізньому віці. Крім того, вікові морфологічно-функціональні зміни бронхолегеневої тканини визначають особливості клінічного перебігу та труднощі діагностики, а також впливають на вибір методів лікування легеневої патології в осіб похилого віку.

Основні вікові зміни бронхолегеневого апарату, що мають найбільше клінічне значення, – порушення мукоциліарного кліренсу, збільшення кількості слизових і зменшення війчатих клітин, зниження кількості еластичних волокон, зменшення активності сурфак-

танту, зниження показників бронхіальної прохідності, збільшення об'єму раннього закриття дихальних шляхів, зменшення альвеолярно-капілярної поверхні, зниження фізіологічної відповіді на гіпоксію, зменшення активності альвеолярних макрофагів і нейтрофілів, підвищення мікробної колонізації респіраторних слизових.

Порушення бронхіальної провідності у хворих на ХОЗЛ призводить до формування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), гіпертрофії ПШ, зниження його систолічної функції, наступної дилатації ПШ і виникнення застою крові в венозному руслі великого кола кровообігу (ізолювана правшлуночкова недостатність). При ХОЗЛ провідними причинами легеневої гіпертензії (ЛГ) є артеріальна гіпоксемія, деструктивний вплив тютюнового диму і запалення. Ці фактори спричиняють легенеvu вазоконстрикцію внаслідок впливу прямих і опосередкованих механізмів, дисфункцію ендотелію легневих судин і їхнє ремоделювання. До інших структурних факторів належить скорочення площі капілярного русла, що супроводжує деструкцію паренхіми легень; це характерно для емфіземи та фіброзу [6,7]. Ендотеліальні клітини легневих судин характеризуються паракриною, метаболічною активністю, можуть виділяти вазоактивні сполуки, що діють на тонус судин і спричиняють гіпоксичну вазоконстрикцію.

При дисфункції ПШ, що пов'язана з порушенням його структури або функції, визначають негативний клінічний прогноз незалежно від основного механізму хвороби (знижена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із гострою та хронічною СН, після кардіохірургічних втручань, гострого інфаркту міокарда, вроджені вади серця і ЛГ). Діагноз ЛГ визначають, коли середній тиск у легеневій артерії (ЛА) становить  $>25$  мм рт. ст. у спокої та  $>30$  мм рт. ст. під час фізичного навантаження. У разі виникнення ЛГ і недостатності ПШ надалі (навіть якщо немає клінічно вираженої серцево-судинної патології) приєднується лівошлуночкова серцева недостатність (ЛШСН). Залежно від ФВ ЛШ нині розрізняють такі типи СН: СН зі збереженою ФВ (СН зберФВ), СН із проміжною ФВ (СН пФВ) і СН зі зниженою ФВ (СН знижФВ).

Зазначимо, що значуща частка пацієнтів із СН мають СН зберФВ [8], що характеризується тяжким перебігом і несприятливим прогнозом [9]; для цього фенотипу СН досі не знайдено ефективних засобів лікування.

Діагноз ХОЗЛ складно встановити у хворих на ХСН через схожість симптоматики, а також через проблеми під час інтерпретації функції зовнішнього дихання (ФЗД). Зважаючи на можливість гіпердіагностики у хворих на ХОЗЛ і ХСН, ФЗД треба виконувати, коли пацієнти стабільні протягом принаймні трьох місяців, щоб уникнути ефекту рестрикції при венозному застої в малому колі кровообігу, що спричиняє зовнішню обструкцію альвеол і бронхіол [10]. У дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), що включало 13 660 учасників, показано: наявність ХОЗЛ і зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ 1) – незалежні предиктори виникнення ХСН [11].

Діагностику ХОЗЛ як причини посилення задишки в пацієнтів зі встановленою раніше СН необхідно здійс-

нювати в осіб із тривалим анамнезом куріння; осіб, котрі мають анамнез задишки і кашлю, що передують розвитку ІМ (якщо СН пов'язана з ІХС); які мають задишку в спокої, але при цьому займають горизонтальне положення і не мають ознак застою в малому колі кровообігу (немає вологих хрипів у легенях); котрі мають ізолювані ознаки застою в великому колі кровообігу (насамперед набряки нижніх кінцівок); у яких виявили підвищення високочутливого С-реактивного білка (кардіо) (high sensitivity CRP, hs-CRP) без ознак запального процесу. Ці ознаки характерні передусім для пацієнтів із ХОЗЛ і ХСН без ІМ в анамнезі (прояви хронічного легеневого серця (ХЛС)), а у хворих на ХОЗЛ і ХСН після ІМ клінічні прояви максимально наближені таких в пацієнтів із ХСН і анамнезом ІМ без ХОЗЛ.

Відомо, що генез набряків у пацієнтів із ХОЗЛ не завжди пов'язаний із декомпенсацією легеневого серця (ЛС), а можливий їхній зв'язок з екстракардіальними причинами. Периферичні набряки, пастозність гомілок автори спостерігали майже з однаковою частотою у хворих із нормальною та зниженою функцією міокарда ПШ, а також в окремих пацієнтів із хронічним необструктивним бронхітом. Отже, ці ознаки не завжди є критерієм під час діагностики ПШСН, оскільки ці симптоми можуть бути зумовлені наявним у хворих гіперальдостеронізмом через гіпоксичну й гіперкапінічну активацію кори надниркових залоз, дисбалансом електrolітів, порушенням вироблення антидіуретичного гормону. Однак основною причиною, що призводить до виникнення набряків у хворих на ХОЗЛ, нині вважають ПШСН, яка пов'язана з декомпенсацією ХЛС [12].

Доведені прогностичні біомаркери для контролю ПШСН і міокардіального стресу при ЛГ – мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і його попередник, мозковий натрійуретичний пропептид (NT-proBNP) [7]. Визначення концентрацій NT-proBNP у хворих на ХОЗЛ показало його найбільший вміст у пацієнтів із важкою ЛГ. Отже, підвищення концентрації цього пептиду прямо пропорційне підвищенню систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА). Підвищення концентрації NT-proBNP у крові хворих на ХОЗЛ значущо корелювало з рівнем С-реактивного білка, розмірами правого предсердя і правого шлуночка [13].

#### Система натрійуретичних пептидів

**Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і мозковий натрійуретичний пропептид (NT-proBNP) як маркери ХОЗЛ і СН.** Натрійуретичні пептиди (НУП) – відомі маркери СН, їхню високу цінність у визначенні прогнозу та стратифікації ризику хворих на СН неодноразово доведено в численних клінічних і наглядних дослідженнях [14].

Система НУП включає передусім три добре охарактеризованих пептиди зі структурною схожістю: передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП, або ANP), мозковий натрійуретичний пептид (МНУП, або BNP), ендотеліальний натрійуретичний пептид (ЕНУП, або CNP). Як маркер, що допомагає визначити етіологію проявів СН, використовують BNP і його попередник NT-proBNP, що характеризується більшою чутливістю. Підвищення рівня BNP і NT-proBNP позитивно корелює зі ступенем СН, його виявляють навіть при мінімальних клінічних симптомах.



Збільшення концентрації NT-proBNP визначають і при безсимптомній лівошлуночкової дисфункції, дисфункції лівого та правого шлуночків, що виникають при АГ, патології клапанів серця, аритміях, гострому коронарному синдромі (ГКС) і ЛГ. NT-proBNP – швидкий та інформативний тест, корисний у клінічній діагностиці СН у випадках із неоднозначною клінічною картиною. Негативна передбачувальна цінність тесту – понад 95 %, тобто нормальний рівень NT-proBNP із високою ймовірністю дає змогу виключити СН (наприклад, у разі задишки, що зумовлена різким загостренням ХОЗЛ, або набряків, які не пов'язані з СН). Значення NT-proBNP і BNP нижче ніж 125 пг/мл і 35 пг/мл відповідно свідчать про відсутність ХСН [15].

Вивченню ролі NT-proBNP при ХОЗЛ присвячені поодинокі роботи. Вимірювання рівня НУП полегшувало діагностику причин задишки у хворих із поєднаною патологією ХОЗЛ і ХСН. Серійні вимірювання плазмових концентрацій NT-proBNP дали змогу вчасно діагностувати гостру дисфункцію ЛШ у разі невдалого скасування штучної вентиляції легенів у хворих на ХОЗЛ.

Tung R. H. et al. оцінювали роль NT-proBNP у хворих із задишкою, які страждають на ХОЗЛ. Значення NT-proBNP були вищими при декомпенсації СН, ніж при загостренні ХОЗЛ. Крім того, у разі поєднання ХОЗЛ і СН цей маркер значно вищий порівняно з ізольованою гострою СН.

Підвищення рівня BNP від 100 пг/мл до 500 пг/мл у пацієнтів із ХОЗЛ може бути спричинене формуванням ХЛС і підвищується при вираженій ЛГ і ПШСН. Chhabra S. K. et al. (2010), Le Jemtel T. H. (2007) запропонували встановити рівень BNP 500 пг/мл як маркер ХСН у пацієнтів із ХОЗЛ. Інші автори (Macchia et al., 2012) показали, що рівень BNP 160 пг/мл у пацієнтів із ХОЗЛ у понад 10 разів збільшує ймовірність виявлення шлуночкової дисфункції за допомогою ехокардіографії. Для NT-proBNP значення 300 пг/мл виключає наявність ХСН, а рівень 450 пг/мл (для пацієнтів віком менше ніж 50 років) і 900 пг/мл (для хворих віком понад 50 років) можна вважати позитивним критерієм ХСН у пацієнтів із ХОЗЛ, які мають гостру задишку (для виключення ХСН чутливість становила 94 %, а для підтвердження ХСН специфічність дорівнювала 84 %). У хворих на ХОЗЛ і ХСН значення чутливості та специфічності становили 97 % і 47 % відповідно, а в пацієнтів без ХОЗЛ ці значення довінювали 90 % і 90 % відповідно (R. H. Tung).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2011) пропонують підвищити рівні BNP до 400 пг/л, а NT-proBNP до 2000 пг/мл як пороговий рівень верифікації ХСН у пацієнтів із ХОЗЛ. Виявили, що концентрація NT-proBNP значущо підвищувалася у хворих на ХОЗЛ із ЛГ і систолічною дисфункцією ЛШ. Рівень NT-proBNP підвищений у хворих на ХОЗЛ і ХСН і з попереднім ІМ (переважала ЛШСН), і без ІМ в анамнезі (переважала ПШСН) [12].

Ретроспективне дослідження, здійснене S. Takatsuki et al. (2012), у яке залучили 88 дітей із ЛГ, показало: підвищені концентрації BNP і NT-proBNP – клінічно значущі предиктори прогресування ЛГ та смерті. Однак BNP вже корелює з гемодинамічними змінами через

коротший період напіввиведення, а NT-proBNP – більш клінічно значущий предиктор летальності. Bodrug N. & Luca E. (2022) показали, що концентрація BNP у плазмі має високу чутливість і специфічність під час діагностики ЛГ, що показує ступінь вираженості підвищення тиску в ЛА і може бути використана як маркер ЛГ при ХОЗЛ навіть при помірно вираженому ступені ЛГ [16].

Поряд із традиційними методами діагностики ЛГ, визначення концентрації BNP у плазмі крові хворих на ХОЗЛ може бути корисним під час діагностичного пошуку, вибору терапевтичних процедур та оцінювання ефективності терапії, що призначили. Концентрація NT-proBNP – не тільки достовірний предиктор виживання при ЛАГ, але й надійний маркер ефективності лікування. Andreassen A. K. et al. (2006) виявили зниження концентрації NT-proBNP у пацієнтів із ЛАГ, які реагують на терапію.

Активізація системи НУП – підхід, що використовує фізіологічну захисну систему організму, дає змогу істотно поліпшити прогноз пацієнта, ініціювати процеси зворотного ремоделювання, а також забезпечити підвищення якості життя. Yoshimura M. et al. (1993) показали, що НУП – це гормон, який секретується міоцитами шлуночків серця, і його вивільнення в системний кровотік прямо пропорційне ступеню перевантаження шлуночків об'ємом або тиском. У меншій кількості він синтезується в міокарді передсердь. Основний стимул до синтезу НУП – механічне розтягування кардіомиоцитів (КМЦ). Chatterjee K. et al. (1997) виявили, що в нормі НУП надходять у кров у малих кількостях, але при гемодинамічному перевантаженні серця концентрація НУП у крові зростає. Синтезований *de novo* ANP не відразу надходить у кровотік, а запасується в спеціальних внутрішньоклітинних гранулах як proANP. При розтягненні передсердь, наприклад під час пароксизму надшлуночкової тахіаритмії, концентрація ПНУП різко підвищується внаслідок надходження в кровотік цих раніше запасених молекул. При цьому proANP, що виділився назовні, розщеплюється за допомогою ферменту корину (спеціальної міокардіальної трансмембранної протеази) на C- і N-кінцеві фрагменти (Yan W., Wu F. et al., 2000). На відміну від передсердного пептиду, МНУП не запасується всередині клітин, а відразу надходить у кровотік. При переході в кровотік попередник BNP (proBNP) розщеплюється на біологічно активний C-кінцевий фрагмент (власне BNP) і біологічно неактивний N-кінцевий фрагмент (NT-proBNP). У процесингу proBNP крім корину бере участь фермент фурин – протеаза апарату Гольджі. Розщеплення однієї молекули прогормона proBNP призводить до утворення однієї молекули BNP й однієї молекули NT-proBNP, тому швидкість синтезу мозкового пептиду можна визначати за вмістом і першого, і другого фрагмента.

Основна функція цього пептиду – розслаблення гладкої мускулатури в стінках кровоносних судин і зменшення об'єму крові, що циркулює; завдяки цьому відбувається зниження артеріального тиску. НУП посилюють натрійурез, зменшують виділення реніну й альдостерону, пригнічують активність симпатoadреналової системи (САС). НУП мають також низку плейотропних ефектів: прискорюють процеси

розслаблення міокарда, зменшують проліферативну відповідь на ушкодження серця та судин, запобігають відкладенню колагену в міокарді, підтримують цілісність ендотеліального бар'єра, беруть участь в ангіогенезі, чинять протизапальну дію [17].

Відомо, що цей пептид бере участь у метаболізмі жирової тканини, підсилюючи вивільнення жирною тканиною вільних жирних кислот. НУП виробляються у великій кількості та секретуються епітелієм бронхів, легеним альвеолярним епітелієм і в клітинах Клара [6]. Альтернативними причинами, що зумовлюють підвищення концентрації NT-proBNP при ХОЗЛ, вважають механічне здавлення стінки ЛШ ззовні внаслідок гіпервентиляції та підвищення внутрішньогрудного тиску [16,18]. Chi S. et al. (2012), Lee M. H. et al. (2015) показали значуще збільшення вмісту NT-proBNP при тяжкій ХОЗЛ, прогресуванні хронічної дихальної недостатності (ХДН) та за наявності ЛГ у хворих зі стабільною ХОЗЛ.

У разі загострення ХОЗЛ концентрація NT-proBNP вірогідно підвищується, що може бути зумовлено здебільшого мінущими гемодинамічними порушеннями, як-от тимчасовим підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА), приєднанням або посиленням ПШСН. Хронічна гіпоксія, спричинена прогресуванням ХОЗЛ, може призвести до звуження легених артерій, збільшення СТЛА і підвищення рівня NT-proBNP. У хворих на ХОЗЛ із гіпоксемічною ХДН виявили підвищення концентрації NT-proBNP. Крім того, у дослідженні E. Vozkanat, E. Tozkoparan (2005) визначили кореляційні зв'язки між NT-proBNP і СТЛА ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ). У роботі Perreault T., Gutkowska J. (1995) показано, що деградація цих пептидів значною мірою відбувається в легенях.

Отже, зі збільшенням ступеня бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ спостерігають вірогідне збільшення секреції BNP, що відбиває посилення навантаження на міокард і свідчить про прогресування інотропної дисфункції серця.

**Натрійуретичний пептид С-типу (CNP) і N-кінцевий попередник натрійуретичного пептиду С-типу (NT-proCNP) як маркери ХОЗЛ і СН.** Натрійуретичний пептид С-типу, зв'язуючись із рецепторами BNP, через дію гуанілатциклази і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) чинить вазодилатуючу дію, пригнічує ріст гладком'язових клітин судин, модулюючи їхній фенотип. N-кінцевий попередник натрійуретичного пептиду С-типу (NT-proCNP) – паракринна молекула, що синтезується передусім в ендотелії судин.

У плазмі крові людини NT-proCNP циркулює в еквімолярних концентраціях із CNP, його вважають надійнішим маркером ступеня його біосинтезу. Він має структурні та фізіологічні властивості ANP і BNP. Роль CNP, що вперше виділений із мозку свині, досі остаточно не з'ясовано. Транскрипція гена, що у людини знаходиться на другій хромосомі, регулюється фактором некрозу пухлини та інтерлейкіном-1. Розрізняють дві зрілі форми пептиду: CNP-53, який переважає в тканинах, і CNP-22, виявлений насамперед у плазмі. Del Ry S., Passino C. et al. (2006) виявили: CNP продукується безпосередньо в міокарді, а підвищення рівня цього пептиду в плазмі та його попередника спостері-

гали при СН. У разі ХСН цей пептид має властивості, аналогічні тим, якими характеризуються представники цього сімейства, – збільшенням натрій- та діурезу, але визначають здебільшого регіональні (тканинні), а не циркуляторні (системні) ефекти.

Cargill R. I. et al. (1994) показали значуще (в 3,2 раза) підвищення плазматичного рівня CNP у хворих при ЛС порівняно з тим, що визначають при ХСН. Автори припустили, що причиною пошкодження ендотелію, коли CNP може потрапляти у плазму в більшій кількості, є хронічна артеріальна гіпоксемія. Kaiser R. et al. (2015) досліджували взаємозв'язок натрійуретичних пептидів (MR-proANP, NT-proBNP, NT-proCNP) із середнім тиском у легеневій артерії пацієнтів із ЛГ, визначили кореляції NT-proCNP із тиском у правому передсерді. Зв'язок гемодинамічних параметрів із концентрацією натрійуретичних пептидів послаблений у пацієнтів із підвищеним рівнем креатиніну в крові [19]. Potter L. R., Yoder A. R. et al. (2009) показали підвищення концентрацій NT-proCNP і NT-proBNP у хворих на ХОЗЛ, що корелює з рівнем СТЛА.

Результати досліджень дають підстави вважати ці маркери чутливими та специфічними для прогнозування виникнення та ступеня тяжкості ЛГ при ХОЗЛ. Підвищення їхнього рівня в крові хворих на ХОЗЛ і ЛГ – предиктор смерті в період перебування в стаціонарі [20].

**Участь натрійуретичного пептиду в механізмі активації внутрішньоклітинного сигнального шляху – циклічного гуанозинмонофосфату протеїнкінази G (цГМФ-ПКГ).** Відомо, що НУП не може проникати всередину клітин і взаємодіє з рецепторами на їхній поверхні. Фізіологічні ефекти цей пептид здійснює через специфічні мембранні гуанілатциклазні рецептори NPR-A та NPR-B. Прикріплений до цих рецепторів, НУП активує рецепторну гуанілатциклазу ( $G_{\alpha_{\text{рец}}}$ ). Під дією  $G_{\alpha_{\text{рец}}}$  утворюється циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ). За допомогою цГМФ підтримується висока активність попередника передсердно-натрійуретичного пептиду (proANP) протеїнкінази G (PKG) – фермента, що відіграє ключову роль у нормальній функціонуванні серця в діастолу. PKG експресується в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, кардіоміоцитах і фібробластах.

