

Ефекти комбінованої антигіпертензивної терапії на внутрішньосерцеву гемодинаміку та судини у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією

М. М. Долженко[Ⓛ]*^{A,C,F}, С. А. Бондарчук[Ⓛ]^{A,B,C,D,E}, Л. Є. Лобач[Ⓛ]^{B,C,D,E}

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Мета роботи – дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) лізиноприлом або з блокатором рецепторів ангіотензину 2 валсартаном у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), постінфарктним кардіосклерозом (ПІК) і гіпертонічною хворобою (ГХ) щодо впливу на структурні та функціональні показники серця й екстракраніальні відділи брахіоцефальних артерій.

Матеріали та методи. Обстежили 108 пацієнтів з ІХС, ПІК, які хворіли на ГХ. Обстежених поділили на дві групи: у першу залучили 50 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, які на фоні базової терапії приймали фіксовану комбінацію амлодипіну й лізиноприлу (5 мг і 20 мг відповідно); у другу групу – 58 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, котрі одержували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану (5 мг і 160 мг відповідно). Спостереження за пацієнтами здійснювали протягом 12 місяців, воно передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного артеріального тиску (АТ), добовий моніторинг АТ, моніторинг комбінованої кінцевої точки, еходоплерографічне дослідження серця та брахіоцефальних артерій. Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23.

Результати. Виявили вірогідну різницю за даними ЕхоКГ в обох групах дослідження щодо розмірів лівого шлуночка (ЛШ) ($p < 0,05$). У першій групі зафіксували вірогідне зменшення співвідношення E/A , невірогідне ($p > 0,05$) – E/E' . Під час аналізу показників діастолічної функції в другій групі виявили високо вірогідне ($p < 0,05$) зниження E/A , E/E' , ІО ЛП, зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI протягом аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій.

Висновки. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну й інгібітора АПФ лізиноприлу було ефективнішим щодо різниці розмірів ЛШ ($p < 0,05$) порівняно з даними групи пацієнтів, які отримували амлодипін і блокатор рецепторів ангіотензину 2 валсартан, щодо діастолічної функції ЛШ (зменшилися E/A , E/E' та ІО ЛП, $p < 0,05$). Під час аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій виявили: призначення обох фіксованих комбінацій було ефективним щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI.

Ключові слова:

фіксована комбінація, інгібітор АПФ, амлодипін, блокатор рецепторів ангіотензину 2, ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, артеріальний тиск, діастолічна функція лівого шлуночка.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 285-291

*E-mail: marynadolzenko@gmail.com

Effects of combination antihypertensive therapy on intracardiac hemodynamics and blood vessels in patients with coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis and arterial hypertension

M. M. Dolzhenko, S. A. Bondarchuk, K. Ye. Lobach

The aim of the work is to assess the effectiveness of prescribing a fixed-dose combination of amlodipine with the ACE inhibitor lisinopril or with the angiotensin 2 receptor blocker valsartan in patients with coronary artery disease, acute coronary syndrome with hypertensive disease regarding the impact on the structural and functional parameters of the heart and extracranial branches of the brachiocephalic arteries.

Materials and methods. General clinical examination of 108 patients with postinfarction cardiosclerosis and hypertension was done within 12 months. The patients were allocated to two groups. Patients in the first group ($n = 50$) were assigned a fixed-dose combination of lisinopril and amlodipine (20 mg and 5 mg, respectively), and patients in the second group ($n = 58$) received a fixed-dose combination of valsartan with amlodipine (160 mg and 5 mg, respectively). The patients were monitored for 12 months, including general clinical examinations, measurements of office blood pressure (BP), 24-hour BP monitoring, echo-dopplerographic examination of the heart and brachiocephalic arteries, determination of the composite endpoint. Statistical analysis of the obtained data was performed using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23.

Results. A significant difference in echocardiographic data has been proved ($p < 0.05$) regarding left ventricle (LV) dimensions in both study groups. A significant decrease in the E/A ratio and an insignificant decrease in E/E' ($p > 0.05$) have been found in the first group. When analyzing the indicators of diastolic function in the second group, a highly significant ($p < 0.05$) decrease in E/A , E/E' , IO of the LA has been revealed; data analysis on the morphofunctional state indicators of the extracranial arteries has shown a CIM reduction and a decrease in PSV and RI.

Conclusions. Prescriptions of the fixed-dose combination of amlodipine with the ACE inhibitor lisinopril was more effective in terms of the LV measurements ($p < 0.05$) and LV diastolic function as evidenced by decreased E/A , E/E' and IO of the LA ($p < 0.05$) as compared to the data in the group of amlodipine with the angiotensin 2 receptor blocker valsartan. Both fixed-dose combinations were effective in reducing the CIM thickness, decreasing PSV and RI when analyzing the morphofunctional state findings of the extracranial arteries.

Key words:

fixed-dose combination, ACE inhibitor, amlodipine, angiotensin 2 receptor blocker, coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis, blood pressure, left ventricular diastolic function.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 285-291

У Європейських настановах ESC щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2018 року рекомендовано призначення фіксованої комбінованої антигіпертензивної терапії блокаторів кальцієвих каналів (БКК) з блокаторами ренін-ангіотензинової системи (РАС) [1]. Під час аналізу відомостей із доступної фахової літератури щодо фіксованих антигіпертензивних препаратів виявили обмаль досліджень їхнього впливу на внутрішньосерцеву гемодинаміку та стан периферичних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), постінфарктним кардіосклерозом (ПІК) і гіпертонічною хворобою (ГХ). Це свідчить про актуальність питання, враховуючи нагальну потребу у використанні фіксованих комбінацій для покращення прихильності пацієнтів до лікування. Крім того, досі здійснено недостатньо досліджень із прямим порівнянням ефективності фіксованої комбінації БКК із різними блокаторами РАС навіть для зниження серцево-судинного ризику.

Доведено також, що атеросклеротичні бляшки сонної артерії, що оцінюють за допомогою ультрасонографії, мають сильний зв'язок із серцево-судинною (СС) захворюваністю та смертністю, а отже їх можна використовувати як надійну сурогатну кінцеву точку для оцінювання ефективності терапевтичних утручань [2,3].

Для визначення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ГХ враховують ураження органів-мішеней, зокрема серця (гіпертрофія лівого шлуночка) та судин (наявність атеросклеротичного ураження), при прямому порівнянні ефективності інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатора рецептора ангіотензину 2 (БРА) при інфаркті міокарда й у монотерапії [4,5,6,7,8].

В останніх дослідженнях доведено високу ефективність і безпечність призначення фіксованої комбінації препаратів для зниження артеріального тиску (АТ) та покращення прогнозу в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком [9,10].

Актуальним вважаємо вивчення ефективності призначення фіксованої комбінованої терапії БКК амлодипіном з іАПФ лізиноприлом порівняно з використанням фіксованої комбінації амлодипіну з БРА валсартаном у хворих на ІХС, ПІК і ГХ щодо впливу на структурні, функціональні показники серця та екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій (БЦА).

Мета роботи

Дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК і ГХ щодо впливу на структурні та функціональні показники серця й екстракраніальні відділи брахіоцефальних артерій.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 108 пацієнтів з ІХС, ПІК і ГХ. Середній вік пацієнтів становив $60,1 \pm 9,03$ року, 78,9 % обстежених – чоловіки, 21,1 % – жінки.

У дослідження залучали пацієнтів, у яких інфаркт міокарда діагностовано в термін понад 6 місяців і до 3

років. Операція з аортокоронарного шунтування була здійснена 4,63 % пацієнтів, перкутанне коронарне втручання – 44,4 %; цукровий діабет 2 типу діагностували в 24,1 % осіб.

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь; дослідження схвалене комісією з біоетики, протокол № 1 від 03.07.2017 р.