В експериментальних дослідженнях показано: введення PKG пригнічувало активність ключового цитокіну фіброзу – трансформувального ростового фактора-бета (TGF- $\beta$ ), а також запобігало перетворенню фібробластів на активні міофібробласти в серці й інших тканинах [21]. У нормі PKG блокує внутрішньоклітинні ростові сигнали, й усунення цього гальмівного впливу спричиняє гіпертрофію кардіоміоцитів [22]; введення цГМФ через активацію PKG пригнічувало транскрипцію зародкових прогипертрофічних генів [23]. Є численні експериментальні докази того, що активація PKG сприяє покращенню розслаблення та підвищенню податливості ЛШ, зменшенню фіброзу міокарда [24,25] (рис. 1).

Комплекс ефектів запускається взаємодіями НУП із їхніми рецепторами, впливом на нирки, кровоносні судини, серце, ендокринні функції, ріст клітин і ремоделювання тканин. Рецептор NPR-C контролює локальні концентрації ANP і BNP шляхом рецептор-опосередко-

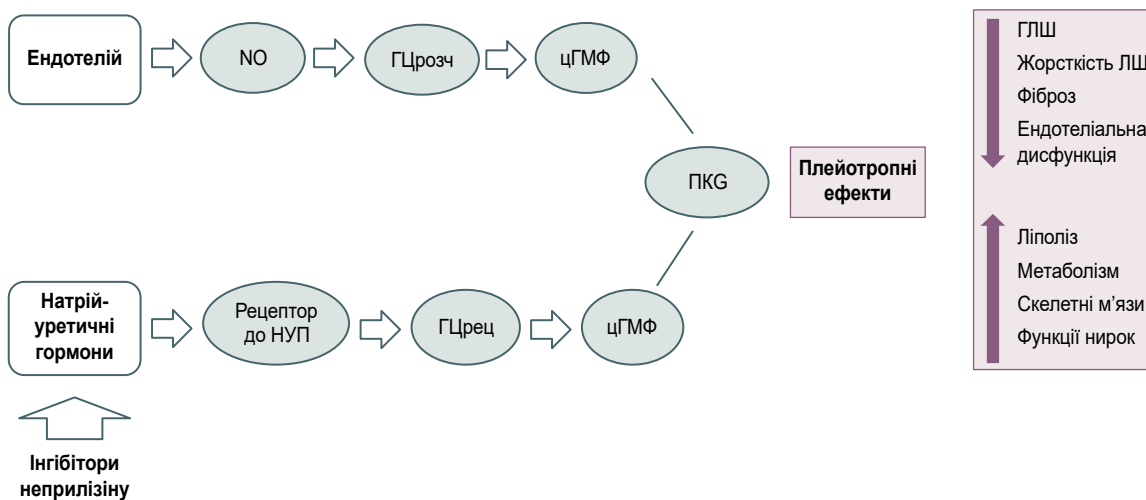


Рис. 1. Сигнальний шлях цГМФ-ПКГ.

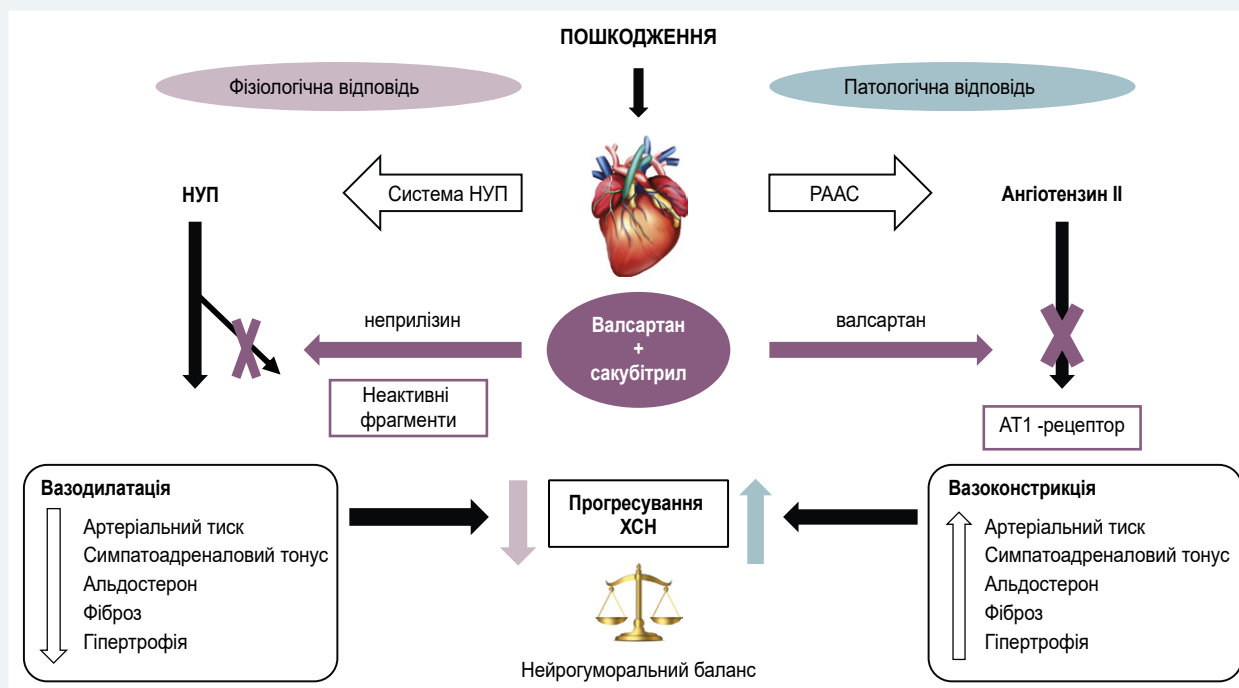


Рис. 2. Механізм дії препарату сакубітріл / валсартан.

ваного зв'язування та наступного руйнування (ендоцитозом і внутрішньоклітинним протеолізом), він видаляє ANP і BNP із циркуляції. Проте основним способом деградації НУП є ферментативне розщеплення нейтральної ендопептидази неперилізином (NEP). При СН спостерігають прискорення обох процесів [26]. Інгібітори неперилізіну (сакубітріл) стимулюють сигнальний шлях, пов'язаний із натрійуретичними гормонами.

Нещодавні дослідження показали, що в пацієнтів із застійною СН і високими рівнями BNP у плазмі насправді немає зрілих форм НУП, а виявляють тільки багато їхніх уламків, що разом із підвищеним ферментативним руйнуванням, зниженою активністю рецепторів в органах і тканинах, гіперактивацією про-

тирегулювальних гормонів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпатичної нервової системи та ендотеліну-1 призводить до недостатньої ефективності всієї системи [27]. Вважають, що ці незрілі пептиди активують власні рецептори не настільки ефективно, як зрілі пептиди. Доречно зазначити, що імуноферментний тест, який застосовують у повсякденній практиці для визначення рівня мозкового пептиду, чутливий не тільки до зрілої форми пептиду (BNP), але й до його попередника (proBNP). Тому високий рівень мозкового пептиду зовсім не означає його високу біодоступність.

У міокарді пацієнтів із СН зберФВ внутрішньоклітинна концентрація цГМФ і рівень активності ПКГ

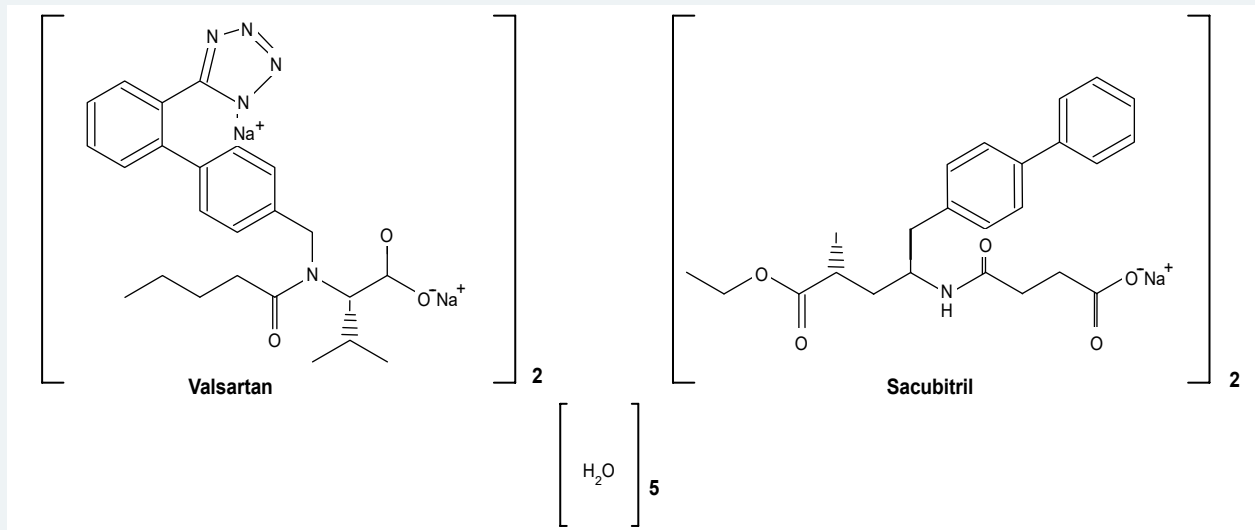


Рис. 3. Молекулярна формула препарату LCZ696 (сакубітрил / валсартан).

істотно нижчі, а остаточне напруження кардіоміоциту (КМЦ) вище порівняно з хворими на СН знижФВ [28]. В умовах низької активності РКГ також знижується фосфорилування білків, що відіграють важливу роль у розслабленні міокарда: фосфоламбану, тропоніну I, кальцієвих каналів L-типу.

При СН зберФВ біодоступність НУП суттєво нижча, ніж при СН знижФВ, тому багато експертів визначають СН зберФВ як синдром «дефіциту НУП» [28]. Справа в тому, що при СН зберФВ НУП не тільки швидко руйнуються й неефективно взаємодіють із рецепторами (як і при СН знижФВ), але й виробляються у малій кількості (це не спостерігають при СН знижФВ). Це пов'язано з концентричною гіпертрофією ЛШ, що часто виявляють у пацієнтів із СН зберФВ, коли вплив тиску наповнення на діастолічне напруження нівелюється потовщеними стінками та невеликим розміром порожнини, тому діастолічне напруження (а отже, і рівень BNP) може бути нормальним, незважаючи навіть на високий тиск заповнення. Важливе значення в зниженні біодоступності НУП при СН зберФВ мають ожиріння та цукровий діабет 2 типу, що часто діагностують у цих пацієнтів. У такому разі збільшується щільність рецепторів С-типу, що відповідають за видалення НУП із кровотоку [29].

При ХСН НУП сприяють зменшенню переднавантаження на серце шляхом посилення діурезу та венодилатації. На рівні мікроциркуляторного русла легень дія НУП опосередкована зміною фільтрації та реабсорбції води, що має протинабряковий ефект. НУП знижують симпатичний тонус судин, пригнічуючи симпатичну вегетативну регуляцію в головному мозку, знижуючи активність барорецепторів і зменшуючи вивільнення катехоламінів із пресинаптичних щілин, а також активуючи парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи. В результаті на тлі зниження об'єму крові, що циркулює, і АТ створюються сприятливі умови для зниження постнавантаження на міокард. Відомий пригнічувальний вплив НУП на РААС шляхом зменшення секреції альдостерону, реніну й ангіотензину II, що призводить до зменшення затримки рідини

в організмі. НУП збільшує продукцію циклічного ГТФ (гуанозинтрифосфат – пуриновий нуклеозид, що є джерелом енергії для активації субстратів у метаболічних реакціях). Циклічний ГТФ у клітині може спричиняти роз'єднання мітохондріального окисного фосфорилування. При цьому спостерігають активне виведення води й іонів натрію з ниркової тканини, і тому ниркові судини розширюються, а швидкість клубочкової фільтрації збільшується [30].

**Сакубітрил / валсартан (ARNI) як нова терапія серцевої недостатності в хворих на ХОЗЛ.** Один із останніх і перспективних методів терапії серцевої недостатності – введення у програму лікування комбінованих блокаторів рецепторів ангіотензину (ARBs) – валсартану з інгібітором неперілізину (NEP) сакубітрилом. До швидких ефектів сакубітрилу належать вазодилатація, позитивний вплив на діурез, зменшення вивільнення реніну й альдостерону, зниження активності САС; до віддалених – протизапальні, антифібротичні й антигіпертрофічні властивості [31–33] (*рис. 2*).

Фермент, що спричиняє деградацію НУП, – нейтральна ендопептидаза (NEP, НЕП) [34]. НЕП містяться в ендотеліальних і гладком'язових клітинах, кардіоміоцитах, епітеліальних клітинах ниркових каналців, а також у фібробластах, що виявляють у легеневій тканині, головному мозку, серці та кишечнику. НЕП беруть участь в інактивації не тільки НУП, але й таких ендогенних вазоактивних пептидів, як брадикінін та адренормедулін, а також ендотелін-1 та ангіотензин II. Встановили, що селективні інгібітори НЕП запобігають деградації НУП *in vitro* та *in vivo*, а також підвищують їхню біологічну активність. Крім того, інгібітори НЕП можуть збільшувати ензиматичну конверсію великого ендотеліну (big endothelin) в активну форму – ендотелін-1 [35].

Інгібування неперілізину підвищує рівні названих речовин, протидіючи вазоконстрикції, затримці натрію та ремоделюванню. За результатами експериментальних досліджень, комбіноване пригнічення ренін-ангіотензинової системи та неперілізину перевищує за

ефективністю кожну з терапевтичних стратегій окремо. Однак таке лікування асоційоване з розвитком тяжких ангіоневротичних набряків. Застосування нового препарату LCZ696 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor), що містить інгібітор неперилізіну сакубітрин (AHU377) та блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан, за результатами досліджень, супроводжується мінімальним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку. Препарат LCZ696 – білий порошок, його молекулярна формула наведена на *рис. 3*.

Препарат LCZ696 (сакубітрин / валсартан) належить до нового класу агентів, що називають інгібіторами ангіотензинового рецептора неперилізіну (ARNI) та поєднують інгібітор неперилізіну та блокатор рецепторів ангіотензину (ARB) [32].

У сучасних дослідженнях показано їхню участь в уповільненні процесів прогресування ЛГ. Так, збільшення активності натрійуретичних пептидів при ЛГ сприяє регресивній проліферативній процесів у судинній стінці легеневої артерії, дилатації легеневої судин [36].

Результати експериментальних і клінічних досліджень підтверджують наявність у препараті сакубітрин / валсартан антифібротичних властивостей. У дослідженні PARAGON-HF приймання цієї комбінації в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду асоціювалося зі зниженням рівня маркерів фіброзу та підвищенням рівня маркерів деградації колагену порівняно з валсартаном [37].

Цей препарат має також протизапальні властивості, що особливо важливо при СН зберФВ, враховуючи роль хронічного запалення в патогенезі цього стану. У мишей із дефіцитом аполіпротеїну Е й атеросклерозом сонних артерій введення цієї комбінації уповільнювало збільшення атеросклеротичних бляшок, що супроводжувалося більш вираженим зниженням експресії прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну-6, матриксної металопротеїнази-8 та хемотаксичного протеїну-1 моноцитів порівняно з ізольованим введенням валсартану. Тим часом, і валсартан, і LCZ696 пригнічували утворення атеросклеротичних бляшок шляхом зменшення вмісту ліпідів у бляшках та площі поперечного перерізу бляшок, а також збільшення вмісту колагену у бляшках і товщини фіброзної кришки. Так, LCZ696 показав найкращі результати в пригніченні атеросклерозу й зменшенні рівня прозапальних генів, а також істотно зменшив атеросклероз і запалення в апоЕ-/- мишей порівняно з валсартаном [38].

Отже, перспективним є дослідження PARENT (Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan)), де вивчали ефективність фіксованої комбінації валсартану та сакубітрину в пацієнтів із комбінованою пост/прекапілярною ЛГ [39]. Первинні кінцеві точки – зміна середнього тиску в легеневій артерії (ср.ТЛА) через 6 тижнів активної терапії, а також гостра зміна ср.ТЛА через 3 години після першого приймання комбінації валсартану та сакубітрину. Моніторинг ср.ТЛА здійснили за допомогою пристрою CardioMEMS, імплантованого в дистальні відділи легеневої артерії.

Валсартан і сакубітрин діють синергічно, запобігаючи загибелі клітин кардіоміоцитів і ремо-

делюванню матриксу. Молекулярні механізми валсартану тісно пов'язані із запобіганням гіпертрофії. Валсартан покращує ремоделювання серця, інгібує гуанін-нуклеотид-зв'язувальні білки. Інгібування субодиноці гуанін-нуклеотид-зв'язувального білка альфа-13 (GNA13) індукуює інактивацію або послаблення активності протоонкогенної кінази Src, що призводить до зниження ремоделювання позаклітинного матриксу лівого шлуночка (left ventricular extracellular matrix remodelling, LVEMR) шляхом інгібування матриксних металопротеїнази-2 і металопротеїнази-9, а також білка альфа-1 щільного з'єднання (СХА1). Водночас зменшення гіпертрофії відбувається внаслідок пригнічення епідермального рецептора фактора росту (EGFR). Сакубітрин запобігає розпаду ендогенних вазоактивних пептидів, включаючи натрійуретичні пептиди (ANP, BNP та CNP), а отже обмежує загибель клітин міокарда. Він також зменшує загибель клітин кардіоміоцитів, гіпертрофію та порушення скоротливості міоцитів, інгібуючи гомолог фосфатази та тензину (phosphatase and tensin homologue).

У комбінованому препараті молекулярна синергія може зменшити LVEMR, зменшити загибель клітин кардіоміоцитів і за допомогою валсартану посилити ефекти сакубітрину. Зазначимо, що молекулярні механізми сакубітрину та валсартану не пов'язані з LVEMR, і тільки їх комбінація активує ці молекулярні процеси [40].

У дослідженні A. S. Desai встановлено, що в когорті пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду в тих, хто отримував сакубітрин / валсартан, спостерігали зниження тиску в легеневій артерії через 30 днів порівняно з тими, хто не отримував його [41,42].

Причина швидкого зниження тиску в легеневій артерії під впливом сакубітрину / валсартану полягає в тому, що неперилізин розщеплює низку вазоактивних пептидів, включаючи біологічно активні натрійуретичні пептиди ANP і BNP. Отже, інгібування неперилізіну сакубітрином / валсартаном може збільшувати циркулюючі рівні цих пептидів, що знижують судинний опір, збільшують венозну ємність і посилюють натрійурез зі спрямуванням зниження тиску внутрішнього наповнення.

## Висновки

1. Хронічне обструктивне захворювання легень – захворювання, що характеризується прогресивним зниженням легеневої функції та призводить до виникнення дихальної недостатності. При хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі легеневої гіпертензії формується недостатність правого шлуночка, а надалі, навіть без клінічно вираженої серцево-судинної патології, приєднується лівошлуночкова недостатність.

2. Цей каскад патологічних змін супроводжується збільшенням концентрації натрійуретичного пептиду, а саме мозкового натрійуретичного пептиду й ендотеліального натрійуретичного пептиду. Останні використовують передусім як неінвазивний маркер лівошлуночкової серцевої недостатності, але їхня концентрація може підвищуватися при дисфункції правого шлуночка та підвищенні систолічного тиску в легеневій артерії.