Пацієнтів поділили на дві групи. У першу групу залучили 50 хворих на ГХ на тлі ІХС та ПІК, яким крім базової терапії призначили фіксовану комбінацію амлодипіну й лізиноприлу в дозі 5 мг/добу і 20 мг/добу відповідно. Друга група – 58 пацієнтів із ГХ, ІХС і ПІК, які одержували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану в дозі 5 мг/добу та 160 мг/добу відповідно. Комбінацію амлодипіну з валсартаном або лізиноприлом призначали, зважаючи на те, приймав пацієнт БРА чи іАПФ перед залученням у дослідження.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію за чинними рекомендаціями лікування стабільної ІХС, що включала антитромбоцитарні засоби, бета-блокатори, статини [11].

Критерії виключення з дослідження – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, декомпенсація супутніх захворювань.

Спостереження за пацієнтами здійснювали протягом 12 місяців, воно передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою апарата «АВРМ-04 Meditech» (Угорщина, свідоцтво про держреєстрацію № 11755/2012 від 13.07.2012 року, серійний номер 1302333608, 2012 р.) з автоматичним розрахунком стандартних показників (аналіз результатів здійснено в окремій статті), еходоплерографічне дослідження на апараті Kontron Medical Imagic Agile (№ 1132053, ЕС сертифікат № 0642/B2P3/2, 2012 року випуску).

Початкові дози фіксованих комбінацій препаратів (БКК/БРА та БКК/іАПФ) визначали індивідуально залежно від добового профілю АТ із наступним титруванням, досягненням добової дози амлодипіну 10 мг й лізиноприлу 20 мг на добу, амлодипіну 10 мг й валсартану 320 мг на добу. Через 6 місяців спостереження за необхідності корегували лікування.

Середній вік пацієнтів першої групи становив $61,0 \pm 1,1$ року, другої – $59,6 \pm 1,3$ року, різниця статистично невірогідна. Групи не відрізнялися й за статтю пацієнтів: у першій групі – 74,0 % чоловіків і 26,0 % жінок, у другій – 82,8 % і 17,2 % відповідно ($\chi^2 = 2,46$, $p = 0,12$).

Еходоплерографічне дослідження (ЕхоКГ) здійснювали під час першого візиту (візит М0) та через 12 місяців (візит М12) згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії (ASE) та Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації [12,13].

Розміри міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ), кінцево-діастолічний і систолічний розміри оцінювали в парастернальній позиції на довгій осі ЛШ на рівні кінців стулок мітрального клапана у В-режимі. Масу міокарда ЛШ обраховували, застосову-

Таблиця 1. Лінійні та волюмометричні ЕхоКГ розміри ЛШ під час первинного візиту в центр (M0) та через 12 місяців (M12) після призначення фіксованої комбінації препаратів з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок

| Показник, одиниці вимірювання | Перша група (n = 50) | | | | | Друга група (n = 58) | | | | |
|-------------------------------|----------------------|------|------|------|-------|----------------------|------|------|------|-------|
| | M0 | | M12 | | p | M0 | | M12 | | p |
| | Me | IQR | Me | IQR | | Me | IQR | Me | IQR | |
| МШП ЛШ, см | 1,2 | 0,21 | 1,1 | 0,2 | <0,05 | 1,1 | 0,26 | 1,0 | 0,2 | <0,05 |
| ЗС ЛШ, см | 0,97 | 0,21 | 0,96 | 0,2 | <0,05 | 1,1 | 0,2 | 1,0 | 0,16 | <0,05 |
| ІКДР ЛШ см/м ² | 2,6 | 0,44 | 2,5 | 0,38 | <0,05 | 2,5 | 0,34 | 2,4 | 0,32 | <0,05 |
| ВТС ЛШ | 0,41 | 0,07 | 0,42 | 0,12 | >0,05 | 0,41 | 0,04 | 0,39 | 0,08 | <0,05 |
| ІММ ЛШ, г/м ² | 108,0 | 23,0 | 90,0 | 25,0 | <0,05 | 97,0 | 38,0 | 95,0 | 34,0 | <0,05 |
| КДІ ЛШ, мл/м ² | 62,5 | 11,6 | 56,8 | 12,4 | <0,05 | 56,8 | 19,1 | 52,6 | 18,7 | <0,05 |
| ІО ЛП, мл/м ² | 32,0 | 13,0 | 31,0 | 12,0 | >0,05 | 31,0 | 13,5 | 31,0 | 11,0 | >0,05 |
| ФВ ЛШ, % | 57,0 | 15,0 | 57,0 | 15,0 | >0,05 | 55,0 | 17,0 | 55,0 | 17,0 | >0,05 |

ючи лінійні вимірювання у В-режимі за формулою, що рекомендована ASE:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{КДР} + \text{ЗСд} + \text{МШПд}) \times 3 - \text{КДРЗ}) + 0,6,$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ; ЗСд і МШПд – кінцево-систолічна товщина задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перетинки відповідно.

Для отримання волюмометричних параметрів застосували апікальні 4- та 2-камерні площини у В-режимі з ручним обведенням ендокардіальних меж.

Відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ обраховували за формулою: $\text{ВТС ЛШ} = 2 \times \text{ТЗС ЛШ} / \text{КДР ЛШ}$.

Фракцію викиду (ФВ) ЛШ оцінювали за біплановим методом дисків (модифікована формула Сімпсона).

Лінійний розмір лівого передсердя (ЛП) визначали наприкінці систоли шлуночків перпендикулярно до повздовжньої осі кореня аорти на рівні синусів кореня аорти. Об'єм ЛП оцінювали, застосовуючи біпланову формулу «площа – довжина», що одержана методом планіметрії відповідно до апікальних 4- та 2-камерної позицій.

Для стратифікації параметрів здійснили індексацію всіх показників щодо площі поверхні тіла пацієнта.

Усім пацієнтам здійснили дуплексне ультразвукове сканування екстракраніальних артерій під час першого візиту (візит M0) та через 12 місяців (візит M12) згідно з чинними рекомендаціями [14,15]. Оцінювали морфологічний стан загальних сонних артерій (ЗСА), зовнішньої та внутрішньої сонних артерій (ВСА) і хребцевих артерій (ХА). Атеросклеротичною бляшкою вважали локальне потовщення КІМ >1,5 мм, потовщення КІМ >50 % або на 0,5 мм порівняно з сусідніми ділянками. Для визначення ступеня стенозу сонних артерій як стандартний використали метод NASCET [16]. Під час оцінювання гемодинаміки в сонних артеріях використовували поєднання В-режиму й імпульсно-хвильового доплера, вимірювали пікову систолічну швидкість (PSV) та кінцеву діастолічну швидкість (EDV) кровотоку з визначенням індексу резистентності (RI) за формулою: $\text{RI} = (\text{PSV} - \text{EDV}) / \text{PSV}$.

Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23 (ліцензія № f5760dde4d5002e30c9). Дані наведено як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення (M \pm SD) або відсотки для категоріальних значень з обрахуванням χ^2 Пірсона. Розбіжності середніх значень

вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Характер розподілу даних визначали графічними (відповідність розподілу ознак кривій Гаусса при побудові гістограм, при аналізі коміркових діаграм, нормально-імовірнісних графіків) і розрахунковими методами (враховували характер розподілу ознак з визначенням критерію Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Вілкі; гіпотезу про нормальність розподілу відхиляли при значеннях $p < 0,2$ і $p < 0,05$ відповідно). Якщо характер розподілу ознак не відповідав нормальному закону, використовували непараметричну статистику для незалежних вибірок, параметри наводили як медіану (Me) та міжквартильний розмах (interquartile range interval – IQR).

Результати

Оцінювання ефективності призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізіноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС і ПІК, впливу на структурні, функціональні показники серця й екстракраніальні відділи БЦА здійснювали через 12 місяців після первинного візиту.