3. Натрійуретичний пептид діє як судинорозширювальний засіб, має антипроліферативну активність через шлях G-залежної протеїнкінази, сприяє бронходилатації, спричиняючи вивільнення ацетилхоліну з клітин бронхіального епітелію. Тому натрійуретичні пептиди можуть бути потенційним засобом лікування пацієнтів із серцевими ускладненнями та ХОЗЛ.

4. Основний шлях деградації натрійуретичного пептиду – ферментативне розщеплення нейтральної ендопептидази неприлізином. Найкращий спосіб подовження «терміну життя» натрійуретичного пептиду – пригнічення деградації натрійуретичного пептиду за допомогою інгібітора неприлізину сакубітрилу.

5. Враховуючи потенційно позитивний ефект натрійуретичних пептидів у групі пацієнтів із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень і кардіальної патології, необхідно продовжувати дослідження в цій галузі, що зможуть дати вагомні наукові аргументи щодо необхідності введення препаратів комбінованих блокувальних рецепторів ангіотензину – валсартану з інгібітором неприлізину сакубітрилом.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.10.2022

Після доопрацювання / Revised: 02.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.12.2022

#### Відомості про авторів:

Ащеулова Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8860-652X](https://orcid.org/0000-0002-8860-652X)

Компанієць К. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7653-9596](https://orcid.org/0000-0001-7653-9596)

Герасимчук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3172-6491](https://orcid.org/0000-0002-3172-6491)

Ситіна І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5232-7230](https://orcid.org/0000-0001-5232-7230)

#### Information about authors:

Ashcheulova T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kompaniets K. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Herasymchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sytina I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] The global impact of respiratory disease / Forum of International Respiratory Societies. 3rd ed. European Respiratory Society, 2021. URL : [https://firsnet.org/images/publications/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf)
- [2] Войнарівська Г. П., Асанов Е. О. Ішемічна хвороба серця та хронічне обструктивне захворювання легень: актуальна проблема коморбідності у внутрішній медицині. *ScienceRise: Medical Science*. 2020. № 3. P. 20-24. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.203968>
- [3] Потабашній В. А., Князева О. В., Маркова О. Я. Проблеми діагностики та лікування хронічної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень за даними ретроспективного аналізу. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 2. С. 72-79. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517>
- [4] Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. M. Gorter, D. J. van Veldhuisen, J. Bauersachs et al. *European journal of heart failure*. 2018. Vol. 20, Iss. 1. P. 16-37. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1029>
- [5] Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / M. A. Konstam, M. S. Kiernan, D. Bernstein et al. *Circulation*. 2018. Vol. 137, Iss. 20. P. e578-e622. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000560>
- [6] Nephilysin inhibitors as a new approach in the treatment of right heart failure in the course of chronic obstructive pulmonary disease / M. Liczek, I. Panek, P. Damiński et al. *Advances in respiratory medicine*. 2018. Vol. 86, Iss. 5. P. 257-259. <https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0042>
- [7] 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper et al. *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43, Iss. 38. P. 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [8] Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure / L. Long, I. Mordi, C. Bridges et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. Vol. 1, Iss. 1. P. CD003331. <http://doi.org/10.1002/14651858.cd003331.pub5>
- [9] Овчаренко Л. К., Циганенко І. В., Заяць Ю. Б. Хронічна серцева недостатність: причина чи наслідок. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. Т. 22, № 1. С. 196-202. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.196>
- [10] 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo et al. *European heart journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 36. P. 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [11] Airflow obstruction, impaired lung function and risk of sudden cardiac death: a prospective cohort study / Y. J. Cheng, Z. G. Chen, F. J. Yao et al. *Thorax*. 2022. Vol. 77, Iss. 7. P. 652-662. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218296>
- [12] Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure / S. Rosenkranz, L. S. Howard, M. Gombert-Maitland, M. M. Hoeper. *Circulation*. 2020. Vol. 141, Iss. 8. P. 678-693. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
- [13] NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort / W. W. Labaki, M. Xia, S. Murray et al. *Respiratory medicine*. 2018. Vol. 140. P. 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.005>
- [14] Ibrahim N. E., Januzzi J. L., Jr. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circulation Research*. 2018. Vol. 123, Iss. 5. P. 614-629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>
- [15] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. *European Heart journal*. 2016. Vol. 37, Iss. 27. P. 2129-2200. <http://doi:10.1093/eurheartj/ehw128>
- [16] Bodrug N., Luca E. Natriuretic peptides in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022. Vol. 16, Iss. 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1186/s43168-022-00132-y>
- [17] The endocrine function of the heart: physiology and involvements of natriuretic peptides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart failure / C. Lugnier, A. Meyer, A. Charloux et al. *Journal of clinical medicine*. 2019. Vol. 8, Iss. 10. P. 1746. <http://doi:10.3390/jcm8101746>
- [18] Pellicori P., Cleland J. G., Clark A. L. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a breathless conspiracy. *Cardiology Clinics*. 2022. Vol. 40, Iss. 2. P. 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.005>
- [19] Prickett T. C., Espiner E. A. Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease. *Peptides*. 2020. Vol. 132. P. 170363. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170363>

- [20] Impairment in heart functions and prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / E. Akpinar, C. Ates, S. Akpinar, D. Hogşun. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2020. Vol. 1, Iss. 22. P. 48. [https://doi.org/10.4103/ejop.ejop\\_30\\_19](https://doi.org/10.4103/ejop.ejop_30_19)
- [21] Therapeutic targets for cardiac fibrosis: From old school to next-gen / J. G. Travers, C. A. Tharp, M. Rubino, T. A. McKinsey. *Journal of Clinical Investigation*. 2022. Vol. 132, Iss. 5. e148554. <https://doi.org/10.1172/JCI148554>
- [22] Michels da Silva D., Langer H., Graf T. Inflammatory and molecular pathways in heart failure – ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, Iss. 9. P. 2322. <https://doi.org/10.1097/ijf.0000000000000007>
- [23] Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease / A. Colliva, L. Braga, M. Giacca, S. Zacchigna. *The Journal of Physiology*. 2020. Vol. 598, Iss. 14. P. 2923-2939. <https://doi.org/10.1113/JP276758>
- [24] Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts / R. Burke, J. Lighthouse, D. Mickelsen, E. Small. *Circulation: Heart Failure*. 2019. Vol. 12, Iss. 4. P. e005565. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565>
- [25] Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase stimulation improves experimental heart failure with preserved ejection fraction / N. Wilck, L. Markó, A. Balogh et al. *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, Iss. 4. e96006. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96006>
- [26] Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos et al. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17, Iss. 11. P. 698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
- [27] Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, Iss. 8. P. 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [28] Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction – molecular mechanisms and impact on right ventricular function / F. R. Heinzel, N. Hegemann, F. Hohendanner et al. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020. Vol. 10, Iss. 5. P. 1541-1560. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-477>
- [29] Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales / A. Oh, R. Okazaki, F. Sam, M. Valero-Muñoz. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 6. P. 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [30] Regulation of mitochondria function by natriuretic peptides / M. Domondon, A. Nikiforova, K. DeLeon-Pennell, D. Ilatovskaya. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019. Vol. 317, Iss. 5. P. F1164-F1168. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00384.2019>
- [31] The combination of Valsartan and Sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure-an update / P. Nielsen, D. Grimm, M. Wehland et al. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018. Vol. 122, Iss. 1. P. 9-18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12912>
- [32] Ashcheulova T. V., Kompaniits K. M., Herasymchuk N. M. Supramolecular complex sacubitril/valsartan – the first representative of a new class of drugs for the treatment of chronic heart failure. *Pathologia*. 2019. Vol. 16, Iss. 3. P. 408-416. <http://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188964>
- [33] Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor / R. R. Dargad, M. R. Prajapati, R. R. Dargad, J. D. Parekh. *Indian Heart Journal*. 2018. Vol. 70, Suppl. 1. P. S102-S110. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.002>
- [34] Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології / Л. Г. Воронков, О. Є. Березин, В. Ю. Жаринова та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, №. 2. С. 11-22. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [35] Effects of neutral endopeptidase (nepriylsin) inhibition on the response to other vasoactive peptides in small human resistance arteries: studies with thiorphan and omapatrilat / J. Dalzell, A. Seed, C. Berry et al. *Cardiovascular therapeutics*. 2014. Vol. 32, Iss. 1. P. 13-18. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12053>
- [36] Nepriylsin regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotype through a platelet-derived growth factor receptor – dependent mechanism / V. Karoor, M. Oka, S. Walchak et al. *Hypertension*. 2013. Vol. 61, Iss. 4. P. 921-930. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588>
- [37] Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF / J. Cunningham, B. Claggett, E. O'Meara et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76, Iss. 5. P. 503-514. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.072>
- [38] Nepriylsin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination therapy (sacubitril/valsartan) suppresses atherosclerotic plaque formation and inhibits inflammation in apolipoprotein E-deficient Mice / H. Zhang, G. Liu, W. Zhou et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42994-1>
- [39] Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan) (PARENT) // *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02788656. 2020. URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02788656>
- [40] Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach / O. Iborra-Egea, C. Gálvez-Montón, S. Roura et al. *NPJ systems biology and applications*. 2017. Vol. 3, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41540-017-0013-4>
- [41] Desai A. S. Sacubitril/valsartan lowers pulmonary artery pressures at 30 days in HFREF // *Healio*. 2021, July 20. URL : <https://www.healio.com/news/cardiology/20210720/sacubitrilvalsartan-lowers-pulmonary-artery-pressures-at-30-days-in-hfref>
- [42] Desai A. S. Effects of ARNI treatment on arterial hemodynamics, cardiac remodeling and pulmonary artery pressure in HFREF // *Physicians' Academy for Cardiovascular Education*. 2020. URL : <https://pace-me.org/2020/01/14/effects-of-arni-treatment-on-arterial-hemodynamics-cardiac-remodelling-and-pulmonary-artery-pressure-in-hfref/>

## References

- [1] Forum of International Respiratory Societies. (2021). *The global impact of respiratory disease* (3rd ed.). European Respiratory Society. [https://firsnet.org/images/publications/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf)
- [2] Voinarovska, G., & Asanov, E. (2020). Ishemichna khvoroba sertsia ta khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen: aktualna problema komorbidnosti u vnutrishnii medytsyni [Ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: the topical problem of comorbidity in internal medicine]. *ScienceRise: Medical Science*, (3), 20-24. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.203968>
- [3] Potabashnii, V. A., Kniazieva, O. V., & Markova, O. Y. (2021). Problemy diahnozyky ta likuvannya khronichnoi ishemichnoi khvoroby sertsia v poiednanni z khronichnym obstruktyvnym zakhvoriuvanniam lehen za danymi retrospektyvnoho analizu [Problems of diagnosis and treatment of chronic ischaemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease according to retrospective analysis]. *Medicni perspektivi*, 26(2), 72-79. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517>
- [4] Gorter, T. M., van Veldhuisen, D. J., Bauersachs, J., Borlaug, B. A., Celutkienė, J., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Guazzi, M., Harjola, V. P., Heymans, S., Hill, L., Lainscak, M., Lam, C. S. P., Lund, L. H., Lyon, A. R., Mebazaa, A., Mueller, C., Paulus, W. J., Pieske, B., Piepoli, M. F., ... de Boer, R. A. (2018). Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 20(1), 16-37. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1029>
- [5] Konstam, M. A., Kiernan, M. S., Bernstein, D., Bozkurt, B., Jacob, M., Kapur, N. K., Kociol, R. D., Lewis, E. F., Mehra, M. R., Pagan, F. D., Raval, A. N., Ward, C., & American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2018). Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137(20), e578-e622. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>
- [6] Liczek, M., Panek, I., Damiński, P., Jęczeń, O., Jazwiec, J., Kuna, P., & Panek, M. (2018). Nepriylsin inhibitors as a new approach in the treatment of right heart failure in the course of chronic obstructive pulmonary disease. Response to the letter of Siniorakis et al. *Advances in respiratory medicine*, 86(5), 257-259. <https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0042>
- [7] Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Bida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., Quint, J. K., ... ESC/ERS Scientific Document Group (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal*, 43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [8] Long, L., Mordi, I. R., Bridges, C., Sagar, V. A., Davies, E. J., Coats, A. J., Dalal, H., Rees, K., Singh, S. J., & Taylor, R. S. (2019). Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD003331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub5>
- [9] Ovcharenko, L. K., Tsiganenko, I. V. & Zaiats Yu. B. (2022). Khronichna sertseva nedostatnist: prychna chy naslidok? [Chronic heart failure: cause or result?]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 22(1), 196-202 [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.196>
- [10] McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baum-bach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakidis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC

- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [11] Cheng, Y. J., Chen, Z. G., Yao, F. J., Liu, L. J., Zhang, M., & Wu, S. H. (2022). Airflow obstruction, impaired lung function and risk of sudden cardiac death: a prospective cohort study. *Thorax*, 77(7), 652-662. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218296>
- [12] Rosenkranz, S., Howard, L. S., Gombert-Maitland, M., & Hoepfer, M. M. (2020). Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*, 141(8), 678-693. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
- [13] Labaki, W. W., Xia, M., Murray, S., Curtis, J. L., Barr, R. G., Bhatt, S. P., Bleecker, E. R., Hansel, N. N., Cooper, C. B., Dransfield, M. T., Wells, J. M., Hoffman, E. A., Kanner, R. E., Paine, R., 3rd, Ortega, V. E., Peters, S. P., Krishnan, J. A., Bowler, R. P., Couper, D. J., Woodruff, P. G., ... Han, M. K. (2018). NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort. *Respiratory medicine*, 140, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.005>
- [14] Ibrahim, N. E., & Januzzi, J. L., Jr (2018). Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circulation research*, 123(5), 614-629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>
- [15] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [16] Bodrug, N. & Luca, E. (2022). Natriuretic peptides in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 16(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s43168-022-00132-y>
- [17] Lugnier, C., Meyer, A., Charlou, A., Andrés, E., Gény, B., & Talha, S. (2019). The endocrine function of the heart: physiology and involvements of natriuretic peptides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in heart failure. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1746. <https://doi.org/10.3390/jcm8101746>
- [18] Pellicori, P., Cleland, J. G., & Clark, A. L. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a breathless conspiracy. *Cardiology Clinics*, 40(2), 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.005>
- [19] Prickett, T. C., & Espiner, E. A. (2020). Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease. *Peptides*, 132, 170363. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170363>
- [20] Akpınar, E., Ateş, C., Akpınar, S., & Hoşgün, D. (2020). Impairment in heart functions and prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eurasian Journal of Pulmonology*, 22(1), 48. [https://doi.org/10.4103/ejop.ejop\\_30\\_19](https://doi.org/10.4103/ejop.ejop_30_19)
- [21] Travers, J. G., Tharp, C. A., Rubino, M., & McKinsey, T. A. (2022). Therapeutic targets for cardiac fibrosis: From old school to next-gen. *Journal of Clinical Investigation*, 132(5), e148554. <https://doi.org/10.1172/JCI148554>
- [22] Michels da Silva, D., Langer, H., & Graf, T. (2019). Inflammatory and molecular pathways in heart failure – ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2322. <https://doi.org/10.1097/ijm.000000000000007>
- [23] Colliva, A., Braga, L., Giacca, M., & Zacchigna, S. (2020). Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in heart development and disease. *The Journal of physiology*, 598(14), 2923-2939. <https://doi.org/10.1113/JP276758>
- [24] Burke, R. M., Lighthouse, J. K., Mickelsen, D. M., & Small, E. M. (2019). Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation: Heart Failure*, 12(4), e005565. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005565>
- [25] Wilck, N., Markó, L., Balogh, A., Kräker, K., Herse, F., Bartolomaeus, H., Szjártó, I. A., Gollasch, M., Reichhart, N., Strauss, O., Heuser, A., Brockschneider, D., Kretschmer, A., Lesche, R., Sohler, F., Stasch, J. P., Sandner, P., Luft, F. C., Müller, D. N., Dechend, R., ... Haase, N. (2018). Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase stimulation improves experimental heart failure with preserved ejection fraction. *JCI insight*, 3(4), e96006. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96006>
- [26] Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., de Bold, M. K., & de Bold, A. J. (2020). Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*, 17(11), 698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
- [27] Cao, Z., Jia, Y., & Zhu, B. (2019). BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [28] Heinzel, F. R., Hegemann, N., Hohendanner, F., Primessnig, U., Grune, J., Blaschke, F., de Boer, R. A., Pieske, B., Schiattarella, G. G., & Kuebler, W. M. (2020). Left ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction-molecular mechanisms and impact on right ventricular function. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 10(5), 1541-1560. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-477>
- [29] Oh, A., Okazaki, R., Sam, F., & Valero-Muñoz, M. (2019). Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, 110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>
- [30] Domondon, M., Nikiforova, A. B., DeLeon-Pennell, K. Y., & Ilatovskaya, D. V. (2019). Regulation of mitochondria function by natriuretic peptides. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 317(5), F1164-F1168. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00384.2019>
- [31] Nielsen, P. M., Grimm, D., Wehland, M., Simonsen, U., & Krüger, M. (2018). The combination of Valsartan and Sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure – an update. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 122(1), 9-18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12912>
- [32] Ashcheulova, T. V., Kompaniets, K. M., & Herasymchuk, N. M. (2019). Supramolecular complex sacubitril/valsartan – the first representative of a new class of drugs for the treatment of chronic heart failure. *Pathologia*, 16(3), 408-416. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188964>
- [33] Dargad, R. R., Prajapati, M. R., Dargad, R. R., & Parekh, J. D. (2018). Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-nephrilysin inhibitor. *Indian heart journal*, 70 Suppl 1(Suppl 1), S102-S110. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.002>
- [34] Voronkov, L. H., Berezin, O. Ye., Zharinova, V. Yu., Zhebel, V. M., Koval, O. A., Rudyk, Yu. S., Parkhomenko, O. M., & Tseluiko, V. I. (2019). Biologichni markery ta yikh zastosuvannia pry serťsevi nedostatnosti. Konsensus Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy, Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz serťsevoi nedostatnosti ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z nevidkladnoi kardiologii [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 11-22. [in Ukrainian]. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- [35] Dalzell, J. R., Seed, A., Berry, C., Whelan, C. J., Petrie, M. C., Padmanabhan, N., Clarke, A., Biggerstaff, F., Hillier, C., & McMurray, J. J. (2014). Effects of neutral endopeptidase (nephrilysin) inhibition on the response to other vasoactive peptides in small human resistance arteries: studies with thiorphan and omapatrilat. *Cardiovascular therapeutics*, 32(1), 13-18. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12053>
- [36] Karoor, V., Oka, M., Walchak, S. J., Hersh, L. B., Miller, Y. E., & Dempsey, E. C. (2013). Nephrilysin regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotype through a platelet-derived growth factor receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 61(4), 921-930. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588>
- [37] Cunningham, J. W., Claggett, B. L., O'Meara, E., Prescott, M. F., Pfeffer, M. A., Shah, S. J., Redfield, M. M., Zannad, F., Chiang, L. M., Rizkala, A. R., Shi, V. C., Lefkowitz, M. P., Rouleau, J., McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., & Zile, M. R. (2020). Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 503-514. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.072>
- [38] Zhang, H., Liu, G., Zhou, W., Zhang, W., Wang, K., & Zhang, J. (2019). Nephrilysin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination therapy (sacubitril/valsartan) suppresses atherosclerotic plaque formation and inhibits inflammation in apolipoprotein E-deficient mice. *Scientific reports*, 9(1), 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42994-1>
- [39] Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan) (PARENT) (2020). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02788656 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02788656>
- [40] Iborra-Egea, O., Gálvez-Montón, C., Roura, S., Perea-Gil, I., Prat-Vidal, C., Soler-Botija, C., & Bayes-Genis, A. (2017). Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ systems biology and applications*, 3(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41540-017-0013-4>
- [41] Desai, A. S. (2021, July 20). Sacubitril/valsartan lowers pulmonary artery pressures at 30 days in HFpEF. *Healio*. <https://www.healio.com/news/cardiology/20210720/sacubitrilvalsartan-lowers-pulmonary-artery-pressures-at-30-days-in-hfref>
- [42] Desai, A. S. (2020). Effects of ARNI treatment on arterial hemodynamics, cardiac remodeling and pulmonary artery pressure in HFpEF. *Physicians' Academy for Cardiovascular Education*. <https://pace-cme.org/2020/01/14/effects-of-arni-treatment-on-arterial-hemodynamics-cardiac-remodelling-and-pulmonary-artery-pressure-in-hfref/>



# Перспективи впливу застосування препаратів сірковмісних амінокислот на біосинтез триметиламін-N-оксиду в організмі людини

I. О. Мельничук \*<sup>A-E</sup>, М. Л. Шарасва <sup>C,E</sup>, В. Н. Крамарьова <sup>C,E</sup>, В. Г. Лизогуб <sup>A,F</sup>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

**Мета роботи** – з'ясувати перспективи застосування препаратів сірковмісних амінокислот на біосинтез триметиламін-оксиду (ТМАО) в організмі людини.