Під час аналізу даних встановили, що лінійні й волюмометричні параметри ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), індекс об'єму ЛП (ІО ЛП) зменшилися на фоні призначення фіксованої комбінації препаратів в обох групах через 12 місяців (візит M12). Дані наведено в таблиці 1.

Під час перевірки розподілу ЕхоКГ змін параметрів серця протягом періоду спостереження графічно та з використанням розрахункових методів виявили невідповідність закону нормального розподілу; застосували непараметричні методи аналізу показників з обрахунком медіани різниці показників і визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Доведено вірогідну різницю ЕхоКГ даних в обох групах дослідження за розмірами МШП ЛШ, ІКДР ЛШ, ІММ ЛШ, ІКДО ЛШ. Різниця цих показників дещо більша в другій групі, хоча під час аналізу цих параметрів встановили високу значущість в обох групах ($p < 0,0001$). Аналіз параметрів другої групи показав вірогідну різницю за ВТС ЛШ ($p < 0,05$) та більшу статистичну значущість при аналізі розміру ЗС ЛШ ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками першої групи ($p < 0,05$).

Здійснили аналіз показників діастолічної функції ЛШ у пацієнтів під час першого візиту в центр та через 12 місяців. Групи порівняли за показниками діастолічної функції під час залучення в дослідження. За рекомен-

Таблиця 2. Оцінка ЕхоКГ показників діастолічної функції ЛШ під час первинного візиту в центр (M0) та через 12 місяців (M12) після призначення фіксованої комбінації препаратів з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок

| Показники, одиниці вимірювання | Перша група (n = 50) | | | | | Друга група (n = 58) | | | | |
|--------------------------------|----------------------|------|-------|------|-------|----------------------|------|-------|------|-------|
| | M0 | | M12 | | p | M0 | | M12 | | p |
| | Me | IQR | Me | IQR | | Me | IQR | Me | IQR | |
| E, см/с | 48,0 | 17,0 | 48,0 | 14,5 | >0,05 | 54,0 | 22,5 | 45,0 | 15,0 | <0,05 |
| A, см/с | 54,0 | 21,0 | 56,0 | 16,0 | >0,05 | 53,0 | 20,5 | 54,0 | 21,0 | >0,05 |
| E/A | 0,9 | 0,61 | 0,8 | 0,53 | <0,05 | 1,07 | 0,6 | 0,8 | 0,38 | <0,05 |
| DT, мс | 210,0 | 86,5 | 220,0 | 74,0 | <0,05 | 190,0 | 74,0 | 205,0 | 71,3 | >0,05 |
| IVRT, мс | 124,0 | 30,0 | 120,0 | 23,5 | >0,05 | 117,0 | 45,0 | 120,0 | 38,5 | >0,05 |
| E/E' | 7,5 | 3,03 | 7,1 | 2,0 | >0,05 | 9,95 | 4,1 | 7,48 | 3,0 | <0,05 |
| Ю ЛП мл/м ² | 32,0 | 13,0 | 31,0 | 12,0 | >0,05 | 31,0 | 13,5 | 31,0 | 11,0 | >0,05 |
| Vmax ТК, м/с | 1,7 | 0,8 | 1,6 | 0,76 | >0,05 | 1,8 | 0,9 | 1,75 | 0,85 | >0,05 |

Таблиця 3. Аналіз показників морфофункціонального стану БЦА у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ

| Показник, одиниці вимірювання | Перша група (n = 50) | | | | | Друга група (n = 58) | | | | |
|-------------------------------|----------------------|------|------|------|-------|----------------------|------|------|------|-------|
| | M0 | | M12 | | p | M0 | | M12 | | p |
| | Me | IQR | Me | IQR | | Me | IQR | Me | IQR | |
| KIM справа, мм | 0,96 | 0,3 | 0,9 | 0,23 | <0,05 | 0,95 | 0,21 | 0,9 | 0,17 | <0,05 |
| KIM зліва, мм | 1,0 | 0,27 | 0,93 | 0,24 | <0,05 | 1,1 | 0,2 | 1,0 | 0,21 | <0,05 |
| PSV ЗСА справа, см/с | 71,1 | 22,3 | 67,0 | 16,2 | <0,05 | 67,0 | 14,5 | 61,0 | 17,0 | <0,05 |
| PSV ЗСА зліва, см/с | 70,8 | 22,0 | 68,0 | 18,8 | <0,05 | 68,3 | 17,2 | 65,0 | 16,6 | <0,05 |
| RI ЗСА справа | 0,75 | 0,06 | 0,72 | 0,08 | <0,05 | 0,73 | 0,07 | 0,7 | 0,07 | <0,05 |
| RI ЗСА зліва | 0,77 | 0,09 | 0,72 | 0,08 | <0,05 | 0,73 | 0,07 | 0,7 | 0,07 | <0,05 |
| PSV ВСА справа, см/с | 62,0 | 20,6 | 60,0 | 21,3 | <0,05 | 63,9 | 17,1 | 61,0 | 17,0 | <0,05 |
| PSV ВСА зліва, см/с | 63,6 | 10,6 | 60,0 | 10,0 | <0,05 | 60,1 | 15,8 | 58,0 | 16,0 | <0,05 |
| RI ВСА справа | 0,68 | 0,09 | 0,63 | 0,09 | <0,05 | 0,65 | 0,07 | 0,64 | 0,08 | <0,05 |
| RI ВСА зліва | 0,66 | 0,08 | 0,61 | 0,08 | <0,05 | 0,65 | 0,09 | 0,61 | 0,07 | <0,05 |
| PSV ХА справа, см/с | 40,5 | 9,5 | 38,5 | 9,5 | <0,05 | 39,8 | 15,7 | 40,2 | 17,5 | <0,05 |
| PSV ХА зліва, см/с | 41,7 | 9,7 | 41,7 | 8,8 | >0,05 | 38,9 | 12,0 | 39,0 | 14,0 | <0,05 |
| RI ХА справа | 0,66 | 0,05 | 0,62 | 0,04 | <0,05 | 0,66 | 0,05 | 0,64 | 0,08 | <0,05 |
| RI ХА зліва | 0,66 | 0,05 | 0,61 | 0,06 | <0,05 | 0,65 | 0,07 | 0,63 | 0,06 | <0,05 |

Таблиця 4. Динаміка відсотка стенозування екстракардіальних відділів БЦА у пацієнтів з ІХС, ПІК і ГХ за період спостереження

| Зміна % стенозу за 12 місяців | Перша група (n = 50) | | | Друга група (n = 58) | | |
|-------------------------------|----------------------|------|-------|----------------------|------|-------|
| | M0 | M12 | p | M0 | M12 | p |
| ЗСА справа | 30,6 | 28,0 | <0,05 | 33,3 | 32,3 | <0,05 |
| ЗСА зліва | 35,3 | 33,2 | <0,05 | 35,9 | 34,9 | <0,05 |
| ВСА справа | 31,5 | 30,0 | <0,05 | 40,9 | 39,2 | <0,05 |
| ВСА зліва | 45,3 | 43,5 | <0,05 | 38,0 | 36,0 | <0,05 |

даціями Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації 2016 року [13], визначили тиск наповнення ЛШ, ознаки збільшення перенавантаження ЛШ виявили у 3 пацієнтів першої та 5 хворих другої групи. Розподіл ознак не відповідав нормальному закону, тому статистичний аналіз здійснили непараметрично з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок.

У першій групі зафіксували вірогідне зменшення співвідношення E/A, невірогідне ($p > 0,05$) – E/E'. Під час аналізу показників діастолічної функції в другій групі встановили високо вірогідне ($p < 0,05$) зниження E/A, E/E', Ю ЛП при призначенні фіксованої комбінації лізиноприлу з амлодипіном (табл. 2). Під час аналізу даних на візиті M12 не виявили значущу різницю за розподілом типів діастолічної функції між групами дослідження.