Мікробіом кишківника та продукти його обміну досліджують як нову терапевтичну мішень для лікування серцево-судинних, неврологічних і метаболічних захворювань. Безумовним є вплив мікробіому кишківника на здоров'я людини. Саме його метаболіти, зокрема триметиламін (ТМА), ТМАО та амінокислоти плазми, відіграють важливу роль у механізмах виникнення багатьох захворювань. Синтез ТМАО прямо залежить від таких факторів, як дієта, стан мікробіому кишківника, генетичні особливості людського організму (активність і вид печінкової флавінмонооксигенази). Водночас всі ці фактори можуть впливати на обмін сірковмісних амінокислот в організмі людини. І навпаки, сірковмісні амінокислоти здатні моделювати стан мікробіому кишківника й активність печінкової флавінмонооксигенази.

Нині чимало препаратів сірковмісних амінокислот широко використовують у терапевтичній практиці (таурин, метіонін, глутатіон), зокрема для метаболічної корекції багатьох серцево-судинних і метаболічних захворювань. Їхній вплив на стан мікробіому кишківника та його метаболітів вивчено недостатньо. До цього часу не здійснили масштабні клінічні дослідження щодо застосування препаратів амінокислот для зменшення рівня ТМАО плазми, хоча ця перспектива є цікавою. Можливість використання таурину сумнівна, оскільки він впливає на стан мікробіому кишківника в надвисоких дозах (понад 3 г/добу), що можуть спричинити побічні ефекти. Препарати глутатіону відрізняються низькою біодоступністю через його фізико-хімічні властивості, тому і не набули поширення в терапевтичній практиці. Засоби, що потенціюють синтез глутатіону, як-от препарати селену (через активацію глутатіонредуктази), глуторедоксини, деякі білки теплового шоку (HSP70), недостатньо вивчено *in vivo*. Препарати метіоніну, на жаль, збільшують рівень ТМАО плазми.

**Висновки.** Незважаючи на глибоку патогенетичну спорідненість обміну сірковмісних амінокислот і синтезу ТМАО, перспектива застосування препаратів цих амінокислот для зниження синтезу ТМАО є сумнівною. Проблема зниження синтезу ТМАО в організмі людини залишається невирішеною, потребує продовження пошуку перспективних патогенетично обґрунтованих медичних засобів корекції.

## Ключові слова:

триметиламін, триметиламіноксид, сірковмісні амінокислоти, мікробіом кишківника.

Патологія. 2022.

Т. 19, № 3(56).

С. 247-255

\*E-mail:

[ira.merkulova45@gmail.com](mailto:ira.merkulova45@gmail.com)

## Prospects for the sulfur-containing amino acids medicines usage for trimethylamine-N-oxide biosynthesis modulation in humans

I. O. Melnychuk, M. L. Sharaieva, V. N. Kramarova, V. H. Lyzohub

**The aim:** to identify prospects for the sulfur-containing amino acids medicines usage for trimethylamine oxide (TMAO) biosynthesis modulation in humans.

Intestinal microbiome and its metabolic products are currently widely discussed as a new therapeutic target for the treatment of cardiovascular, neurological and metabolic diseases. The effect of the intestinal microbiome on human health is unconditional. Its metabolites, including trimethylamine (TMA), TMAO and plasma amino acids, play an important role in the mechanisms of many diseases. The synthesis of TMAO directly depends on such factors as diet, intestinal microbiome status, genetic characteristics of the human body (activity and type of hepatic flavin monooxygenase). At the same time, all these factors are also able to affect the metabolism of sulfur-containing amino acids in the human body. Conversely, sulfur-containing amino acids are able to simulate the state of the intestinal microbiome and the activity of hepatic flavin monooxygenase. Today many sulfur-containing amino acid drugs are widely used in therapeutic practice (taurine, methionine, glutathione), including for the cardiovascular and metabolic diseases treatment. Their effect on the state of the intestinal microbiome and its metabolites is still unexplored. There are currently no strong clinical studies for the use of amino acid preparations to reduce plasma TMAO levels, although this perspective is interesting. The possibility of using taurine is questionable as it affects the state of the intestinal microbiome in ultra-high doses (more than 3 g/day), which can cause side effects. Glutathione drugs have low bioavailability due to its physical and chemical properties, and therefore have not become widespread in therapeutic practice. Drugs that activate glutathione synthesis – for example, selenium derivatives, glutoredoxins, some heat shock proteins (HSP70) actions are not studied *in vivo* enough. Unfortunately, methionine preparations, on the other hand, increase plasma TMAO levels.

**Conclusions.** Despite the deep pathogenetic affinity of sulfur-containing amino acids and TMAO synthesis, the prospect of using these amino acids drugs to reduce TMAO synthesis is questionable. The problem of reducing the synthesis of TMAO in the human body remains unsolved and requires further search for promising pathogenetically drugs for its correction.

## Key words:

trimethylamine, trimethylamine oxide, gastrointestinal microbiome, aminoacids sulfur.

Pathologia

2022; 19 (3), 247-255

Мікробіом кишківника та продукти його обміну досліджують як нову терапевтичну мішень для лікування серцево-судинних, неврологічних і метаболічних захворювань. Мікробіом кишківника може впливати на організм людини і безпосередньо, і через свої метаболіти: триметиламін (ТМА), триметиламіноксид (ТМАО), коротколанцюгові жирні кислоти калу, жовчні кислоти, амінокислоти та жирні кислоти плазми, – що можуть прямо чи опосередковано впливати на фізіологію господаря [23].

Зазначимо, що білки тваринного походження (молочних продуктів і червоного м'яса) стимулюють вироблення токсичних ендогенних N-нітрозосполук у кишечнику людини (крезолів). Особливе значення має така токсична сполука, як ТМАО – метаболіт коменсальних мікроорганізмів. Доведено, що ця речовина зменшує транспорт зворотного синтезу холестерину та жовчних кислот, порушуючи елімінацію холестерину в кишечнику. Роль ТМАО в організмі людини досі залишається неоднозначною; і хоча в більшості робіт показана його токсичність, у невеликих кількостях він потрібен для підтримання нормального функціонування мікробіому кишківника [11].

## Мета роботи

З'ясувати перспективи застосування препаратів сірковмісних амінокислот на біосинтез ТМАО в організмі людини.

## Матеріали і методи дослідження

Під час роботи здійснили інформаційний пошук за допомогою провідних міжнародних (PubMed, PubChem, UpToDate, NCBI, Elsevier etc.) та українських ресурсів. Ключові слова пошуку – ТМАО, ТМА, мікробіом кишківника, флавін-вмісні монооксигенази (ФМО), холін, бетаїн, метіонін, гомоцистеїн, глутатіон, L-карнітин, таурин тощо.

## Результати

ТМАО – метаболіт мікробіому кишківника, що утворюється з холіну, бетаїну або карнітину. За останніми даними, фосфатидилхоліновий метаболічний шлях, що зумовлений станом мікробіому кишківника, відіграє важливу роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС). Отже, синтез ТМАО залежить від таких факторів: дієти, стану мікробіому кишківника й активності печінкової флавін-вмісної монооксигенази [17]. Шляхи синтезу ТМАО наведено на *рис. 1*.

Відомі негативні ефекти ТМА та ТМАО: збільшення їхнього вмісту (ТМА понад 1,55 мкмоль/л, ТМАО понад 29,15 мкмоль/л) пов'язують із метаболічними порушеннями (метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, дисліпідемією, атеросклерозом, неалкогольним стеатогепатозом, ендотеліальною дисфункцією, перманентним низькорівневим запаленням, тощо) та серцево-судинними подіями [32], а зниження концентрації (ТМА менше ніж 0,065 мкмоль/л, ТМАО менше ніж 1,12 мкмоль/л) у плазмі крові призводить до оксидативного стресу,

порушення відновлення β-клітин, гіперінсулінемії. Зазначимо, що без невеликого вмісту ТМАО неможливим залишається нормальне функціонування β-клітин підшлункової залози, обмін інсуліну та ліпідів [10,21].

Розглянемо шляхи синтезу ТМАО залежно від дієти та стану мікробіому кишківника, їхні зв'язки з обміном сірковмісних амінокислот.

Холін – незамінний нутрієнт, що є одним із попередників синтезу ТМА в кишківнику. На холін багаті продукти і тваринного (м'ясо, яйця, морепродукти, молочні продукти), і рослинного (горіхи, броколі, боби, рис) походження. Під дією холін-ТМА-ліази мікроорганізмів холін перетворюється на ТМА, який надалі швидко перетворюється на ТМАО під дією печінкової ФМО [17]. За останніми даними, представники родин *Clostridia* (під *Firmicutes*) та *Enterobacteriaceae* (під *Proteobacteria*) можуть синтезувати ТМА з холіну: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides caecimuris*, *Limosilactobacillus reuteri*, *Clostridium innocuum*, *Clostridioides manganotti*, *Clostridium cochlearium* і *Clostridium sporogenes*. Найбільше вивчено механізм перетворення холіну в ТМА *E. coli* MS 200-1 за допомогою *cutC* гена в плазмідах [45]. Виявляється, що під впливом антибіотикотерапії синтез ТМА з холіну та фосфатидилхоліну різко знижується, а в разі скасування антибіотиків зростає; це доводить важливу роль мікробіому в цьому процесі [38].

В організмі людини холін – важливе джерело для синтезу нейротрансмітерів і клітинних мембран. Він бере участь у синтезі такої амінокислоти, як метіонін, є постачальником метильних груп; впливає на вуглеводний обмін, регулюючи рівень інсуліну в організмі. Холін є гепатопротектором і ліпотропним засобом, у комплексі з лецитином сприяє транспорту й обміну жирів у печінці [17,38].

Бетаїн (триметилглїцин) – важливий нутрієнт та один із попередників синтезу ТМА. В кишківнику синтезується з холіну під впливом холіндегідрогенази та бетаїн-альдегід-дегідрогенази, а також може надходити до організму людини (міститься у пшениці, шпинаті, буряку, моллюсках тощо) [17,35,47]. Залежно від потреби, від 40 % до 70 % холіну, що надходить із їжею, метаболізується в бетаїн, а потім у глїцин [47]. Щоденна потреба людини в екзогенному бетаїні становить 9–15 г. В організмі людини бетаїн здебільшого накопичується в нирках, печінці та головному мозку. Отже, зрозумілим є потужний антиоксидантний ефект бетаїну. Крім того, він є відомим осмопротектором, що переважно виявляється в тканині головного мозку. Бетаїн може інгібувати NF-κB сигнальний шлях, і тому характеризується протизапальною дією [42]. Під впливом мікробіому кишківника бетаїн перетворюється в ТМА за допомогою бетаїнредуктази [42].

Бетаїн як похідна амінокислот – біологічно активна сполука (разом із метіоніном і холіном), один із провідних донорів метильних груп в організмі. Холін здебільшого використовується для синтезу нейротрансмітерів і формування клітинних мембран, а метіонін є провідним джерелом синтезу білка. Бетаїн може каталізувати реакції дезінтоксикації гомоцистеїну в печінці та нирках, водночас підвищуючи рівень S-аденозил-метіоніну [42].

Цікавою є роль бетаїну в метаболізмі сірковмісних амінокислот. Додавання бетаїну призводить до переважання утворення метіоніну в метіонін-гомоцистеїновому циклі, підвищує синтез метіоніну та S-аденозил-метіоніну, що мають гепатопротекторні й гіполіпідемічні властивості, та зменшує вміст гомоцистеїну, цистину, таурину та глутатіону (рис. 2) [42].

Метіонін – аліфатична сірковмісна незамінна  $\alpha$ -амінокислота, що має унікальні протеїногенні властивості. Характеризується потужними антиоксидантними, гепатопротекторними, протизапальними, протеїногенними, ліпотропними, цитопотекторними властивостями; може зупиняти процеси апоптозу, нормалізує обмін холестерину, є антидепресантом. Метіонін надходить в організм людини екзогенно (з продуктами, здебільшого тваринного походження), а також синтезується кишковою мікробіотою (наприклад, *E. coli*) [7,32,33]. З іншого боку, метіонін потенціює процеси старіння через надмірний синтез аномальних білків; і це може пояснити нижчу швидкість старіння у вегетаріанців [17]. Зменшення вживання метіоніну може нормалізувати стан мікробіому кишківника, бо він є переважно продуктом харчування грамнегативної та анаеробної флори. Якщо виникає нестача метіоніну в дієті, знижується рівень TMAO плазми, збільшується продукція коротколанцюгових жирних кислот (особливо пропіонової) внаслідок збільшення вмісту *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Ruminococcus* і протизапальних бактерій *Oscillospira* та *Corynebacterium* [1,44].

Гомоцистеїн – відомий фактор ризику виникнення ІХС та інших серцево-судинних захворювань. Роль вітамінів B6 і B12 є особливо важливою в метаболізмі сірковмісних амінокислот. Вітамін B6 забезпечує процеси незворотної трансфосфорилляції гомоцистеїну в цистеїн, а надалі в таурин та глутатіон. Вітамін B12 залучений у процеси реметиляції гомоцистеїну в метіонін. Вітамін B12 може і синтезуватися мікрофлорою товстого та почасті тонкого кишківника, і безпосередньо впливати на стан мікробіому кишківника. За деякими даними, співвідношення цистеїн / метіонін відповідає співвідношенню вітамінів B6 / B12 плазми [9,24].

Гіпергомоцистеїнемія – відома причина виникнення ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі серцево-судинної патології. Вона спричиняє оксидативний стрес у клітинах ендотелію через активацію НАДФ-оксидази і процесів тілоїної аутооксидатії, деактивацію ендотеліальної NO синтази, збільшення активації В-лімфоцитів, а отже і прозапальних процесів. Разом з тим, гіпергомоцистеїнемія призводить до стресу ендотеліального ретикуліуму через формування білкової відповіді секреторними та мембранними протеїнами, що багаті на дисульфідні зв'язки. Наприклад, сульфгідрилоксидаза ендотеліального ретикуліуму каталізує de novo з вивільненням вільних електронів і синтезом пероксиду водню, що потенціює оксидативний стрес і навіть призводить до апоптозу [43].

Бетаїн – попередник глутатіону (GSH), який є відомим антиоксидантом, імунорегулятором, нейропротектором, дезінтоксикантом і гепатопротектором. Шлях синтезу GSH наведено на рис. 3. Нині GSH

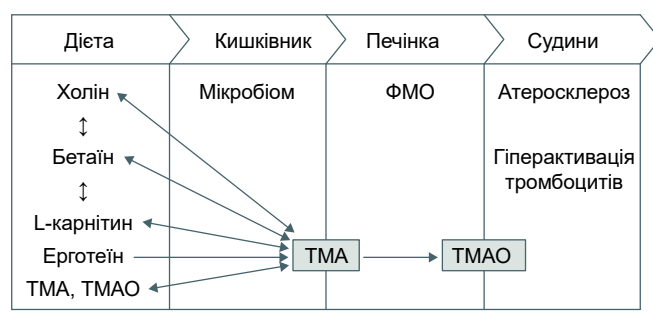


Рис. 1. Синтез TMAO.

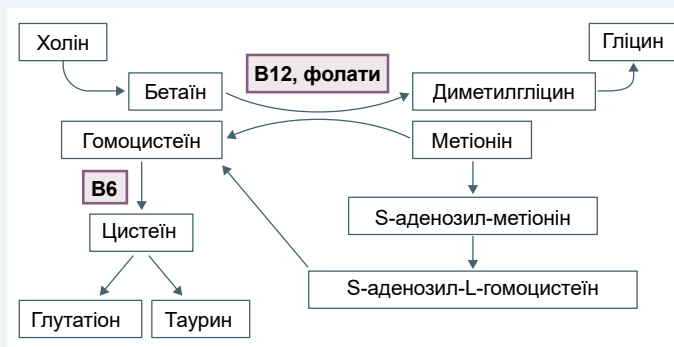


Рис. 2. Метіонін-гомоцистеїновий цикл.

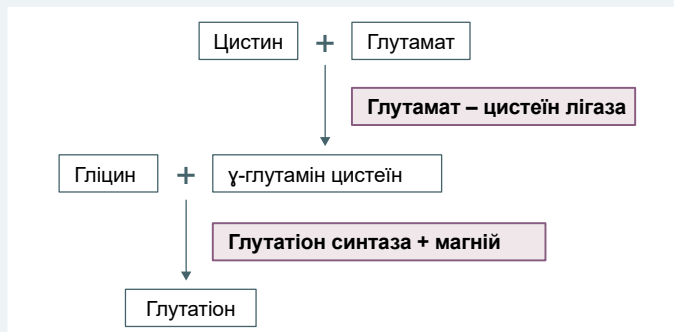


Рис. 3. Синтез глутатіону в гепатоциті.

пропонують використовувати для лікування метаболічних порушень (цукрового діабету, стеатогепатозу), в омолоджувальній терапії та, за деякими даними, для нормалізації ліпідного обміну [22,28]. Відомо, що GSH відіграє ключову роль у модуляції окисно-відновного середовища в рецепторах N-метил-D-аспартату (NMDA), зокрема регулює їхню афінність і збудливість [22]. Окремі автори вважають, що GSH може протидіяти ексайтотоксичності нейронів, а це відкриває перспективи для лікування аутизму, шизофренії та інших психічних захворювань [3,13].

GSH має протипухлинні властивості, що реалізуються внаслідок активації функцій лімфоцитів і натуральних кілерів (NK-клітин). Але ці самі процеси мають прозапальний характер: відбувається активація нейтрофільного фагоцитозу, лімфоцитарної проліферації та підвищення цитотоксичності NK-клітин [34].

Внаслідок антиоксидантних властивостей GSH може знижувати рівень TMAO плазми шляхом зни-

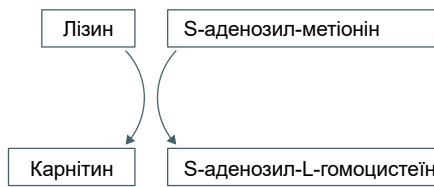


Рис. 4. Синтез L-карнітину.

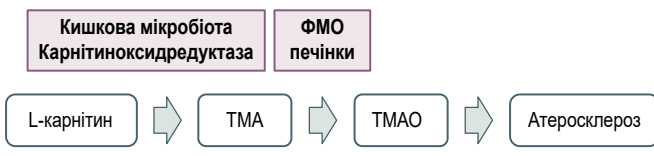


Рис. 5. Синтез TMAO з L-карнітину.