Здійснили аналіз різниці частот розподілу діастолічної функції в межах груп, коли порівнювали ЕхоКГ показники на візиті M0 і M12. Не зафіксували статистично

значущі зміни за розподілом типів діастолічної функції за період спостереження (рис. 1, 2).

Під час аналізу параметрів морфофункціонального стану екстракраніальних артерій у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ виявили, що обидві комбінації препаратів високо ефективні протягом періоду спостереження щодо зменшення товщини КІМ, PSV, RI (табл. 3).

У першій групі під час УЗД екстракраніальних відділів БЦА виявили атеросклеротичне ураження правої ЗСА у 36 % пацієнтів, лівої ЗСА – у 26 %; у другій групі – у 29,3 % і 43,1 % відповідно. Атеросклеротичне ураження в першій групі зафіксували у 20,0 % правої ВСА, лівої ВСА – 28,0 %, у другій групі – 56,9 % і 51,7 % відповідно. Загалом стенозування ЗСА, ВСА >50 % за діаметром виявили в 14 % осіб першої групи, 20 % – другої. Решта пацієнтів мала стенози артерій до 50 %. Проаналізували зміни атеросклеротичного ураження екстракраніальних відділів БЦА за період спостереження. Оскільки

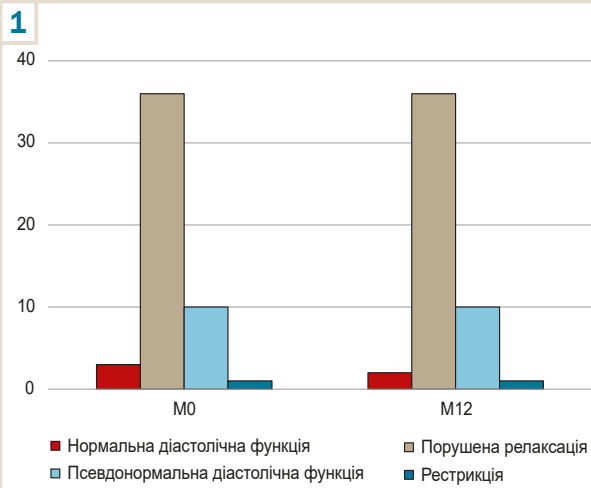


Рис. 1. Розподіл типів діастолічної функції на візитах M0 і M12 у першій групі.

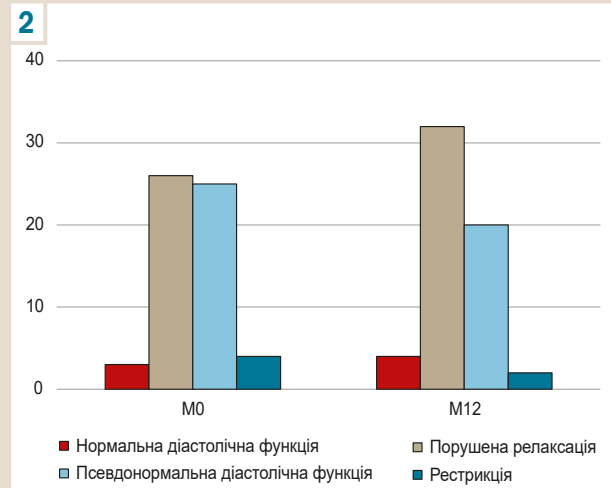


Рис. 2. Розподіл типів діастолічної функції ЛШ на візитах M0 і M12 у другій групі.

розподіл даних не відповідав критеріям нормальності, достовірність результатів оцінювали за допомогою двофакторного рангового дисперсійного аналізу Фрідмана для пов'язаних вибірок. В обох групах виявили регрес стенозування ЗСА, ВСА з більшою статистичною значущістю для другої групи (табл. 4).

Обговорення

У 14 міжнародних рандомізованих дослідженнях [4], проаналізовано дані понад 122 000 пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), нестабільну стенокардію або яким здійснено перкутанне коронарне втручання. Виявили, що у пацієнтів із доведеною ІХС поширеність ГХ становила від 30 % до 70 %, що відповідає нашим даним. У результаті базового багатоцентрового дослідження VALVACE [5] підтверджено високу ефективність призначення валсартану порівняно з іАПФ, але в цих дослідженнях не використовували фіксовані комбінації препаратів.

У нашому дослідженні призначення фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів довело свою ефективність щодо контролю артеріального тиску, впливу на регрес показників гіпертрофії, діастолічної дисфункції, атеросклеротичного стенозу БЦА. Ці дані зіставні з тими, що одержали в попередніх дослідженнях [9,10,17].

Результати оцінювання впливу іАПФ та БРА на діастолічну функцію ЛШ суперечливі [17]. Так, внутрішньосерцева гемодинаміка в пацієнтів із клінічним діагнозом серцева недостатність реагувала на призначення іАПФ, але залежно від вихідних даних. У разі рестриктивного наповнення ЛШ спостерігали зменшення порожнин ЛШ, ЛП і продовження часу IVRT. Однак, якщо на початку дослідження визначали наповнення ЛШ за типом порушення релаксації, порушення діастолічної функції суттєво не змінювалося. Отже, найбільшу різницю результатів дослідження виявили в пацієнтів із рестриктивним наповненням.

Таку саму закономірність спостерігали і в нашому дослідженні: в пацієнтів першої групи переважав перший тип порушення діастолічної функції, тому на тлі терапії зафіксували менш виражене зниження таких показників, як E/A, E/E' та ІО ЛП, порівняно з другою групою, де визначили більше випадків порушень релаксації ЛШ.

У дослідженні VALIDD [18], що включало майже 350 пацієнтів, вивчали, чи покращить антигіпертензивна терапія валсартаном на додаток до стандартної терапії діастолічну функцію ЛШ в осіб із гіпертонією та ознаками діастолічної дисфункції. Оцінювали зміни швидкості ранньої релаксації, що виміряна за допомогою тканинної доплерографії, через 38 тижнів спостереження. Валсартан не тільки ефективно знижував артеріальний тиск, але й показав кардіопротекторний вплив у пацієнтів із ГХ, оскільки посилював регресію гіпертрофії ЛШ, покращував скорочуваність і розслаблення міокарда ЛШ. У нашому дослідженні визначили подібні закономірності під час застосування фіксованих комбінацій, але в групі фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом дані були більш вірогідними.

У дослідженні ASCOT через 16 років після закінчення оцінили виживаність пацієнтів, які отримували амлодипін та іАПФ [19]. Рівень смертності від усіх причин становив 2,95 на 100 людино-років у групі амлодипіну й іАПФ. Результати нашого дослідження опосередковано вказують, що у пацієнтів, які одержували амлодипін із лізиноприлом, враховуючи дані міокардіальної функції та вплив на стан БЦА, є можливість досягнути кращої виживаності, ніж у разі застосування амлодипіну й валсартану.

Відомості про ефективність призначення фіксованих комбінацій іАПФ або БРА з амлодипіном на внутрішньосерцеву гемодинаміку недостатні.

Висновки

1. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ ефективне щодо зворотного розвитку гі-

пертрофії ЛШ, із високою значущістю – щодо зменшення МШП ЛШ, ІКДР, ІММ ЛШ, ІКДО ЛШ. У пацієнтів першої групи виявили вірогідний регрес ВТС ЛШ ($p < 0,05$), розміру ЗС ЛШ ($p < 0,05$) порівняно з показниками пацієнтів другої групи ($p < 0,05$).

2. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом було ефективнішим щодо впливу на діастолічну функцію ЛШ: статистично вірогідно зменшилося Е/А, Е/Е' та ІО ЛП ($p < 0,05$).

3. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ ефективно щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI, що встановили під час аналізу цих показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій.

4. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом ефективніше щодо регресу атеросклеротичного ураження ЗСА, ВСА ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ГХ, ІХС, ПІК із додаванням до схеми лікування фіксованих комбінацій препаратів.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР «Запобігання надсмертності хворих високого кардіоваскулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань в Україні», держреєстрація № 0116U007635 (2016–2023).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.02.2023

Після доопрацювання / Revised: 28.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 04.07.2023

Відомості про авторів:

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-8559-9598

Бондарчук С. А., аспірант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0928-0833

Лобач Л. Є., канд. мед. наук, асистент каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0152-2690

Information about authors:

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Bondarchuk S. A., MD, Postgraduate student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Lobach L. Ye., MD, PhD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

References

- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Ker-

- ins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021). SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European heart journal*, 42(25), 2455-2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
- Ferreira, J. P., Gireld, N., Bozec, E., Machu, J. L., Boivin, J. M., London, G. M., Zannad, F., & Rossignol, P. (2016). Intima-Media Thickness Is Linearly and Continuously Associated With Systolic Blood Pressure in a Population-Based Cohort (STANISLAS Cohort Study). *Journal of the American Heart Association*, 5(6), e003529. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003529>
- Takamura, K., Fujimoto, S., Mita, T., Kawaguchi, Y. O., Kurita, M., Kadowaki, S., Kamo, Y., Aoshima, C., Nozaki, Y. O., Takahashi, D., Kudo, A., Hiki, M., Tomizawa, N., Ikeda, F., Satoh, H., Watada, H., & Minami-no, T. (2022). Identification of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical medicine*, 11(5), 1226. <https://doi.org/10.3390/jcm11051226>
- Peters, S., Trümmel, M., Meyners, W., Koehler, B., & Westermann, K. (2005). Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial. *International journal of cardiology*, 98(2), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
- Kotseva, K., De Backer, G., De Bacquer, D., Rydén, L., Hoes, A., Grobbee, D., Maggioni, A., Marques-Vidal, P., Jennings, C., Abreu, A., Aguiar, C., Badariene, J., Bruthans, J., Castro Conde, A., Cifkova, R., Crowley, J., Davletov, K., Deckers, J., De Smedt, D., De Sutter, J., ... EUROASPIRE Investigators* (2019). Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European journal of preventive cardiology*, 26(8), 824-835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
- De Bacquer, D., Ueda, P., Reiner, Ž., De Sutter, J., De Smedt, D., Lovic, D., ... for the EUROASPIRE IV and V National Coordinators. (2022). Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model: results from a prospective study in 27 countries in the WHO European region-The EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of preventive cardiology*, 29(2), 328-339. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128>
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., de Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Mackey, R. H., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- Rea, F., Corrao, G., Merlino, L., & Mancia, G. (2018). Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *European heart journal*, 39(40), 3654-3661. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420>
- Salam, A., Kanukula, R., Atkins, E., Wang, X., Islam, S., Kishore, S. P., Jaffe, M. G., Patel, A., & Rodgers, A. (2019). Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*, 37(9), 1768-1774. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002096>
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsov, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular

- Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
14. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. E. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J. P., Czerny, M., De Carlo, M., Debus, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A. R., Roffi, M., Röther, J., Sprynger, M., Tendera, M., Tepe, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*, 39(9), 763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
 15. Sprynger, M., Rigo, F., Moonen, M., Aboyans, V., Edvardsen, T., de Alcantara, M. L., Brodmann, M., Naka, K. K., Kownator, S., Simova, I., Vlachopoulos, C., Wautrecht, J. C., Lancellotti, P., & EACVI Scientific Documents Committee (2018). Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 19(11), 1195-1221. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey103>
 16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett, H. J. M., Taylor, D. W., Haynes, R. B., Sackett, D. L., Peerless, S. J., Ferguson, G. G., Fox, A. J., Rankin, R. N., Hachinski, V. C., Wiebers, D. O., & Eliasziw, M. (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England journal of medicine*, 325(7), 445-453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
 17. Sayin, B. Y., & Oto, A. (2022). Left Ventricular Hypertrophy: Etiology-Based Therapeutic Options. *Cardiology and therapy*, 11(2), 203-230. <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00260-y>
 18. Malnick, S. D., & Somin, M. (2007). The VALIDD study. *Lancet*, 370(9591), 931-932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61434-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61434-2)
 19. Gupta, A., Mackay, J., Whitehouse, A., Godec, T., Collier, T., Poulter, S., Poulter, N., & Sever, P. (2018). Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*, 392(10153), 1127-1137. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8)

Сучасні можливості оцінювання геометрії лівого шлуночка

В. В. Сиволап ^{A,B,E,F}, А. О. Богун ^{*B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

типи геометрії лівого шлуночка, дилатація лівого шлуночка, гіпертрофія лівого шлуночка, ехокардіографія.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 292-296

*E-mail:

yaroshangelina@gmail.com

Мета роботи – порівняти результати розподілу типів геометрії лівого шлуночка за двома класифікаціями та визначити їхні переваги та недоліки.

Матеріали та методи. До дослідження залучили 2019 пацієнтів віком від 18 до 94 років (середній вік – $57,6 \pm 16,4$ року), 51 % – чоловіки. Обстежили і практично здорових осіб, і з патологією серцево-судинної та дихальної систем. Ехокардіографію здійснили на апараті Esaote MyLab Seven (Італія) за відомою методикою. Досліджували розподіл пацієнтів за чотирма класичними типами геометрії лівого шлуночка (ЛШ), а також за класифікацією, що запропонована W. Gaasch і M. Zile. Статистичний аналіз виконали за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Якісні показники наведено як абсолютну й відносну частоти (n (%)).

Результати. Визначили такий розподіл пацієнтів за 4 класичними типами геометрії лівого шлуночка: 53,0 % осіб мали нормальну геометрію ЛШ; 10,2 % – концентричне ремоделювання; 15,6 % – концентричну гіпертрофію; 21,2 % – ексцентричну гіпертрофію. У групі нормальної геометрії лівого шлуночка 25,2 % осіб мали дилатацію лівого шлуночка. Під час розподілу пацієнтів за типами геометрії за класифікацією W. Gaasch і M. Zile отримали такі дані: нормальну геометрію ЛШ мали 26,9 % обстежених, концентричне ремоделювання – 10,2 %, концентричну гіпертрофію – 12,4 %, змішану гіпертрофію – 3,1 %, група фізіологічної та дилатаційної гіпертрофії – 11,8 %, ексцентричної гіпертрофії – 5,5 %, ексцентричного ремоделювання – 11,4 %. Крім того, сформували ще 3 групи пацієнтів, які не мають термінологічного визначення за класифікацією W. Gaasch і M. Zile (18,6 %).

Висновки. Обмеження класичних класифікацій типів геометрії лівого шлуночка полягають у тому, що не розрізняють його дилатовані варіанти. Введення додаткового критерію, що враховує дилатацію порожнини під час розподілу на типи геометрії ЛШ, покращить оцінювання прогнозу пацієнта та сприятиме індивідуалізованому визначенню патогенетичної терапії.

Key words:

left ventricular geometry, ventricular remodeling, left ventricular hypertrophy, echocardiography.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 292-296

Modern opportunities for assessing the left ventricle remodeling

V. V. Syvolap, A. O. Bohun

Aim: To compare the results of distributing left ventricular (LV) remodeling patterns according to two classifications and identify their advantages and disadvantages.