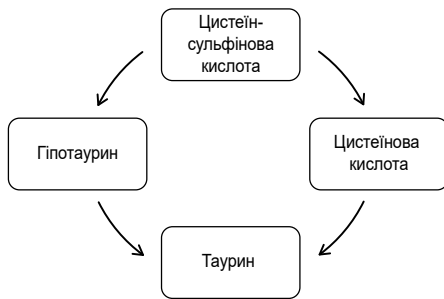


Рис. 6. Шляхи біосинтезу таурину в організмі людини.

ження оксидативного стресу ендоплазматичного ретикулуму клітин [40].

Втім, нині застосування препаратів GSH не поширене в медичній практиці через обмеження, що пов'язані з розчинністю, абсорбцією та стабільністю, – досі не вдається досягти необхідної біодоступності [18]. Пропонують використовувати прекурсори та окремі його метаболіти для підвищення рівня внутрішньоклітинного GSH (гліцин, біонін сульфоксимін тощо) [18,23].

Широко обговорюють використання глуторедоксинів (невеликі білки, що містять цистин в активному центрі) як джерела синтезу глутатіону. Глутаредоксини відкрито в 1976 році; за відомостями фахової літератури, вони мають антиішемічні, кардіопротекторні, антиліпідемічні, антиканцерогенні та церебропротекторні властивості. Глуторедоксини можуть синтезуватись *E. coli*. Більшість їхніх властивостей доведено *in vitro*, тому потребують подальших досліджень [30].

Регулятором синтезу GSH вважають також окремі білки теплового шоку, наприклад HPS70, хоча їхні властивості *in vivo* також вивчено недостатньо [8]. Збільшення синтезу HPS70 може підвищувати синтез клітинами GSH як антиоксиданта та одночасно потенціює синтез реактивних форм кисню [14]. Цікавою є роль GSH / HPS70 механізмів у патогенезі ендогенної кардіопротекції, як-от збільшення експресії генів HPS70 і, відповідно, його рівня в кровотоку, що має антиішемічний ефект [46].

Ще один напрям стимуляції синтезу GSH – використання похідних селену, що можуть підвищувати й активувати глутатіонпероксидазу [4]. Проте прямий зв'язок між вмістом сполук селену в тканинах та активністю глутатіонпероксидази на тваринних моделях не виявили [26]. Доведено токсичність сполук селену для тварин, що зумовлено дуже малою різницею між терапевтичною та токсичними дозами. Крім того, токсичність сполук селену дуже варіабельна залежно від типу сполуки (селеніт натрію, селенат натрію, дифеніл диселенід, селеноцинат, селенметіонін, селенцистеїн, селенглутатіон тощо), дози, методу введення, приймання інших препаратів та стану організму. Сполуки селену мають різні властивості: дифеніл диселенід характеризується гіполіпідемічним, гепатопротекторним, противиражковим та антидепресивним ефектами [19], селенметилселенцистеїн чинить протипухлинну дію [26] тощо. Біодоступність селену та його похідних дуже варіабельна, залежить у тому числі від стану мікробіому кишківника [31]. Дію сполук селену на організм людини вивчено недостатньо, а більшість досліджень здійснили на лабораторних тваринах та *in vitro* [19].

L-карнітин – це один дієтичний попередник TMA, здебільшого міститься в червоному м'ясі та молочних продуктах. Щоденна потреба в L-карнітині дуже варіабельна, адже він може синтезуватися в організмі людини з метіоніну та лізину (рис. 4).

У нормі рівень абсорбції дієтичного L-карнітину в тонкому кишківнику становить 54–87 %, але може знижуватися до 14–18 %, у разі надмірного надходження з їжею. L-карнітин, що не абсорбується, використовується мікробіомом для синтезу коротколанцюгових жирних кислот, а надалі TMA [17]. Виявили, що активність синтезу TMA з L-карнітину дозозалежна [20]. За даними Європейської асоціації безпеки їжі, немає чітких обмежень щоденного прийому L-карнітину. Втім, за даними Spanish Agency for Food Safety and Nutrition, рекомендовано призначення L-карнітину гідрохлориду до 2 г/добу, а L-карнітину тартрату – до 3 г/добу, вищі дози вважають проатерогенними [17]. TMA синтезується з L-карнітину під дією карнітин оксидоредуктази [20]. Схема синтезу TMAO з L-карнітину наведена на рис. 5.

Цікаво, що для синтезу TMA з L-карнітину потрібен кисень, і тому на це здатні факультативні анаероби або аеробні представники мікробіому. На тваринній моделі виявили, що без мікробіому кишківника L-карнітин не може синтезуватися. Отже, активний синтез TMA з L-карнітину прямо залежить від стану кишкового мікробіому. На тваринних моделях виявили певні мікробні комплекси, що потенціюють синтез TMA, а надалі TMAO, і тому мають проатерогенний вплив. Так, високий вміст *E. timonensis* і *P. penneri* потенціюють синтез TMA у мишей; за іншими даними, надмірна концентрація *Acinetobacter calcoaceticus* характерна для осіб, які вживають забагато L-карнітину, та підвищує синтез TMA [29].

Нині L-карнітин широко застосовують у практичній медицині в комплексному лікуванні ІХС, цукрового діабету 2 типу, захворювань нервової системи та печінки. Відомі його антиатерогенний, антиоксидантний, проти-запальний, гепатопротекторний і кардіопротекторний ефекти [25,27]. Потужний кардіопротекторний ефект

L-карнітину спричинений його здатністю нормалізувати енергетичний метаболізм міокарда внаслідок стимуляції процесів мітохондіальної  $\beta$ -окисації та покращення транспорту довголанцюгових жирних кислот [25]. Ацетил-L-карнітин, один із метаболітів L-карнітину, – відомий нейропротектор, який використовують при веденні хворих із печінковою енцефалопатією, депресивними станами, пацієнтів із хворобами Альцгеймера та Гангінгтона, а також при ішемічному інсульті [27]. L-карнітин може корегувати ендотеліальну дисфункцію, обмін кальцію, метаболізм ліпідів і покращувати чутливість тканин до інсуліну [29]. Безпека приймання препаратів L-карнітину доведена в багатьох дослідженнях [25,27,29]. Останнім часом обговорюють антиішемічні ефекти додаткового призначення препаратів L-карнітину в разі виникнення кардіоваскулярних подій. Цей вплив пояснюють його антиоксидантними та протизапальними властивостями. Втім, антиішемічні властивості препаратів препаратів L-карнітину досі не підтверджено за допомогою подвійних сліпих рандомізованих досліджень на великих когортах пацієнтів [25,27].

Ерготіонеїн (похідне гістидину) – ще одне джерело синтезу ТМА мікробіомом кишківника під впливом ерготіонази. Ерготіон міститься переважно в грибах, м'ясних субпродуктах та окремих видах бобових [17].

Крім того, ТМАО (здебільшого міститься у стравах із риби). Половина ТМА, що надходить, перетворюється в ТМАО безпосередньо в кишківнику під дією ТМА-редуктази. Окремі грамнегативні бактерії можуть синтезувати ТМА-монооксигеназу, що також забезпечує синтез ТМАО. Деякі види лактобактерій, румінококів і ентерококів безпосередньо беруть участь у деградації ТМА та ТМАО через диметиламін і формальдегід за допомогою ТМА дегідрогенази та ТМАО диметилази [12,17].

Виявили, що до надмірного синтезу ТМА в кишківнику призводять очищені вуглеводи, ультраоброблені продукти, штучні підсолоджувачі, а також недостатнє вживання харчових волокон, що характерно для стандартної американської дієти та спричиняє запальні зміни в мікробіоті кишечника. Така дієта призводить до збільшення кількості *Firmicutes* і *Proteobacteria*, зменшення кількості *Bacteroidetes* у мікробіомі. З іншого боку, розрізняють ТМАО-продукувальний фенотип мікробіому кишківника, що включає бактерії з такими парами генів: CntA/CntB та YeaW/YeaX. До них належать представники родів *Gammaproteobacteria* (*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia* та *Shigella*), *Betaproteobacteria* (*Achromobacter*), *Firmicutes* (*Sporosarcina*) та *Actinobacteria*. Бактерії з генами кластера Cut (CutA, CutB, CutC, CutD) певною мірою можуть синтезувати ТМА: *Streptococcus sanguis*, *Desulfovibrio alaskensis*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Acinetobacter* та *Serratia* [17,41].

Відома роль дієти, багаті на сірковмісні амінокислоти, в патогенезі більшості метаболічних захворювань: метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету 2 типу, неалкогольного стеатогепатозу. Особливо наголошують на провідній ролі надмірного вживання цистеїну (понад 5 % від раціону) та нестачі

метіоніну, бо вони є антагоністами під час вивільнення сірки. Метіонін сприяє синтезу холіну, і внаслідок цього нормалізує синтез фосфоліпідів із жирів, зменшує відкладення нейтрального жиру в печінці. Він бере участь у синтезі адреналіну, креатину, активує дію низки гормонів, ферментів, ціанокобаламіну, аскорбінової та фолієвої кислот, знешкоджує окремі токсичні речовини шляхом метилювання. Позитивні ефекти метіоніну пояснюють не тільки його антиоксидантними властивостями (може бути донором метильних груп), але й здатністю бути найважливішим донатором сірки [39].

Сірка – життєво важливий мікроелемент для людини. Саме завдяки сірці її сполуки мають потужні антиоксидантні властивості, забезпечують синтез глутатіону, супероксиддистуази, низки ферментів залізо-сульфурного обміну, трансляцію РНК у клітинах, транспорт і побудову білків тощо. Сірковмісні амінокислоти (метіонін, цистеїн, таурин) необхідні для запобігання накопиченню тригліцеридів в адипоцитах і гепатоцитах. Продукти катаболізму цистеїну зв'язують сірку та знижують її активність на інших метаболічних шляхах [36,39].

Зауважимо, що дієта, багата на цистеїн, може прискорювати синтез ТМА з холіну та бетаїну в кишківнику під впливом здебільшого грамнегативної мікрофлори [6].

Ще одна важлива сірковмісна амінокислота – таурин. Це заміна сірковмісна амінокислота, що не бере участі в синтезі білків та глюконеогенезі. На нього багаті такі тканини ссавців: скелетні м'язи, печінка, тромбоцити, лейкоцити та рогівка, а також вона міститься в електрично активних тканинах – серці та головному мозку. В організмі людини біосинтез таурину відбувається в нирках, печінці, в невеликій кількості – в головному мозку. Розрізняють два шляхи ендогенного синтезу таурину з цистеїну: через цистеїнову кислоту та гіпотаурин (рис. 6) [2].

Вплив таурину на стан мікробіому кишківника не однозначний. З одного боку, відома його роль в обміні жовчних кислот і місцевий протизапальний ефект, що є можливим поясненням його позитивної дії при запальних захворюваннях кишківника. З іншого боку, таурин швидко метаболізується в тонкому кишківнику анаеробною мікрофлорою, особливо *E. coli* та *Proteobacteria*, і це спричиняє його незначущу місцеву дію. Лише в разі приймання надвисоких доз таурину (понад 3 г/добу) можлива реалізація його протизапальних й імунomodulatory властивостей [2]. Незважаючи на всі позитивні ефекти таурину, його надмірні дози (більше ніж 3 г/добу) можуть призводити до пошкоджень нирок через потенціювання ендотеліальної дисфункції та гіперсекреції соляної кислоти в шлунку внаслідок впливу на обмін кальцію [15,16,37].

Перспективним напрямом впливу на біосинтез ТМАО нині вважають застосування антибактеріальної терапії. Пропонують використання препаратів широкого спектра, найчастіше – ципрофлоксацину з метронідазолом, рідше – ванкоміцину, сульфату неоміцину або метронідазолу з ампіциліном. Така терапія має доведену ефективність – спричиняє суттєве зниження рівня ТМАО передусім внаслідок

Таблиця 1. Результати порівняльного оцінювання впливу всіх сірковмісних сполук на синтез ТМАО

Речовина	Дія	Доклінічна та клінічна ефективність	Побічні реакції	Внесок у синтез ТМАО
Метіонін	Антиоксидантна, гепатопротекторна, протизапальна, протеїногенна, ліпотропна, цитопотекторна	Збільшує вміст ТМАО в крові	Потенціює процеси старіння, посилює ріст грамнегативної та факультативно анаеробної флори	Потенціює синтез ТМАО грамнегативною та факультативно анаеробною мікрофлорою
Таурин	Протизапальна, імуномодулювальна	Доза понад 3 г/добу може знижувати рівень ТМАО, але має токсичний вплив	Сприяє пошкодженню нирок через потенціювання ендотеліальної дисфункції, гіперсекрецію соляної кислоти в шлунку внаслідок впливу на обмін кальцію	Може зменшувати синтез ТМАО лише в надвисоких дозах
Глутатіон	Антиоксидантна, імунорегуляторна, нейропротекторна, дезінтоксикаційна та гепатопротекторна	Має низьку біодоступність	Має прозапальні властивості, підвищуючи активність NK-клітин, проліферацію лімфоцитів і проліферативний фагоцитоз	Зменшує синтез ТМАО шляхом зниження стресу ендоплазматичного ретикулуму

зниження його синтезу з дієтичних попередників (холіну, бетаїну та L-карнітину). Проте після припинення лікування показники ТМАО швидко повертаються до вихідних значень. Тривале приймання антибіотиків не рекомендоване через формування антибіотико-резистентності та репопуляції мікробіому. Крім того, не завжди призначене лікування може знищити патогенну мікрофлору, але одночасно знищує корисні бактерії. Не варто забувати і про слабку доказову базу застосування антибіотикотерапії для зниження ТМАО [17].

Останньою, однак не менш важливою ланкою синтезу ТМАО є його синтез із ТМА в печінці. ТМА, синтезуючись переважно в товстому кишківнику, всмоктується в порталний кровоток, у печінці перетворюється на ТМАО під впливом флавін-вмісних монооксигеназ. Розрізняють п'ять генів ФМО (hFMO1-5), що локалізуються в 1 хромосомі, а FMO5 – ще в 5 хромосомі. ФМО3 – провідний фермент, що каталізує синтез ТМАО. Пацієнти, які мають генетично зумовлений високий рівень ФМО3, належать до так званої групи ризику щодо підвищеного рівня ТМАО в плазмі крові. Високий рівень ФМО3 прямо асоціюється з виникненням атеросклерозу, цукрового діабету, хронічної хвороби нирок, гемохроматозами, анемією. Недостатність ФМО3 прямо асоціюється з низьким рівнем ТМАО. Доведено, що ФМО безпосередньо впливають на синтез холестеролу та ліпопротеїдів низької щільності в печінці через процеси окисації НАДФ і вплив на активність цитохрому P450. Активність ФМО потенціюють високі рівні естрогенів та інсуліну плазми [5,36].

Цікавим є зв'язок між активністю всіх видів ФМО та обміном сірки, сірковмісних амінокислот. Виявили, що саме сірковмісні сполуки можуть потенціювати активність усіх видів ФМО. Саме під впливом ФМО в печінці метіонін перетворюється на цистин [5].

У таблиці 1 наведено результати порівняльного оцінювання впливу всіх сірковмісних сполук на синтез ТМАО.

## Висновки

1. Безумовним є вплив мікробіому кишківника на здоров'я людини. Саме його метаболіти, і зокрема ТМА, ТМАО та амінокислоти плазми, відіграють важливу роль у механізмах виникнення багатьох захворювань.

2. Синтез ТМАО прямо залежить від таких факторів, як дієта, стан мікробіому кишківника, генетичні особливості організму людини (активність і вид печінкової флавінмонооксигенази). Водночас усі ці фактори можуть впливати на обмін сірковмісних амінокислот в організмі людини; і навпаки, сірковмісні амінокислоти можуть моделювати стан мікробіому кишківника й активність печінкової флавінмонооксигенази.

3. Чимало препаратів сірковмісних амінокислот широко використовують у терапевтичній практиці (таурин, метіонін, глутатіон), зокрема як компонент допоміжної терапії при багатьох серцево-судинних і метаболічних захворюваннях. Їхній вплив на стан мікробіому та метаболітів кишківника вивчено недостатньо.

4. Досі не здійснили масштабні клінічні дослідження щодо застосування препаратів амінокислот для зменшення рівня ТМАО плазми, хоча ця перспектива є цікавою. Можливість застосування таурину сумнівна, оскільки він впливає на стан мікробіому кишківника в надвисоких дозах (понад 3 г/добу), що можуть спричинити побічні ефекти. Препарати глутатіону відрізняються низькою біодоступністю внаслідок його фізико-хімічних властивостей, і тому не набули значного поширення в терапевтичній практиці. Препарати метіоніну навпаки збільшують рівень ТМАО плазми.

5. Незважаючи на глибоку патогенетичну спорідненість обміну сірковмісних амінокислот і синтезу ТМАО, перспектива застосування препаратів цих амінокислот для зниження синтезу ТМАО сумнівна.