Materials and methods. The study involved 2019 patients, aged from 18 to 94 years with a mean of 57.6 ± 16.4 years, 51 % males, apparently healthy and with cardiovascular and respiratory system pathology. Echocardiography was performed using an Esaote MyLab Seven device (Italy) according to generally accepted standards. The distribution of patients according to four classic LV remodeling patterns and according to the classification proposed by W. Gaasch and M. Zile was studied. Statistical analysis was performed using Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., USA; license No. JPZ804I382130ARCN10-J). Qualitative variables were given as absolute and relative frequency (n (%)).

Results. The distribution of patients according to 4 classic LV remodeling patterns was as follows: 53.0 % had normal LV geometry; 10.2 % – concentric remodeling; 15.6 % – concentric hypertrophy; 21.2 % – eccentric hypertrophy. At the same time, in the group of normal LV geometry, 25.2 % of people had LV dilatation. When distributing the patients by remodeling patterns according to the W. Gaasch and M. Zile classification, the following data were obtained: 26.9 % of people had normal LV geometry, concentric remodeling – 10.2 %, concentric hypertrophy – 12.4 %, mixed hypertrophy – 3.1 %, physiological and dilated hypertrophy – 11.8 %, eccentric hypertrophy – 5.5 %, eccentric remodeling – 11.4 %. In addition, 3 more groups of patients were formed, who did not have a terminological definition based on the W. Gaasch and M. Zile classification and, in total, accounted for 18.6 % of the examined.

Conclusions. The missing options of dilated left ventricle should be recognized as a limitation of the classic classifications of left ventricular remodeling patterns. The imposition of additional criteria covering the cavity dilatation in determining the left ventricular remodeling patterns improves the assessment of the patient's prognosis and contributes to a more individual selection of pathogenetic therapy.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною причиною серцево-судинної та загальної смертності, яку можна модифікувати [1]. Зміни міокарда внаслідок переважаного тиском та/або об'ємом крові на тлі артеріальної гіпертензії, після інфаркту міокарда, а також при інших патологічних станах призводять до структурного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) [2,3,4]. Традиційні класифікації типів геометрії спираються тільки на індек-

совані показники маси міокарда та відносну товщину стінки ЛШ, а ступінь дилатації порожнини шлуночка не є класифікаційним критерієм. Зазначимо, що дилатацію враховують опосередковано, шляхом додавання кінцевого діастолічного діаметра ЛШ до формули визначення маси міокарда. Разом із тим, накопичення клінічних і патофізіологічних даних сприяло розвитку уявлень щодо структурно-геометричної та функціональної перебудови



Рис. 1. Розподіл типів геометрії лівого шлуночка за класифікацією W. Gaasch s M. Zile. Дані сформовано з [7] і власних спостережень, наведено як % (n).

серця та розрізненню нових типів структурного ремоделювання ЛШ; це істотно вплинуло на удосконалення лікувальних підходів та оцінювання прогнозу [5,6,7]. Втім, прогностична цінність змін структури ЛШ порівняно зі зміною його функції залишається предметом дискусії [8,9]. Крім того, досі немає уніфікованої класифікації, і це ускладнює узагальнення та порівняння результатів різних досліджень.

Мета роботи

Порівняти результати розподілу типів геометрії лівого шлуночка за двома класифікаціями та визначити їхні переваги та недоліки.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 2019 пацієнтів віком від 18 до 94 років (середній вік – $57,6 \pm 16,4$ року), 51 % – чоловіки. Зокрема, обстежили 882 практично здорових осіб, 271 хворого на ішемічну хворобу серця (ІХС), 1110 хворих на гіпертонічну хворобу, 302 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, 43 хворих на хронічну ревматичну хворобу серця, а також 9 пацієнтів із тяжкою бронхолегеневою патологією.

Ехокардіографію виконали на апараті Esaote MyLab Seven (Італія) за відомими правилами відповідно до рекомендацій European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) та American Society of Echocardiography (ASE).

Дослідили розподіл пацієнтів за чотирма класичними типами геометрії ЛШ [10], а також за класифікацією, що запропонована W. Gaasch і M. Zile [11].

Статистичний аналіз виконали за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JП28041382130ARCN10-J). Якісні показники наведено як абсолютну й відносну частоти (n (%)).

Результати

Визначили такий розподіл пацієнтів за 4 класичними типами геометрії лівого шлуночка: 53 % (n = 1071) мали нормальну геометрію ЛШ; 10,2 % (n = 206) – концентричне ремоделювання; 15,6 % (n = 314) – концентричну гіпертрофію; 21,2 % (n = 428) – ексцентричну гіпертрофію (табл. 1). 3-поміж 1071 осіб, які мали нормальну геометрію лівого шлуночка, 25,2 % (n = 269) мали збільшений індекс об'єму ЛШ (юЛШ) – >75 мл/м². Це свідчить про наявність у них дилатації лівого шлуночка.

При розподілі пацієнтів за типами геометрії згідно з класифікацією W. Gaasch та M. Zile отримали дані, що наведені на рис. 1. Так, нормальну геометрію ЛШ мали 26,9 % (n = 543) осіб, концентричне ремоделювання – 10,2 % (n = 206), концентричну гіпертрофію – 12,4 % (n = 251), змішану гіпертрофію – 3,1 % (n = 63), групу фізіологічної та дилатаційної гіпертрофії – 11,8 % (n = 238), ексцентричну гіпертрофію – 5,5 % (n = 112), ексцентричне ремоделювання – 11,4 % (n = 230).

Крім того, сформовано ще 3 групи пацієнтів, які не мали термінологічного визначення за класифікацією W. Gaasch і M. Zile: 1 група – 12,7 % (n = 257) осіб, в яких відносна товщина стінки (ВТС) була менша за

Таблиця 1. Розподіл типів геометрії лівого шлуночка за класичною класифікацією

| Геометрія ЛШ | Індекс маси міокарда лівого шлуночка | Відносна товщина стінки | % обстежених | Кількість обстежених |
|----------------------------|---|-------------------------|--------------|----------------------|
| Нормальна геометрія | ≤ 95 г/м ² для жінок ≤ 115 г/м ² для чоловіків | $\leq 0,42$ | 53,0 % | 1071 |
| Концентричне ремоделювання | ≤ 95 г/м ² для жінок ≤ 115 г/м ² для чоловіків | $> 0,42$ | 10,2 % | 206 |
| Ексцентрична гіпертрофія | > 95 г/м ² для жінок > 115 г/м ² для чоловіків | $\leq 0,42$ | 21,2 % | 428 |
| Концентрична гіпертрофія | > 95 г/м ² для жінок > 115 г/м ² для чоловіків | $> 0,42$ | 15,6 % | 314 |

Дані сформовано з [3] і власних спостережень

0,32 при нормальному іОЛШ та індексі маси міокарда ЛШ (іММ ЛШ); 2 група – 3,9 % (n = 79), в яких індекс маси міокарда був вищий за норму, іОЛШ нормальний, а ВТС = 0,32–0,42; третя група – 2,0 % (n = 41), у яких іОЛШ вищий за 75 мл/м², а ВТС і іММ ЛШ не виходили за межі нормативних значень.

Обговорення

Класична класифікація геометрії ЛШ за 4 типами.

Рекомендації щодо використання ехокардіографії при АГ у дорослих European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) та American Society of Echocardiography (ASE) пропонують розрізнити 4 види геометрії лівого шлуночка: нормальна геометрія, концентрична ремоделювання, концентрична гіпертрофія та ексцентрична гіпертрофія [10]. Згідно з сучасними настановами, необхідно використовувати індексовані показники, що враховують антропометричні дані. Тому за цією класифікацією види геометрії ЛШ розрізняють за двома критеріями: наявність підвищення індексу маси міокарда ЛШ (іММ ЛШ), що розрахована за формулою ASE, та наявність змін в морфології ЛШ, які оцінюють за значенням відносної товщини стінки ЛШ. Верхня межа норми (ВМН) для іММ ЛШ, згідно з останніми рекомендаціями щодо кількісного оцінювання камер серця, становить 95 г/м² для жінок і 115 г/м² для чоловіків [12]. Значення ВТС мають обмеження, оскільки не відбивають справжню геометрію ЛШ у хворих з асиметричною гіпертрофією. Проте ВМН для цього показника встановлена на рівні 0,42 ум. од.