**Перспективи подальших досліджень.** Проблема зниження синтезу ТМАО в організмі людини залишається невирішеною, потребує продовження пошуку перспективних патогенетично обґрунтованих медичних засобів її корекції.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.12.2022

## Відомості про авторів:

Мельничук І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0659-1476](https://orcid.org/0000-0002-0659-1476)

Шараєва М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8891-7336](https://orcid.org/0000-0002-8891-7336)

Крамарьова В. Н., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2978-3320](https://orcid.org/0000-0003-2978-3320)

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3603-7342](https://orcid.org/0000-0003-3603-7342)

### Information about authors:

Melnychuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Sharaieva M. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kramarova V. N., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Lyzohub V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

### Список літератури

- Aledo J. C. Methionine in proteins: The Cinderella of the proteinogenic amino acids. *Protein science : a publication of the Protein Society*. 2019. Vol. 28, Iss. 10. P. 1785-1796. <https://doi.org/10.1002/pro.3698>
- Protective role of taurine against oxidative stress (Review) / S. Baliou, M. Adamaki, P. Ioannou et al. *Molecular medicine reports*. 2021. Vol. 24, Iss. 2. P. 605. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12242>
- The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review / G. Björklund, A. A. Tinkov, B. Hosnedlová et al. *Free radical biology & medicine*. 2020. Vol. 160. P. 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017>
- Cai Z., Zhang J., Li H. Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging clinical and experimental research*. 2019. Vol. 31, Iss. 8. P. 1035-1047. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1086-7>
- Properties and Mechanisms of Flavin-Dependent Monooxygenases and Their Applications in Natural Product Synthesis / Y. Deng, Q. Zhou, Y. Wu et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, Iss. 5. P. 2622. <https://doi.org/10.3390/ijms23052622>
- Extracellular cystine influences human preadipocyte differentiation and correlates with fat mass in healthy adults / H. Elkafrawy, R. Mehanna, Ali F. et al. *Amino acids*. 2021. Vol. 53, Iss. 10. P. 1623-1634. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03071-y>
- Effect of Methionine Supplementation on Rumen Microbiota, Fermentation, and Amino Acid Metabolism in *In Vitro* Cultures Containing Nitrate / F. U. Hassan, Y. Guo, M. Li et al. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, Iss. 8. P. 1717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081717>
- Fernández-Fernández M. R., Valpuesta J. M. Hsp70 chaperone: a master player in protein homeostasis. *F1000Research*. 2018. Vol. 7. P. F1000 Faculty Rev-1497. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15528.1>
- Fu Y., Wang X., Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *British journal of pharmacology*. 2018. Vol. 175, Iss. 8. P. 1173-1189. <https://doi.org/10.1111/bph.13988>
- NMR quantification of trimethylamine-N-oxide in human serum and plasma in the clinical laboratory setting / E. Garcia, J. Wolak-Dinsmore, Z. Wang et al. *Clinical biochemistry*. 2017. Vol. 50, Iss. 16-17. P. 947-955. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.06.003>
- Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins*. 2020. Vol. 12, Iss. 4. P. 245. <https://doi.org/10.3390/toxins12040245>
- Lysine methylation of transcription factors in cancer / D. Han, M. Huang, T. Wang et al. *Cell death & disease*. 2019. Vol. 10, Iss. 4. P. 290. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1524-2>
- Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2014. Vol. 18, Iss. 9. P. 1049-1063. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.934225>
- A standardized extract of Asparagus officinalis stem improves HSP70-mediated redox balance and cell functions in bovine cumulus-granulosa cells / K. T. Ho, K. Homma, J. Takanari et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 18175. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97632-6>
- Role of taurine on acid secretion in the rat stomach / K. H. Huang, C. C. Chang, J. D. Ho et al. *Journal of biomedical science*. 2011. Vol. 18, Iss. 1. P. 11. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-11>
- Endogenous Taurine Downregulation Is Required for Renal Injury in Salt-Sensitive Hypertensive Rats via CBS/H<sub>2</sub>S Inhibition / P. Huang, Y. Huang, B. Lv et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 5530907. <https://doi.org/10.1155/2021/5530907>
- Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target / M. H. Janeiro, M. J. Ramirez, F. I. Milagro et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 10. P. 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>
- Wu J. H., Batist G. Glutathione and glutathione analogues; therapeutic potentials. *Biochimica et biophysica acta*. 2013. Vol. 1830, Iss. 5. P. 3350-3353. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.016>
- Selenium – a fascinating antioxidant of protective properties / M. Kielczykowska, J. Koco, M. Pazdzio, I. Musik. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2018. Vol. 27, Iss. 2. P. 245-255. <https://doi.org/10.17219/acem/67222>
- l-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans / R. A. Koeth, B. R. Lam-Galvez, J. Kirsop et al. *The Journal of clinical investigation*. 2019. Vol. 129, Iss. 1. P. 373-387. <https://doi.org/10.1172/JCI94601>
- Gut Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects INS-1  $\beta$ -Cell and Rat Islet Function under Diabetic Glucolipotoxic Conditions / E. S. Krueger, J. L. Beales, K. B. Russon et al. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, Iss. 12. P. 1892. <https://doi.org/10.3390/biom11121892>
- A coumarin-based reversible two-photon fluorescence probe for imaging glutathione near N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors / N. Kwon, C. S. Lim, D. Lee et al. *Chemical communications*. 2022. Vol. 58, Iss. 22. P. 3633-3636. <https://doi.org/10.1039/d1cc05512g>
- Лизогуб В. Г., Крамарьова В. Н., Мельничук І. О. Роль змін мікробіоти кишківника в патогенезі серцево-судинних захворювань (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 5. С. 672-678. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
- Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis / E. Lurz, R. G. Horne, P. Määttänen et al. *Frontiers in nutrition*. 2020. Vol. 7. P. 83. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00083>
- Effect of L-carnitine on left ventricular remodeling and cardiac function after PCI in patients with acute myocardial infarction / D. Ma, L. Wang, C. Xu et al. *Minerva surgery*. 2022. Vol. 77, Iss. 4. P. 403-406. <https://doi.org/10.23736/S2724-5691.21.09194-2>
- Mahn A. V., Toledo H. M., Ruz M. Dietary supplementation with selenomethylselenocysteine produces a differential proteomic response. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2009. Vol. 20, Iss. 10. P. 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.07.008>
- Clinical Evidence of Acetyl-L-Carnitine Efficacy in the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Pilot Clinical Trial / M. Mazdeh, P. Abolfathi, M. Sabetghadam et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 2493053. <https://doi.org/10.1155/2022/2493053>
- Minich, D. M., Brown, B. I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Iss. 9. P. 2073. <https://doi.org/10.3390/nu11092073>
- Mohammadi M., Hajhossein Talasaz A., Alidoosti M. Preventive effect of l-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clinical nutrition ESPEN*. 2016. Vol. 15. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.06.009>
- Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more / F. T. Ogata, V. Branco, F. F. Vale, L. Coppo. *Redox biology*. 2021. Vol. 43. P. 101975. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101975>
- Ogra Y., Takahashi K. Roles of Gut Microflora in Selenium Metabolism of Host Animals. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2021. Vol. 141, Iss. 5. P. 689-693. <https://doi.org/10.1248/yakushi.20-00243-4>
- Papandreou C., Moré M., Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect?. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 5. P. 1330. <https://doi.org/10.3390/nu12051330>
- Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species / A. A. Parkhitko., P. Jouandin, S. E. Mohr, N. Perrimon. *Aging cell*. 2019. Vol. 18, Iss. 6. P. e13034. <https://doi.org/10.1111/acel.13034>
- Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione / J. P. Richie, Jr, S. Nichenametta, W. Neidig et al. *European journal of nutrition*. 2015. Vol. 54, Iss. 2. P. 251-263. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0706-z>
- Glycine-based treatment ameliorates NAFLD by modulating fatty acid oxidation, glutathione synthesis, and the gut microbiome / O. Rom, Y. Liu, Z. Liu et al. *Science translational medicine*. 2020. Vol. 12, Iss. 572. P. eaaz2841. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2841>
- Rosner R., Kaeberlein M., Leiser S. F. Flavin-containing monooxygenases in aging and disease: Emerging roles for ancient enzymes. *The Journal of biological chemistry*. 2017. Vol. 292, Iss. 27. P. 11138-11146. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.779678>

- [37] Taurine does not affect the composition, diversity, or metabolism of human colonic microbiota simulated in a single-batch fermentation system / K. Sasaki, D. Sasaki, N. Okai et al. *PLoS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 7. P. e0180991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180991>
- [38] Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W. H. Tang, Z. Wang, B. S. Levison et al. *The New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368, Iss. 17. P. 1575-1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
- [39] Toohey J. I. Sulfur amino acids in diet-induced fatty liver: a new perspective based on recent findings. *Molecules*. 2014. Vol. 19, Iss. 6. P. 8334-8349. <https://doi.org/10.3390/molecules19068334>
- [40] Untargeted metabolomics and transcriptomics identified glutathione metabolism disturbance and PCS and TMAO as potential biomarkers for ER stress in lung / Z. Wang, P. Ma, Y. Wang et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 14680. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92779-8>
- [41] Serine Deficiency Exacerbates Inflammation and Oxidative Stress via Microbiota-Gut-Brain Axis in D-Galactose-Induced Aging Mice / F. Wang, H. Zhou, L. Deng et al. *Mediators of Inflammation*. 2020. Vol. 2020. P. 5821428. <https://doi.org/10.1155/2020/5821428>
- [42] Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle / A. M. Wiedeman, S. I., Barr T. J. Green et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 10. P. 1513. <https://doi.org/10.3390/nu10101513>
- [43] Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis / X. Wu, L. Zhang, Y. Miao et al. *Redox biology*. 2019. Vol. 20. P. 46-59. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.021>
- [44] Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice / Y. Yang, Y. Zhang, Y. Xu et al. *Food & function*. 2019. Vol. 10, Iss. 9. P. 5952-5968. <https://doi.org/10.1039/c9fo00766k>
- [45] High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide / W. Yoo, J. K. Zieba, N. J. Foegeding et al. *Science*. 2021. Vol. 373, Iss. 6556. P. 813-818. <https://doi.org/10.1126/science.aba3683>
- [46] Ozone protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury: Regulating the heat shock protein 70 (HSP70) expression through activating the JAK2/STAT3 Pathway / S. Yu, H. Guo, Y. Luo, H. Chen. *Bioengineered*. 2021. Vol. 12, Iss. 1. P. 6606-6616. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974760>
- [47] Betaine in Inflammation: Mechanistic Aspects and Applications / G. Zhao, F. He, C. Wu et al. *Frontiers in Immunology*, 2018. Vol. 9. P. 1070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01070>
- References**
- [1] Aledo, J. C. (2019). Methionine in proteins: The Cinderella of the proteogenic amino acids. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 28(10), 1785-1796. <https://doi.org/10.1002/pro.3698>
- [2] Baliou, S., Adamaki, M., Ioannou, P., Pappa, A., Panayiotidis, M. I., Spandidos, D. A., Christodoulou, I., Kyriakopoulos, A. M., & Zoumpourlis, V. (2021). Protective role of taurine against oxidative stress (Review). *Molecular medicine reports*, 24(2), 605. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12242>
- [3] Bjørklund, G., Tinkov, A. A., Hosnedlová, B., Kizek, R., Ajsuvakova, O. P., Chirumbolo, S., Skal'naya, M. G., Peana, M., Dadar, M., El-Ansary, A., Qasem, H., Adams, J. B., Aaseth, J., & Skalny, A. V. (2020). The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review. *Free radical biology & medicine*, 160, 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.017>
- [4] Cai, Z., Zhang, J., & Li, H. (2019). Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging clinical and experimental research*, 31(8), 1035-1047. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1086-7>
- [5] Deng, Y., Zhou, Q., Wu, Y., Chen, X., & Zhong, F. (2022). Properties and Mechanisms of Flavon-Dependent Monooxygenases and Their Applications in Natural Product Synthesis. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2622. <https://doi.org/10.3390/ijms23052622>
- [6] Elkafrawy, H., Mehanna, R., Ali, F., Barghash, A., Dessouky, I., Jemerén, F., Turner, C., Refsum, H., & Elshorbagy, A. (2021). Extracellular cysteine influences human preadipocyte differentiation and correlates with fat mass in healthy adults. *Amino acids*, 53(10), 1623-1634. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03071-y>
- [7] Hassan, F. U., Guo, Y., Li, M., Tang, Z., Peng, L., Liang, X., & Yang, C. (2021). Effect of Methionine Supplementation on Rumen Microbiota, Fermentation, and Amino Acid Metabolism in In Vitro Cultures Containing Nitrate. *Microorganisms*, 9(8), 1717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081717>
- [8] Fernández-Fernández, M. R., & Valpuesta, J. M. (2018). Hsp70 chaperone: a master player in protein homeostasis. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1497. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15528.1>
- [9] Fu, Y., Wang, X., & Kong, W. (2018). Hyperhomocysteinemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *British journal of pharmacology*, 175(8), 1173-1189. <https://doi.org/10.1111/bph.13988>
- [10] Garcia, E., Wolak-Dinsmore, J., Wang, Z., Li, X. S., Bennett, D. W., Connelly, M. A., Otvos, J. D., Hazen, S. L., & Jeyarajah, E. J. (2017). NMR quantification of trimethylamine-N-oxide in human serum and plasma in the clinical laboratory setting. *Clinical biochemistry*, 50(16-17), 947-955. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.06.003>
- [11] Glorieux, G., Gryp, T., & Perna, A. (2020). Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins*, 12(4), 245. <https://doi.org/10.3390/toxins12040245>
- [12] Han, D., Huang, M., Wang, T., Li, Z., Chen, Y., Liu, C., Lei, Z., & Chu, X. (2019). Lysine methylation of transcription factors in cancer. *Cell death & disease*, 10(4), 290. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1524-2>
- [13] Hashimoto, K. (2014). Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert opinion on therapeutic targets*, 18(9), 1049-1063. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.934225>
- [14] Ho, K. T., Homma, K., Takanari, J., Bai, H., Kawahara, M., Nguyen, K. T. K., & Takahashi, M. (2021). A standardized extract of Asparagus officinalis stem improves HSP70-mediated redox balance and cell functions in bovine cumulus-granulosa cells. *Scientific reports*, 11(1), 18175. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97632-6>
- [15] Huang, K. H., Chang, C. C., Ho, J. D., Lu, R. H., & Tsai, L. H. (2011). Role of taurine on acid secretion in the rat stomach. *Journal of biomedical science*, 18(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-11>
- [16] Huang, P., Huang, Y., Lv, B., Zhang, H., Liu, J., Yang, G., Tao, Y., Bu, D., Wang, G., Du, J., & Jin, H. (2021). Endogenous Taurine Downregulation Is Required for Renal Injury in Salt-Sensitive Hypertensive Rats via CBS/H<sub>2</sub>S Inhibition. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 5530907. <https://doi.org/10.1155/2021/5530907>
- [17] Janeiro, M. H., Ramírez, M. J., Milagro, F. I., Martínez, J. A., & Solas, M. (2018). Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*, 10(10), 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>
- [18] Wu, J. H., & Batist, G. (2013). Glutathione and glutathione analogues; therapeutic potentials. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(5), 3350-3353. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.016>
- [19] Kielczykowska, M., Kocot, J., Paździor, M., & Musik, I. (2018). Selenium – a fascinating antioxidant of protective properties. *Advances in clinical and experimental medicine*, 27(2), 245-255. <https://doi.org/10.17219/acem/67222>
- [20] Koeth, R. A., Lam-Galvez, B. R., Kirsop, J., Wang, Z., Levison, B. S., Gu, X., Copeland, M. F., Bartlett, D., Cody, D. B., Dai, H. J., Culey, M. K., Li, X. S., Fu, X., Wu, Y., Li, L., DiDonato, J. A., Tang, W. H. W., Garcia-Garcia, J. C., & Hazen, S. L. (2019). L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *The Journal of clinical investigation*, 129(1), 373-387. <https://doi.org/10.1172/JCI94601>
- [21] Krueger, E. S., Beales, J. L., Russon, K. B., Elison, W. S., Davis, J. R., Hansen, J. M., Neilson, A. P., Hansen, J. M., & Tessem, J. S. (2021). Gut Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects INS-1  $\beta$ -Cell and Rat Islet Function under Diabetic Glucolipotoxic Conditions. *Biomolecules*, 11(12), 1892. <https://doi.org/10.3390/biom11121892>
- [22] Kwon, N., Lim, C. S., Lee, D., Ko, G., Ha, J., Cho, M., Swamy, K. M. K., Lee, E. Y., Lee, D. J., Nam, S. J., Zhou, X., Kim, H. M., & Yoon, J. (2022). A coumarin-based reversible two-photon fluorescence probe for imaging glutathione near N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Chemical communications*, 58(22), 3633-3636. <https://doi.org/10.1039/d1cc05512g>
- [23] Lyzohub, V. H., Kramarova, V. N., & Melnychuk, I. O. (2019). Rol zmin mikrobyoty kyskivnyka v patohenezi sertsevo-sudnynykh zakhvoriuvan (ohliad literatury) [Role of intestinal microbiota changes in cardiovascular diseases pathogenesis]. *Zaporozhye medical journal*, 21(5), 672-678. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179462>
- [24] Lurz, E., Home, R. G., Mänttänen, P., Wu, R. Y., Botts, S. R., Li, B., Rossi, L., Johnson-Henry, K. C., Pierro, A., Surette, M. G., & Sherman, P. M. (2020). Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis. *Frontiers in nutrition*, 7, 83. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00083>
- [25] Ma, D., Wang, L., Xu, C., Yue, L., Zhang, J., & Hao, J. (2022). Effect of L-carnitine on left ventricular remodeling and cardiac function after PCI in patients with acute myocardial infarction. *Minerva surgery*, 77(4), 403-406. <https://doi.org/10.23736/S2724-5691.21.09194-2>
- [26] Mahn, A. V., Toledo, H. M., & Ruz, M. (2009). Dietary supplementation with selenomethylselenocysteine produces a differential proteomic response. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(10), 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.07.008>
- [27] Mazdeh, M., Abolfathi, P., Sabetghadam, M., Mohammadi, Y., & Mehrpooya, M. (2022). Clinical Evidence of Acetyl-L-Carnitine Efficacy in the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Pilot Clinical Trial. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 2493053. <https://doi.org/10.1155/2022/2493053>
- [28] Minich, D. M., & Brown, B. I. (2019). A Review of Dietary (Phyto) Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*, 11(9), 2073. <https://doi.org/10.3390/nu11092073>



- [29] Mohammadi, M., Hajhossein Talasaz, A., & Alidoosti, M. (2016). Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clinical nutrition ESPEN*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.06.009>
- [30] Ogata, F. T., Branco, V., Vale, F. F., & Coppo, L. (2021). Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more. *Redox biology*, 43, 101975. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101975>
- [31] Ogra, Y., & Takahashi, K. (2021). [Roles of Gut Microflora in Selenium Metabolism of Host Animals]. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 141(5), 689-693. <https://doi.org/10.1248/yakushi.20-00243-4>
- [32] Papandreou, C., Moré, M., & Bellamine, A. (2020). Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect?. *Nutrients*, 12(5), 1330. <https://doi.org/10.3390/nu12051330>
- [33] Parkhitko, A. A., Jouandin, P., Mohr, S. E., & Perrimon, N. (2019). Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging cell*, 18(6), e13034. <https://doi.org/10.1111/ace1.13034>
- [34] Richie, J. P., Jr, Nichenametla, S., Neidig, W., Calcagnotto, A., Haley, J. S., Schell, T. D., & Muscat, J. E. (2015). Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *European journal of nutrition*, 54(2), 251-263. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0706-z>
- [35] Rom, O., Liu, Y., Liu, Z., Zhao, Y., Wu, J., Ghayeb, A., Villacorta, L., Fan, Y., Chang, L., Wang, L., Liu, C., Yang, D., Song, J., Rech, J. C., Guo, Y., Wang, H., Zhao, G., Liang, W., Koike, Y., Lu, H., ... Chen, Y. E. (2020). Glycine-based treatment ameliorates NAFLD by modulating fatty acid oxidation, glutathione synthesis, and the gut microbiome. *Science translational medicine*, 12(572), eaaz2841. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2841>
- [36] Rossner, R., Kaeberlein, M., & Leiser, S. F. (2017). Flavin-containing monooxygenases in aging and disease: Emerging roles for ancient enzymes. *The Journal of biological chemistry*, 292(27), 11138-11146. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.779678>
- [37] Sasaki, K., Sasaki, D., Okai, N., Tanaka, K., Nomoto, R., Fukuda, I., Yoshida, K. I., Kondo, A., & Osawa, R. (2017). Taurine does not affect the composition, diversity, or metabolism of human colonic microbiota simulated in a single-batch fermentation system. *PLoS one*, 12(7), e0180991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180991>
- [38] Tang, W. H., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., Wu, Y., & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*, 368(17), 1575-1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
- [39] Toohy J. I. (2014). Sulfur amino acids in diet-induced fatty liver: a new perspective based on recent findings. *Molecules*, 19(6), 8334-8349. <https://doi.org/10.3390/molecules19068334>
- [40] Wang, Z., Ma, P., Wang, Y., Hou, B., Zhou, C., Tian, H., Li, B., Shui, G., Yang, X., Qiang, G., Yin, C., & Du, G. (2021). Untargeted metabolomics and transcriptomics identified glutathione metabolism disturbance and PCS and TMAO as potential biomarkers for ER stress in lung. *Scientific reports*, 11(1), 14680. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92779-8>
- [41] Wang, F., Zhou, H., Deng, L., Wang, L., Chen, J., & Zhou, X. (2020). Serine Deficiency Exacerbates Inflammation and Oxidative Stress via Microbiota-Gut-Brain Axis in D-Galactose-Induced Aging Mice. *Mediators of inflammation*, 2020, 5821428. <https://doi.org/10.1155/2020/5821428>
- [42] Wiedeman, A. M., Barr, S. I., Green, T. J., Xu, Z., Innis, S. M., & Kitts, D. D. (2018). Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle. *Nutrients*, 10(10), 1513. <https://doi.org/10.3390/nu10101513>
- [43] Wu, X., Zhang, L., Miao, Y., Yang, J., Wang, X., Wang, C. C., Feng, J., & Wang, L. (2019). Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis. *Redox biology*, 20, 46-59. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.021>
- [44] Yang, Y., Zhang, Y., Xu, Y., Luo, T., Ge, Y., Jiang, Y., Shi, Y., Sun, J., & Le, G. (2019). Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice. *Food & function*, 10(9), 5952-5968. <https://doi.org/10.1039/c9fo00766k>
- [45] Yoo, W., Zieba, J. K., Foegeding, N. J., Torres, T. P., Shelton, C. D., Shealy, N. G., Byndloss, A. J., Cevallos, S. A., Gertz, E., Tiffany, C. R., Thomas, J. D., Litvak, Y., Nguyen, H., Olsan, E. E., Bennett, B. J., Rathmell, J. C., Major, A. S., Bäuml, A. J., & Byndloss, M. X. (2021). High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide. *Science*, 373(6556), 813-818. <https://doi.org/10.1126/science.aba3683>
- [46] Yu, S., Guo, H., Luo, Y., & Chen, H. (2021). Ozone protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury: Regulating the heat shock protein 70 (HSP70) expression through activating the JAK2/STAT3 Pathway. *Bioengineered*, 12(1), 6606-6616. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1974760>
- [47] Zhao, G., He, F., Wu, C., Li, P., Li, N., Deng, J., Zhu, G., Ren, W., & Peng, Y. (2018). Betaine in Inflammation: Mechanistic Aspects and Applications. *Frontiers in immunology*, 9, 1070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01070>

## Клінічний випадок атипового перебігу хвороби Крона

Л. В. Журавльова<sup>1</sup> ID<sup>1,A,E,F</sup>, Ю. К. Сікало<sup>1</sup> ID<sup>\*1,A,B,C,D</sup>, М. О. Олійник<sup>1</sup> ID<sup>1,A,B,C,D</sup>,  
А. К. Журавльова<sup>1</sup> ID<sup>1,C,E</sup>, Г. П. Зінченко<sup>2</sup> ID<sup>2,A,B,C</sup>, Є. В. Титов<sup>3</sup> ID<sup>3,B,C</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>КНП «Обласна клінічна лікарня» ХОР, м. Харків, Україна,

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 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 Крона, запальні захворювання кишківника, атиповий перебіг, позакишкові прояви, полінейропатія, васкуліт, перфорація.