У метааналізі Q. Zheng et al. [13], до якого включено 22 дослідження з загальною кількістю пацієнтів 76 142, оцінювали характеристики та прогноз, пов'язаний із 4 традиційними моделями ремоделювання ЛШ. Розподіл за типами геометрії лівого шлуночка: нормальна геометрія – 49,7 % осіб, 31,1 % – концентричне ремоделювання, 10,5 % – концентрична гіпертрофія, 8,7 % – ексцентрична гіпертрофія.

Ми отримали майже зрівняні показники частоти виявлення нормальної геометрії ЛШ (53,0 % проти 49,7 %) та концентричної гіпертрофії ЛШ (15,6 % проти 10,5 %). Отже, майже в 50,0 % пацієнтів із цієї когорти зберігається нормальна геометрія шлуночка, тільки 10–15 % обстежених мали концентричну гіпертрофію.

За даними дослідників, саме концентрична гіпертрофія ЛШ асоційована з найвищою частотою наявності кардіометаболічних факторів ризику, серцево-судинних захворювань, поширеністю фібриляції передсердь. Порівняно з нормальною геометрією, найвищий ризик смерті від усіх причин визначили при концентричній гіпертрофії (ВР 1,97 [95 % ДІ 1,63–2,39]), але достовірно не відрізнявся від цього показника при ексцентричній гіпертрофії (ВР 1,15 [95 % ДІ 0,97–1,36]).

Ексцентрична гіпертрофія асоційована з найнижчим показником фракції викиду ЛШ, високою поширеністю фібриляції передсердь.

Концентричне ремоделювання асоційоване зі збільшенням смертності хворих від будь-яких причин порівняно з групою пацієнтів із нормальною геометрією, але ризик смерті нижчий щодо показника групи концентричної гіпертрофії. На думку авторів, ці спостереження

можуть свідчити про те, що ризик несприятливого прогнозу збільшується з розвитком гіпертрофії ЛШ незалежно від геометричних патернів.

Разом із тим, у пацієнтів із концентричною та ексцентричною гіпертрофією може бути компенсована фаза, і тоді виникає питання про те, чи є інші стратегії для виявлення фенотипів гіпертрофії ЛШ високого ризику. У зв'язку з цим, автори посилаються на дослідження [14], де вивчали розроблений ними маркер – індекс ремоделювання (remodeling index, RI), який поєднує об'єм ЛШ і потовщення міокарда.

У дослідженні S. Garg et al. [15] вивчали геометрію лівого шлуночка за допомогою МРТ у 2458 осіб, які не мали систолічної дисфункції ЛШ або ознак серцевої недостатності (СН). В когорті кардіологічних пацієнтів дослідили вплив типів геометрії ЛШ на 9-річний прогноз (кінцеві точки – смерть від серцево-судинної причини, виникнення СН). Розподіл типів геометрії ЛШ здійснили за двома принципами: у першому випадку розрізняли нормальну геометрію, концентричну та ексцентричну гіпертрофію; у другому – розрізняли підгрупи пацієнтів із гіпертрофією залежно від наявності дилатації. Автори довели, що підвищення ризику смерті від серцево-судинної патології або виникнення СН мали групи дилатованої ексцентричної гіпертрофії (16,7 %), а також обидві підгрупи концентричної гіпертрофії – і дилатована (42,9 %), і недилатована (11,1 %) порівняно з групою нормальної геометрії ЛШ (2,0 %). Разом із тим підгрупа недилатованої ексцентричної гіпертрофії (1,7 %) не відрізнялася від групи нормальної геометрії.

Якщо групи розрізняли, не враховуючи дилатацію, вірогідно значущо за кінцевою точкою відрізнялася тільки група концентричної гіпертрофії порівняно з групою нормальної геометрії. Ці дані свідчать про доцільність застосування додаткового критерію під час розподілу за типами геометрії ЛШ для покращення оцінювання прогнозу пацієнта й індивідуалізованого визначення патогенетичної терапії [7].

Спостереження за 817 пацієнтами із вихідною нормальною геометрією ЛШ у рамках дослідження PAMELA, що тривало 10 років [16], показало прогресування ремоделювання лівого шлуночка до патологічних форм у 39 % обстежених. Автори зауважили, що віддалені зміни від нормальної морфології серця до аномальної є клінічно значущим явищем на рівні громади.

Отже, пошук нових предикторів розвитку патологічних форм ремоделювання в когорті пацієнтів із нормальною геометрією ЛШ є актуальним.

Класифікація геометрії ЛШ за W. Gaasch і M. Zile.

Про обмеження класичних класифікацій, що полягають у неоптимальному розрізненні варіантів дилатованого ЛШ, наголошено в рекомендаціях 2015 року щодо використання нової системи класифікації, що розроблена W. Gaasch і M. Zile [11].

Класифікація ґрунтується на більшій кількості показників, зокрема на іММ ЛШ, індексі об'єму ЛШ (іОЛШ; індексований показник до ППТ) і ВТС. ВМН для іММ ЛШ також становить 95 г/м² для жінок і 115 г/м² для чоловіків, для іОЛШ ВМН – 75 мл/м², для значення ВТС нормальні значення – 0,32–0,42.

У разі використання цього підходу недилатований шлуночок характеризується нормальною морфологією (iMM ЛШ = N, ioЛШ = N, ВТС = 0,32–0,42), концентричним ремоделюванням (iMM ЛШ = N, ioЛШ = N, ВТС > 0,42) або концентричною гіпертрофією (iMM ЛШ > N, ioЛШ = N, ВТС = 0,32–0,42). Розрізняють такі групи при дилатованому ЛШ із гіпертрофією: змішана гіпертрофія (iMM ЛШ > N, ioЛШ > N, ВТС > 0,42), фізіологічна гіпертрофія (iMM ЛШ > N, ioЛШ > N, ВТС = 0,32–0,42), ексцентрична гіпертрофія (iMM ЛШ > N, ioЛШ > N, ВТС < 0,32). Дилатація ЛШ без гіпертрофії характеризується ексцентричним ремоделюванням (iMM ЛШ = N, ioЛШ > N, ВТС < 0,32).

Дослідження I. Fabiani, N. R. Pugliese [5], в яке залучили 749 пацієнтів з АГ і СН стадій А та В за класифікацією АСС/АНА, показало: розподіл за новою класифікацією, що розрізняє 8 типів ремоделінгу, – незалежний предиктор несприятливих наслідків (загальна смертність, інфаркт міокарда, реваскуляризація міокарда, цереброваскулярна подія, гострий набряк легень), а стандартна модель класифікації з 4 типами геометрії ЛШ таку залежність не виявила. За класичною класифікацією автори визначили такий розподіл типів геометрії ЛШ: 52,3 % пацієнтів мали нормальну геометрію ЛШ, 18,3 % – концентричне ремоделювання, 9,5 % – ексцентричну гіпертрофію, 19,9 % – концентричну гіпертрофію.

В разі розподілу за новою класифікацією в 38,0 % пацієнтів зареєстрували нормальну геометрію або фізіологічну гіпертрофію, у 13,6 % – концентричне ремоделювання, у 3,9 % – ексцентричне ремоделювання, у 21,0 % – концентричну гіпертрофію, у 1,5 % – змішану гіпертрофію, у 6,9 % – дилатаційну гіпертрофію, у 4,8 % – ексцентричну гіпертрофію; 9,3 % пацієнтів не відповідали критеріям класифікації.