Патологія. 2022.  
Т. 19, № 3(56).  
С. 256-262

\*E-mail:  
julia.sikalo@gmail.com

Хвороба Крона (ХК) – хронічне рецидивне запальне захворювання кишечника з широкою варіабельністю клінічних проявів; може перебігати і за класичними шлунково-кишковими фенотипами, і з переважанням позакишкових ознак. Атиповий перебіг ХК спостерігають відносно часто, він є проявом ураження майже всіх систем організму, включаючи гепатобіліарну, імунну, кровотворну, серцево-судинну, нервову, а також уражає очі, шкіру, легені та нирки.

Атипова маніфестація часто передуює кишковим проявам, що ускладнює встановлення діагнозу. Різноманітні клінічні прояви ХК, часто нетиповий перебіг, а також відсутність стандартизованих критеріїв діагностики можуть стати перешкодою для лікарів на шляху вчасного виявлення хвороби й ефективного лікування.

**Мета роботи** – описати клінічний випадок діагностично складного пацієнта нашої клініки з атиповим перебігом ХК та ускладненнями, несумісними з життям; висвітлити проблему моніторингу та можливі шляхи вирішення.

**Результати.** В наведеному клінічному випадку описано пацієнта ревматологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня» ХОР (м. Харків) з атиповим перебігом ХК, переважними проявами ураження нервової та судинної систем. Під час перебування у стаціонарі пацієнтові здійснили повний спектр діагностичних тестів, він проконсультований суміжними спеціалістами, однак прямих даних про запальне захворювання кишківника не отримали. Неможливість виконати колоноскопію з біопсією, що пов'язана з тяжкістю стану пацієнта, відтермінувала вчасне діагностування ХК і зумовила виникнення ускладнень, несумісних з життям.

Діагноз встановили посмертно. Хворий помер внаслідок інтоксикації, що спричинена ускладненням ХК, а саме перфорацією кишки, проривом міжкишкового абсцесу, виникненням перитоніту, септицемії.

**Висновки.** ХК – складна міждисциплінарна проблема, і вкрай важливим є вивчення лікарями варіантів атипової маніфестації та перебігу запальних захворювань кишківника, методів їх оцінювання та шляхів ефективного менеджменту. В цьому кейсі наведено останні епідеміологічні дані щодо поширеності атипових проявів ХК, визначено ключові напрями діагностичного пошуку в складного пацієнта.

**Key words:** Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, atypical course, extraintestinal manifestations, polyneuropathies, vasculitis, perforation.

Pathologia  
2022; 19 (3), 256-262

### Clinical case of atypical course of Crohn's disease

L. V. Zhuravliova, Yu. K. Sikalo, M. O. Oliinyk, A. K. Zhuravliova,  
H. P. Zinchenko, Ye. V. Tytov

Crohn's disease (CD) is a chronic recurrent inflammatory bowel disease with a wide variety of clinical manifestations – from classical gastrointestinal phenotypes to predominance of extraintestinal symptoms. Atypical course of CD is observed relatively often and is manifested with a damage to almost all body systems, including hepatobiliary, immune, hematopoietic, cardiovascular, nervous, as well as eyes, skin, lungs and kidneys. Atypical manifestation often precedes intestinal, making diagnosis difficult. The presence of various clinical manifestations of CD, often an atypical course, as well as the absence of standardized diagnostic criteria can be an obstacle for physicians in the timely detection of the disease and effective treatment.

**Aim:** to describe a clinical case of a diagnostically difficult patient of our clinic with an atypical course of CD and complications incompatible with life; highlight the problem of monitoring and possible solutions.

**Results.** In the presented clinical case the patient with an atypical course of CD, with the prevailing displays of defeat of nervous and vascular systems is described. During hospitalization, a full range of diagnostic tests was performed, consultations with related specialists were obtained, but no direct data of inflammatory bowel disease were found. At the same time, the impossibility of performing a colonoscopy with a biopsy, due to the severity of the patient's condition, delayed the timely diagnosis of CD and contributed to the development of complications incompatible with life.

The diagnosis was made posthumously. The patient died as a result of intoxication due to the development of complications of CD – perforation of the intestine, intestinal abscess, development of peritonitis, septicemia.

**Conclusions.** In the described clinical case CD is considered as a complex interdisciplinary problem, and emphasizes the importance of doctor's awareness of the variants of atypical manifestations and course of inflammatory bowel disease, methods for their assessment and ways of effective management. This case also presents the latest epidemiological data on the prevalence of atypical manifestations of CD, identifies key areas of diagnostic search in case of a difficult patient.

Протягом останніх років спостерігають стійке збільшення захворюваності на хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Так, у всьому світі фіксують збільшення кількості пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника (ЗЗК): виразковим колітом (ВК) і хворобою Крона (ХК). Ця група захворювань залишається однією з найменш вивчених, характеризується прогресивним і тяжким перебігом із системними ураженнями низки органів і систем [2,7].

Відомо, що при ЗЗК спостерігають нетиповий перебіг, коли захворювання маніфестує та клінічно виявляється ураженням не кишківника, а інших органів, – так звана позакишкова форма. Майже 50 % пацієнтів із ЗЗК мають принаймні один позакишковий прояв (ПКП), що може виникати і до, і після встановлення діагнозу; частіше ПКП виявляють при ХК, ніж при ВК [13,16]. Найчастіше ПКП пов'язані з ураженням суглобів, шкіри або очей, рідше – печінки, легенів або підшлункової залози. Такі прояви, як периферичний артрит, афтозна виразка ротової порожнини, епісклерит або вузлова еритема часто асоціюються з активністю запального процесу в кишківнику, покращуються в результаті патогенетичного лікування. Разом з тим, увеїт або анкілозивний спондиліт зазвичай виникають незалежно від запальної активності кишківника. Щодо гангренозної піодермії та первинного склерозуючого холангіту, то їхній зв'язок з активністю запального процесу в кишківнику остаточно не з'ясовано [17]. Наявність ПКП негативно впливає на якість життя та функціональний стан пацієнта, а первинний склерозуючий холангіт або венозна тромбоемболія можуть бути небезпечними для життя. ПКП треба відрізняти від позакишкових ускладнень, хоча інколи це складне завдання. Імовірність виникнення ПКП збільшується в пацієнтів із періанальним типом ХК, при ураженні товстої кишки, у курців і в разі тривалого перебігу хвороби [5].

ХК – хронічна рецидивна запальна хвороба кишківника, що характеризується трансмуральним гранулематозним запаленням, що може вражати будь-яку частину ШКТ. Типовими клінічними проявами маніфестації є загальна втома та хронічна діарея, що визначається як збільшення частоти випорожнень і зменшення консистенції калу протягом терміну більш ніж чотири тижні. Біль у животі (70 %), втрата ваги (60 %) та кров'янисті або мукоїдні випорожнення (40–50 %) – також поширені скарги при ХК [2]. Серед найчастіших ПКП при ХК визначають первинний периферичний артрит (33 %), афтозний стоматит, увеїт, вузлову еритему та анкілозивний спондиліт, а гангренозну піодермію, псоріаз і первинний склерозуючий холангіт виявляють відносно рідше.

Венозна й артеріальна тромбоемболія (ТЕ) – також доведені прояви та/або ускладнення ХК, що загрожують життю. Найчастіше виявляють тромбози глибоких вен ніг і легеневої артерії, рідше – цереброваскулярних, портальних, мезентеріальних і ретинальних вен. Ризик виникнення артеріальної ТЕ менший, але асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Схильність до ТЕ при ЗЗК пояснюють подібністю протромботичних механізмів, включаючи активацію коагуляції, частково

опосередковану порушенням кишкового бар'єра та вивільненням бактеріальних компонентів [6,7].

Різноманітні клінічні прояви ЗЗК, часто нетиповий перебіг, а також відсутність стандартизованих критеріїв діагностики можуть стати перешкодою для лікарів на шляху вчасного виявлення хвороби й ефективного лікування. Важливо, щоб менеджмент пацієнтів зі складними ПКП мав міждисциплінарний характер.

## Мета роботи

Описати клінічний випадок діагностично складного пацієнта нашої клініки з атипичним перебігом ХК та ускладненнями, несумісними з життям; висвітлити проблему моніторингу та можливі шляхи вирішення.

## Клінічний випадок

Пацієнт Т., 73 роки, непрацюючий пенсіонер. Взимку 2021 року надійшов у ревматологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня» ХОР зі скаргами на постійні пекучі болі в підшовній ділянці стоп, порушення чутливості, оніміння у стопах, виражену слабкість у нижніх кінцівках, неможливість самостійного пересування. Також турбували біль, слабкість у кистях, біль у м'язах гомілок, набрякність стоп, загальна слабкість, зміна кольору шкіри, висипка на шкірі кінцівок, схуднення до 8 кг, безсоння, рідкий кашель зі слизовим мокротинням.

З анамнезу захворювання відомо, що в липні 2020 року без очевидної причини у пацієнта з'явилася синюшність першого пальця лівої стопи, біль у підшвах стоп двобічного характеру, порушення чутливості у них. Діагностували полінейропатію нижніх кінцівок невизначеного ґенезу, призначили курс стаціонарного лікування (амітриптилін, сульпірид, етилметилгідроксипіридину сукцинат, іпідакрину гідрохлориду моногідрат,  $\alpha$ -ліпоева кислота), що мав позитивний ефект. Наступне амбулаторне лікування в невропатолога за місцем проживання передбачало приймання прегабаліну 300 мг на добу протягом 3 місяців. Упродовж цього часу пацієнт визначив погіршення стану: підвищення температури тіла до 39 °С, появу виразково-некротичних змін у ротовій порожнині (за результатами бакпосіву – стафілокок) та висипки на нижніх кінцівках. Призначення ципрофлоксацину, цефтріаксону, локально ністатину та метилурацилу сприяло нормотермії, регресуванню виразок у порожнині рота та висипки на кінцівках. Втім, пацієнта продовжували турбувати слабкість у м'язах, біль у стопах і кистях; за останній місяць зауважив зміну кольору шкіри тулуба та кінцівок на синюшний.

Після консультації невропатолога в поліклініці ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», а також за результатами електроміографії (ЕМГ) виявили ознаки полінейропатії, в госпіталізації відмовлено. Пацієнт самостійно звернувся до обласної клінічної лікарні, ургентно госпіталізований у ревматологічне відділення для обстеження та лікування.

З анамнезу життя відомо, що за кілька місяців до госпіталізації пацієнта обстежив пульмонолог з

Таблиця 1. Лабораторні показники клінічного перебігу, що не відповідали нормі

Параметри, одиниці вимірювання	Референтні значення норми [1]	Дні перебування в стаціонарі		
		1 день	7 день	14 день
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,0–9,0	4,7	3,5	4,2
Нейтрофіли, %	47–72	28	33	40
Лімфоцити, %	19–37	62	57	50
ШОЕ, мм/г	Чоловіки віком понад 50 років – до 20,0	4	3	4
Гемоглобін, г/л	130–160	129	129	156
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,0–5,0	4,68	4,70	5,64
Загальний білок, г/л	60,0–80,0	58,30	63,20	–
АСТ, Од/л	Чоловіки – до 41,0	47,40	–	–
АЛТ, Од/л	Чоловіки – до 41,0	78,10	–	–
<b>Дослідження системи згортання крові</b>				
МНВ	До 1,0	0,97	1,00	–
Протромбіновий час, с	9,8–12,1	12,90	13,30	–

Таблиця 2. Результати додаткових лабораторних досліджень

Дослідження	Референтні значення норми [1]	Результат
Кров на гемокультуру	негативний	виділено <i>Alcaligenes faecalis</i>
D-димер, мкг/мл	до 0,25	4,01
$\beta 2$ -мікроглобулін, мг/л	0,8–2,2	5,6143
Імунологічне дослідження крові	немає сенсифікації рецепторів лімфоцитів	сенсифікація рецепторів лімфоцитів до амітриптиліну, проксіуму, верошпірону, кардіомагнілу, ревмоксикаму не виявлена

приводу тривалого кашлю та задишки; у результаті СКТ органів грудної клітки виявлено пневмофіброз. Призначена терапія сприяла покращенню стану. Наявність діарейного синдрому описує невпевнено, хоча за останні пів року визначає кілька епізодів водянистих випорожнень, з приводу яких за допомогою не звертався.

Об'єктивний статус: стан середньої тяжкості. Свідомість збережена. Самостійно не пересувається через загальну та м'язову слабкість, больовий синдром у нижніх кінцівках, порушення чутливості стоп. Нормостенік, зниженого харчування. Індекс маси тіла – 22,6 кг/м<sup>2</sup>.

Під час зовнішнього огляду привертає увагу яскрава гіперемія обличчя, дифузна синюшність шкіри грудної клітки та живота, livedo reticularis кінцівок і бокових поверхонь тулуба. У ділянці гомілок виявили густу висипку коричнево-синюшного кольору в діаметрі до 1 см, що під час натискання не зникає. Спостерігали набряк стоп, нижньої третини гомілок, гіпотрофію м'язів нижніх і верхніх кінцівок. Пальпація стоп, кистей і гомілок болісна, обсяг рухів і функція суглобів у кінцівках достатні.

Об'єктивні ознаки порушення функції органів дихання та серцевої діяльності не виявили. Артеріальний тиск – 100/80 мм рт. ст, частота серцевих скорочень – 72 удари за хвилину, частота дихальних рухів – 18 за хвилину.

Живіт м'який, безболісний. Пальпаторно печінка виступає на 3 см з-під краю реберної дуги, безболісна, поверхня гладка. Фізіологічні випорожнення без особливостей.

Хворому встановили попередній діагноз системний васкуліт. Здійснили комплексне обстеження.

Загальноклінічні та біохімічні параметри, які виходили за межі норми, наведено в таблиці 1.

За результатами додаткових лабораторних досліджень, у пацієнта не виявили коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2 IgM та IgG негативні); показники імуноглобуліну Е, раково-ембріонального антигену, прокальцитоніну, С-реактивного протеїну та ревматоїдного фактора – в межах референтної норми. Результат дослідження крові на LE клітини й антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) негативний; тестування на вірусні гепатити В і С негативне; антитіла IgG до *Saccharomyces cerevisiae* не виявлено. Інші додаткові лабораторні дослідження, результати яких не відповідали нормі, наведено в таблиці 2.

Під час перебування в стаціонарі у хворого зберігалися скарги на виражену слабкість у нижніх кінцівках, пекучі болі в підшовній ділянці стоп, порушення чутливості, оніміння у стопах, біль, слабкість у кистях, біль у м'язах гомілок, набряк стоп, висипка на шкірі кінцівок, безсоння, рідкий кашель, він не міг самостійно пересуватися.

У зв'язку з наявністю різноманітних клінічних проявів здійснили диференційну діагностику з системними васкулітами, септичними ураженнями, неврологічними розладами, захворюванням крові, онкологічною патологією.

У результаті КТ грудної клітки й органів черевної порожнини виявили вогнища в паренхімі легень, імовірно, гранулематозного характеру; малий правобічний гідроторакс і гідроперикард; дифузну патологію печінки, ознаки жирового гепатозу, портальної гіпертензії, гепатоспленомегалію, мезентеріальну лімфаденопатію, асцит.

За даними УЗД органів ШКТ з еластографією, – гепатоспленомегалія, дифузні зміни паренхіми печінки відповідають стадії F2 (за METAVIR); ознаки портальної гіпертензії.

Дані стимуляційної електроміографії характерні для синдрому сенсорно-моторної, переважно демієлінізуючої полінейропатії нижніх і верхніх кінцівок.

Біопсія ділянки шкіри правої н/к – прогресивна підгостра виразка з ділянками поліморфноклітинної запальної інфільтрації дерми з втягуванням придатків шкіри.

Колоно- та іригоскопію не виконали через тяжкість стану хворого, наявність полінейропатії, а також оскільки він не мав ознак ураження кишківника в анамнезі та за даними КТ.

Результати ЕФГДС, КТ головного мозку, МРТ дослідження хребта без особливостей.

Встановили клінічний діагноз: системний недиференційований васкуліт шкіри тулуба та кінцівок тяжкого перебігу полінейропатія верхніх і нижніх кінцівок; хронічний гепатит невизначеного ґенезу, помірного ступеня активності з синдромом цитолізу; спленомегалія.

За планом лікування хворий отримував інтенсивну інфузійну терапію, дексаметазон (16 мг на добу), адеметіонін, комплекс вітамінів і метаболічних речовин (В1, В6, В12, нікотинамід, кокарбоксілаза, АТФ), антикоагулянти, анаболіки та іншу терапію, призначену суміжними спеціалістами.

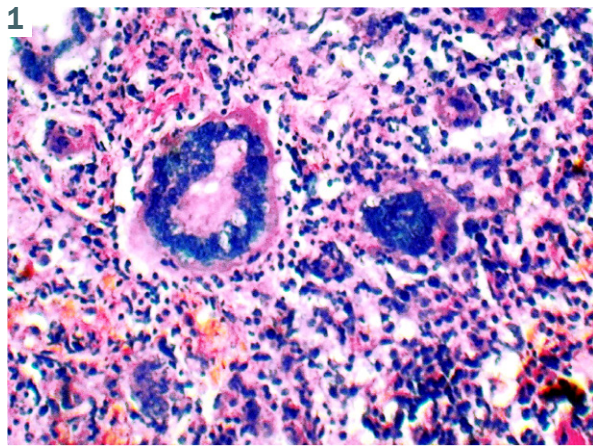


Рис. 1. У підслизовому шарі стінки термінального відділу клубової кишки визначено множинні неказеозні гранулеми з гігантськими багатоядерними клітинами типу Пирогова–Лангханса.

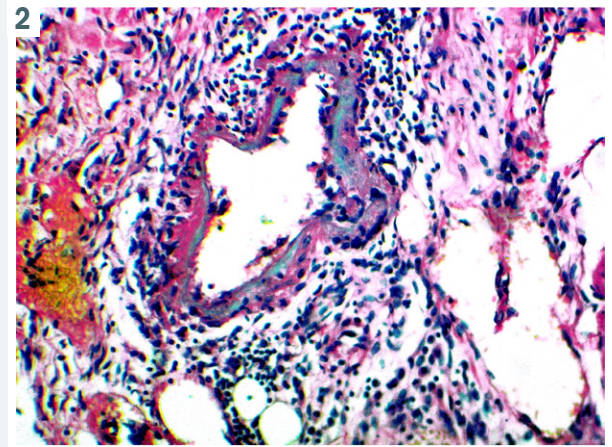


Рис. 2. Явища васкуліту в дермальному шарі шкіри.

На 14 день перебування у стаціонарі з'явився біль у правій здухвинній і надлобковій ділянках, який після введення спазмолітиків зменшився, однак почала підвищуватись температура тіла (до 39 °С).

Під час огляду живіт не здутий, в акті дихання участі не бере, при пальпації напружений, болісний, визначили виражений дефанс на всій поверхні живота, максимально в мезогастрії та правій здухвинній ділянці. Симптом Щоткіна–Блюмберга сумнівний, печінкова тупість збережена. Аускультативно перистальтика ослаблена. Під час ректального дослідження тонус сфінктера збережений, гази не відходять.

У результаті ургентного УЗД черевної порожнини виявили незначну кількість рідини у малому тазі. За даними рентгенографії, ОГК без суттєвих змін порівняно з попереднім обстеженням. ПЛР тест на SARS-CoV-2 (повторно) негативний. Хворого переведено в хірургічне відділення з попереднім діагнозом: перитоніт (?); гострий мезентеріальний тромбоз (?).

Здійснили діагностичну лапаротомію, в черевній порожнині виявили фібринозно-гнійний випіт, який аспірували. Петлі тонкої кишки не дилатовані, гіперемовані, з наявністю фібрину. На 15 см від ілеоцекального кута виявили ціанотичну ділянку до 20 см із некрозами, що залучена до спайкового процесу, з утворенням міжпетлевого абсцесу та проривом у черевну порожнину. Виконали резекцію тонкої кишки завдовжки до 50 см.

Після операції встановили діагноз: гострий сегментарний мезентеріальний венозний тромбоз з деструкцією, термінальний ілеїт, міжкишкова нориця з проривом у черевну порожнину, дифузний фібринозно-гнійний перитоніт.

У результаті гістологічного дослідження видаленої ділянки тонкої кишки встановили хронічний активний ентерит із наявністю осередків поверхневих виразок, хронічної виразки, що прогресує, в її дні визначили дрібні гігантоклітинні гранулеми за типом гранулем чужорідного тіла. В зовнішніх відділах стінки, в підслизовому шарі спостерігали різке повнокрів'я судин,

осередки геморагічного інфікування, осередковий фібринозно-гнійний перитоніт.

Після операції хворий перебував у реанімаційному відділенні. Його стан постійно погіршувався через прогресування гіпотензії та наростання ниркової недостатності. На 4 добу після операції сталась зупинка кровообігу.

У результаті розтину встановлено причину смерті пацієнта: інтоксикація, спричинена хворобою Крона з ураженням термінального відділу, формуванням хронічних і гострих виразок і перфорацією; міжкишковий абсцес, дифузний фібринозно-гнійний перитоніт; септицемія, спричинена *Alcaligenes faecalis*; стан після операції (діагностична лапароскопія, лапаротомія, вісцероліз, резекція ділянки тонкої кишки, кінцева ілеостомія, санація, дренивання черевної порожнини); дистрофічні зміни паренхіматозних органів; набряк-набухання речовини головного мозку; набряк легенів; дифузний дрібноосередковий атеросклеротичний кардіосклероз; гіпертонічна хвороба; атеросклероз аорти в стадії кальцинозу.

Надано висновки патологоанатомічного дослідження кишки (рис. 1) та шкіри (рис. 2).

## Обговорення

Описаний клінічний випадок підтверджує, що ХК – складна міждисциплінарна проблема, особливо в разі атипової маніфестації, коли провідними є так звані позакишкові симптоми, що маскують істинну природу патологічного процесу. За даними фахової літератури, один або кілька ПКП можуть виникати і до, і після кишкових проявів або встановлення діагнозу ЗЗК, а наявність одного ПКП збільшує ймовірність виникнення додаткових [11]. Повідомляли, що у 25,8 % випадків пацієнти звертаються з першим ПКП до встановлення діагнозу ЗЗК (в середньому за 5 місяців) [16]. Отже, атипова форма ХК може перебігати і без клінічних ознак ураження кишківника, а діагностика хвороби, з-поміж іншого, нерідко відбувається при розвитку

ускладнень (кишкових і позакишкових). Так відбулося і в описаному клінічному випадку.

Під час госпіталізації пацієнта передусім звернули увагу на порушення чутливості, оніміння у стопах, виражену слабкість у нижніх кінцівках, зміну кольору шкіри, висипку на шкірі кінцівок; зважаючи на це, припустили патологію нервової системи або васкуліт. Хворий на той час одержував лікування з приводу полінейропатії нижніх кінцівок із позитивним ефектом.

Втім, неврологічна симптоматика також є одним з атипичних проявів ХК. Найчастіше повідомляють про мієлопатію, інсульт, міопатію, розсіяний склероз та епілепсію. Периферична нейропатія – неврологічне ускладнення, що може бути пов'язане з імуноопосередкованим запаленням, дефіцитом мікроелементів (наприклад, вітамінів В12, D, міді) та ятрогенними причинами (у разі приймання метронідазолу, антагоністів TNF- $\alpha$  тощо) [4]. В низці описаних випадків хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії в пацієнтів з'являлися симптоми після встановлення діагнозу ХК, що ускладнювало визначення того, чи були вони спричинені хворобою, чи пов'язані з лікуванням [10].

У нашому випадку виникнення виразково-некротичних змін у ротовій порожнині та підвищення температури тіла під час тривалого приймання прегабаліну оцінювали як прояви васкуліту, але, ймовірно, були клінічними маркерами ХК.

Шкірно-слизові ураження – атипичні прояви перебігу ХК; за даними окремих дослідників, їх виявляють у 10–44 % пацієнтів [9]. Найпоширеніші дерматологічні прояви ХК – вузлова еритема, гангренозна піодермія та афтозний стоматит. Рідше фіксують нейтрофільні дерматози (синдром Світа), шкірний васкуліт, бульозний епідермоліз і метастатичну ХК [13]. Серед найпоширеніших уражень ротової порожнини повідомляли про бруківкоподібні зміни слизової, вегетативний піостоматит, орофасціальний гранулематоз, афтозні виразки, набряк губ та обличчя, еритему та набряк ясен. Відомо, що ці ураження передують шлунково-кишковим симптомам, доволі часто є початковою ознакою / симптомом ХК [3]. Клінічні прояви та гістологічне дослідження є підґрунтям для встановлення діагнозу.

Під час диференційної діагностики про наявність системного васкуліту свідчили такі спільні клінічні ознаки, як виразково-некротичні ураження слизових оболонок та шкіри, ураження легенів, опорно-рухової, нервової систем, тяжкий загальний стан. Окремо зазначимо, що при васкулітах можуть спостерігати прояви ураження ШКТ через залучення брижових артерій або менших судин із наступною ішемією кишківника та/чи виразково-некротичними змінами слизової оболонки [8]. Подібне до ХК гранулематозне запалення слизової оболонки кишківника може виникнути і при гранулематозному поліангіїті (Вегенера) та еозинофільному гранулематозному поліангіїті (Черджа–Стросса). Втім, повідомляють про щільний зв'язок між наявністю ХК і виникненням шкірного, ANCA-асоційованого та гігантоклітинного атеріїту Такаюсу, частіше в молодих пацієнтів із вже встановленим ЗЗК, часто в неактивній фазі [15]. Відсутність характерних лабораторних критеріїв певних васкулітів (ANCA чи еозинофілії), а також виявлення неспецифічних ознак

в біоптаті шкіри з елементами висипки не сприяли ані підтвердженню варіанту васкуліту, ані виключенню «вторинного» васкуліту при ХК.

Гострий венозний мезентеріальний тромбоз, що виник на 14 день перебування в стаціонарі, вважаємо ще одним ПКП, який став кульмінацією захворювання. Є докази, що саме ЗЗК є незалежним фактором ризику ТЕ. Дослідження показали, що ризик виникнення венозних ТЕ при ЗЗК вищий у 3,5 раза порівняно зі здоровою популяцією, а пов'язана з ТЕ смертність становить 8–22 %. До факторів, що зумовлюють підвищений ризик ТЕ при ЗЗК, належить приймання окремих медикаментів (кортикостероїди або тофацитиніб), хірургічне втручання чи тривала госпіталізація [14]. Тромбоз мезентеріальної вени – нечаста локалізація, його реєструють не більш ніж у 10 % усіх ТЕ при ЗЗК [12]. Оперативне втручання та виявлення патологічних змін кишківника сприяли діагностуванню ХК, але, на жаль, не спричинили одужання пацієнта.

## Висновки

1. ХК – складна міждисциплінарна проблема, особливо при атипичній маніфестації, коли провідними є позакишкові симптоми, що маскують істинну природу патологічного процесу. Диференційна діагностика з залученням суміжних спеціалістів може допомогти вчасно розпізнати захворювання та ініціювати патогенетичну терапію.

2. Багатогранність клінічних проявів, які спостерігали в нашого пацієнта, та відсутність типових діагностичних маркерів не дали змоги однозначно діагностувати хворобу Крона. Полінейропатія вказувала на ураження нервової системи; гепатомегалія, ознаки портальної гіпертензії та асцит – на ураження печінки; васкулопатія, висипка, схильність до тромбозу – на системний васкуліт; прояви вісцеритів (гідроторакс, асцит, гідроперикард) та інтоксикація свідчили про наявність сепсису. Відсутність характерних клінічних і візуалізаційних (за КТ) проявів ураження кишківника, негативний тест на антитіла (IgG) до *Saccharomyces cerevisiae*, а також неможливість здійснення нижньої ендоскопії з біопсією (через тяжкість стану пацієнта) відтермінували вчасне діагностування ХК, спричинили виникнення ускладнень, несумісних із життям.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 19.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 13.12.2022

## Відомості про авторів:

Журавльова Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0051-3530](https://orcid.org/0000-0002-0051-3530)

Сікало Ю. К., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6740-9378](https://orcid.org/0000-0001-6740-9378)

Олійник М. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1327-5973](https://orcid.org/0000-0002-1327-5973)

Журавльова А. К., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3585-4853](https://orcid.org/0000-0002-3585-4853)

Зінченко Г. П., лікар-ординатор ревматологічного відділення, КНП «Обласна клінічна лікарня» ХОР, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1062-4880](https://orcid.org/0000-0003-1062-4880)

Титов Є. В., канд. мед. наук, лікар-патологоанатом вищої категорії, асистент каф. загальної та клінічної патології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1999-3052](https://orcid.org/0000-0002-1999-3052)

#### Information about authors:

Zhuravliova L. V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sikalo Yu. K., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Oliinik M. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Zhuravliova A. K., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Zinchenko H. P., MD, Doctor-Rheumatologist of the Rheumatology Department, Communal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Ukraine.

Tytov Ye. V., MD, PhD, Pathologist of the Highest Category, Assistant of the Department of General and Clinical Pathology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Лабораторний справочник СИНЭВО / О. В. Небыльцова, Ж. А. Климова, Г. А. Носенко и др. Киев: ООО «Доктор-Медиа», 2013. 644 с.
- [2] Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51, № 2. С. 97-105. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703>
- [3] Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases / E. Antonelli, G. Bassotti, M. Tramontana et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, Iss. 2. P. 364. <https://doi.org/10.3390/jcm10020364>
- [4] Benavente L., Moris G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *European journal of neurology*. 2011. Vol. 18, Iss. 1. P. 138-143. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03095.x>
- [5] East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort / J. Burisch, N. Pedersen, S. Čuković-Čavka et al. *Gut*. 2014. Vol. 63, Iss. 4. P. 588-597. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304636>
- [6] Garber A., Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Current gastroenterology reports*. 2019. Vol. 21, Iss. 7. P. 31. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0698-1>
- [7] European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease / M. Harbord, V. Annesse, S. R. Vavricka et al. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016. Vol. 10, Iss. 3. P. 239-254. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiv213>
- [8] Hatemi I., Hatemi G., Çelik A. F. Systemic vasculitis and the gut. *Current opinion in rheumatology*. 2017. Vol. 29, Iss. 1. P. 33-38. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000344>
- [9] Huang B. L., Chandra S., Shih D. Q. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in physiology*. 2012. Vol. 3. P. 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00013>
- [10] Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-like neuropathy as an initial presentation of Crohn's disease / S. Kim, S. J. Kang, K. W. Oh et al. *BMC neurology*. 2015. Vol. 15. P. 48. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0302-8>
- [11] Malik T. F., Aurelio D. M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>
- [12] Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease / P. Papay, W. Miehsler, H. Tilg et al. *Journal of Crohn's*

- & colitis. 2013. Vol. 7, Iss. 9. P. 723-729. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.008>
- [13] Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss inflammatory bowel disease cohort study / N. Roth, L. Biedermann, N. Fournier et al. *PLoS one*. 2019. Vol. 14, Iss. 1. P. e0210436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210436>
- [14] Stadnicka A., Stadnicka I. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2021. Vol. 27, Iss. 40. P. 6757-6774. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i40.6757>
- [15] Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature / A. Sy, N. Khalidi, N. Dehghan et al. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016. Vol. 45, Iss. 4. P. 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.07.006>
- [16] Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort / S. R. Vavricka, G. Rogler, C. Gantenbein et al. *Inflammatory bowel diseases*. 2015. Vol. 21, Iss. 8. P. 1794-1800. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>
- [17] Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease / S. R. Vavricka, A. Schoepfer, M. Scharl et al. *Inflammatory bowel diseases*. 2015. Vol. 21, Iss. 8. P. 1982-1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>

#### References

- [1] Nebyltsova, O. V., Klimova, Zh. A., Nosenko, G. A., Boiko, I. V., Klishnya, M. A., Chernyshova, L. A., Solomko, N. A., Malikova, S. V., Danilova, I. E., Abasheva, S. N., Malinovskaya G. A., Dontsova, O. V., Borovik, O. A., Yakovenko, O., Dmitrenko, O. V., & Polushina, T. M. (2013). *Laboratory spravochnik SINEVO* [Laboratory directory SINEVO]. Ltd. "Doctor Media." [in Russian].
- [2] Stepanov Yu. M., Skyrda I. Yu., & Petishko O. P. (2017). Khronichni zapalni zakhvoriuvannia kyshechnyka: osoblyvosti epidemiologii v Ukraini [Chronic inflammatory bowel diseases: epidemiological features in Ukraine]. *Gastroenterology*, 51(2), 97-105. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703>
- [3] Antonelli, E., Bassotti, G., Tramontana, M., Hansel, K., Stingeni, L., Ardizzone, S., Genovese, G., Marzano, A. V., & Maconi, G. (2021). Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 364. <https://doi.org/10.3390/jcm10020364>
- [4] Benavente, L., & Moris, G. (2011). Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *European journal of neurology*, 18(1), 138-143. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03095.x>
- [5] Burisch, J., Pedersen, N., Čuković-Čavka, S., Brinar, M., Kaimakliotis, I., Duricova, D., Shonová, O., Vind, I., Avnstrøm, S., Thorsgaard, N., Andersen, V., Krabbe, S., Dahlerup, J. F., Salupere, R., Nielsen, K. R., Olsen, J., Manninen, P., Collin, P., Tsianos, E. V., Katsanos, K. H., ... EpiCom-group (2014). East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4), 588-597. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304636>
- [6] Garber, A., & Regueiro, M. (2019). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Current gastroenterology reports*, 21(7), 31. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0698-1>
- [7] Harbord, M., Annesse, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K. M., Burisch, J., De Vos, M., De Vries, A. M., Dick, A. D., Juillerat, P., Karlsen, T. H., Koutroubakis, I., Lakatos, P. L., Orchard, T., Papay, P., Raine, T., Reinshagen, M., Thaci, D., Tilg, H., ... European Crohn's and Colitis Organisation (2016). The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 10(3), 239-254. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiv213>
- [8] Hatemi, I., Hatemi, G., & Çelik, A. F. (2017). Systemic vasculitis and the gut. *Current opinion in rheumatology*, 29(1), 33-38. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000344>
- [9] Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in physiology*, 3, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00013>
- [10] Kim, S., Kang, S. J., Oh, K. W., Ahn, B. K., Lee, H. L., Han, D. S., Jang, K., & Kim, Y. S. (2015). Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-like neuropathy as an initial presentation of Crohn's disease. *BMC neurology*, 15, 48. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0302-8>
- [11] Malik, T. F., & Aurelio, D. M. (2022). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568797/>
- [12] Papay, P., Miehsler, W., Tilg, H., Petritsch, W., Reinisch, W., Mayer, A., Haas, T., Kaser, A., Feichtenschlager, T., Fuchssteiner, H., Knoflach, P., Vogelsang, H., Platzer, R., Tillinger, W., Jaritz, B., Schmid, A., Blaha, B., Dejaco, C., Sobala, A., Weltermann, A., ... Novacek, G. (2013). Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 7(9), 723-729. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.008>

- [13] Roth, N., Biedermann, L., Fournier, N., Butter, M., Vavricka, S. R., Navarini, A. A., Rogler, G., Scharl, M., & Swiss IBD Cohort Study Group (2019). Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *PLoS one*, 14(1), e0210436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210436>
- [14] Stadnicki, A., & Stadnicka, I. (2021). Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 27(40), 6757-6774. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i40.6757>
- [15] Sy, A., Khalidi, N., Dehghan, N., Barra, L., Carette, S., Cuthbertson, D., Hoffman, G. S., Koenig, C. L., Langford, C. A., McAlear, C., Moreland, L., Monach, P. A., Seo, P., Specks, U., Sreih, A., Ytterberg, S. R., Van Assche, G., Merkel, P. A., Pagnoux, C., Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC), ... Canadian Vasculitis Network (CanVasc) (2016). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 45(4), 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.07.006>
- [16] Vavricka, S. R., Rogler, G., Gantenbein, C., Spoerri, M., Prinz Vavricka, M., Navarini, A. A., French, L. E., Safroneeva, E., Fournier, N., Straumann, A., Froehlich, F., Fried, M., Michetti, P., Seibold, F., Lakatos, P. L., Peyrin-Biroulet, L., & Schoepfer, A. M. (2015). Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflammatory bowel diseases*, 21(8), 1794-1800. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>
- [17] Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(8), 1982-1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>