Найгірший прогноз визначили у групах концентричної та ексцентричної гіпертрофії. Виявили також, що ступінь підвищення артеріального тиску не корелював із різними патернами ремоделінгу ЛШ.

Висновки

1. Обмеження класичних класифікацій типів геометрії лівого шлуночка полягають у тому, що не розрізняють його дилатовані варіанти.

2. Введення додаткового критерію, що враховує дилатацію порожнини під час розподілу на типи геометрії ЛШ, покращить оцінювання прогнозу пацієнта та сприятиме індивідуалізованому визначенню патогенетичної терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні патофізіологічної ролі, клінічного та прогностичного значення змін геометрії лівого шлуночка в трьох групах пацієнтів, які не мають термінологічного визначення за класифікацією W. Gaasch і M. Zile.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», держреєстрація № 0117U006959 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2023

Прийнято до друку / Accepted: 27.04.2023

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Богун А. О., очна аспірантка каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-6998-1551

Information about the authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bohun A. O., MD, Postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Lieb, W., Gona, P., Larson, M. G., Aragam, J., Zile, M. R., Cheng, S., Benjamin, E. J., & Vasan, R. S. (2014). The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC. Cardiovascular imaging*, 7(9), 870-878. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.05.008>
- Bastos, M. B., Burkhoff, D., Maly, J., Daemen, J., den Uil, C. A., Ameloot, K., Lenzen, M., Mahfoud, F., Zijlstra, F., Schreuder, J. J., & Van Mieghem, N. M. (2020). Invasive left ventricle pressure-volume analysis: overview and practical clinical implications. *European heart journal*, 41(12), 1286-1297. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz552>
- Hendriks, T., Said, M. A., Janssen, L. M. A., van der Ende, M. Y., van Veldhuisen, D. J., Verweij, N., & van der Harst, P. (2019). Effect of Systolic Blood Pressure on Left Ventricular Structure and Function: A Mendelian Randomization Study. *Hypertension*, 74(4), 826-832. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12679>
- Fabiani, I., Pugliese, N. R., La Carrubba, S., Conte, L., Antonini-Canterin, F., Colonna, P., Benedetto, F., Calogero, E., Barletta, V., Carerj, S., Burali, S., Taddei, S., Romano, M. F., Di Bello, V., & Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC) (2017). Incremental prognostic value of a complex left ventricular remodeling classification in asymptomatic for heart failure hypertensive patients. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 11(7), 412-419. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.05.005>
- Syvolap, V. D., & Kapshytar, N. I. (2019). Predictors of the adverse course at hospital stage of Q-myocardial infarction treatment. *Modern Medical Technology*, (3), 56-63. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.11](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.11)
- Bang, C. N., Gerdts, E., Aurigemma, G. P., Boman, K., de Simone, G., Dahlöf, B., Køber, L., Wachtell, K., & Devereux, R. B. (2014). Four-group classification of left ventricular hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a low-risk subset of eccentric hypertrophy in hypertensive patients. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 7(3), 422-429. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001275>
- Tadic, M., Cuspidi, C., Saeed, S., Lasic, J. S., Vukomanovic, V., Grassi, G., Sala, C., & Celic, V. (2022). The influence of left ventricular geometry on myocardial work in essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 36(6), 524-530. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00543-2>
- Taamallah, K., Besbes, B., Raddaoui, H., Hajlaoui, N., Lahidheb, D., & Fehri, W. (2021). Is there a latent left ventricular dysfunction in hypertensive patients with preserved ejection fraction?. *La Tunisie medicale*, 99(4), 456-465.

10. Marwick, T. H., Gillebert, T. C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., Gottdiener, J., Haluska, B., Ofili, E., Segers, P., Senior, R., Tapp, R. J., & Zamorano, J. L. (2015). Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(6), 577-605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076>
11. Gaasch, W. H., & Zile, M. R. (2011). Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>
12. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., Sutton, M. S., Stewart, W. J., Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee, & European Association of Echocardiography (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 18(12), 1440-1463. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>
13. Zheng, Q., Loo, G., Le, T. -T., Shi, L., Chan, E. S.-Y., & Chin, C. W. L. (2019). Prognosis associated with geometric patterns of left ventricular remodeling: systematic review and network meta-analysis. *F1000Research*, 8, 1130. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19907.1>
14. Goh, V. J., Le, T. T., Bryant, J., Wong, J. I., Su, B., Lee, C. H., Pua, C. J., Sim, C. P. Y., Ang, B., Aw, T. C., Cook, S. A., & Chin, C. W. L. (2017). Novel Index of Maladaptive Myocardial Remodeling in Hypertension. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 10(9), e006840. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006840>
15. Garg, S., de Lemos, J. A., Ayers, C., Khouri, M. G., Pandey, A., Berry, J. D., Peshock, R. M., & Drazner, M. H. (2015). Association of a 4-Tiered Classification of LV Hypertrophy With Adverse CV Outcomes in the General Population. *JACC. Cardiovascular imaging*, 8(9), 1034-1041. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.007>
16. Cuspidi, C., Facchetti, R., Bombelli, M., Sala, C., Tadici, M., Grassi, G., & Mancia, G. (2016). Prevalence and correlates of new-onset left ventricular geometric abnormalities in a general population: the PAMELA study. *Journal of hypertension*, 34(7), 1423-1431. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000956>

Реалізація про- та протизапальних механізмів сиртуїну-1 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням

Я. В. Чобану^{id}*^{A,B,C,D}, Т. О. Ілащук^{id}^{A,C,E,F}

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

Один із ключових аспектів патогенезу виникнення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного коронарного синдрому (ХКС) – ендотеліальна дисфункція. Детальне вивчення цього патологічного процесу є актуальним у контексті покращення розуміння перебігу та підвищення ефективності лікування цих захворювань. В останні роки з'являється все більше інформації про сиртуїни, що, за результатами досліджень, можуть відновлювати баланс вазоконстрикторних і вазодилатуючих медіаторів, регулювати баланс у системі протеаз-антипротеаз, забезпечувати захист ендотеліальних клітин від оксидативного стресу та можуть бути корисними в контексті патогенезу ХОЗЛ і ХКС.

Мета роботи – дослідити зміни рівнів сироваткової ендотеліальної синтази та сиртуїну-1 у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і ХКС, а також при їх ізольованому перебігу.

Матеріали та методи. Для вивчення ендотеліальної дисфункції та ролі сиртуїну-1 (SIRT1) в процесах її розвитку здійснили дослідження за участі 60 пацієнтів з ізольованим і супутнім перебігом ХОЗЛ і ХКС, а також 10 умовно здорових осіб, яких залучили у контрольну групу. Вивчили рівні SIRT1 та ендотеліальної синтази (NOS3/eNOS) імуноферментним методом, а також високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) імунотурбідиметричним методом. Проаналізували клінічні дані та медичну документацію. Застосували відомі методи статистичного аналізу.

Результати. Результати дослідження показали, що сироватковий рівень SIRT1 у хворих на ХОЗЛ і ХКС нижчий, ніж у групі контролю. Рівень hsCRP вірогідно вищий у пацієнтів із патологіями, що вивчали, ніж в умовно здорових осіб, найвищий – у хворих із поєднанням ХОЗЛ і ХКС. Дослідження NOS3/eNOS у сироватці крові показало найвищу концентрацію в пацієнтів із ХОЗЛ, у всіх групах хворих її рівень достовірно вищий, ніж у здорових. Виявили прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем SIRT1 та hsCRP, обернений – із рівнем NOS3/eNOS. Такі результати вказують на участь SIRT1 у процесах регуляції ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із ХОЗЛ і ХКС.

Висновки. Плейотропні ефекти та багатогранні молекулярні взаємодії SIRT1 є перспективним напрямом пошуку ефективних нових терапевтичних стратегій при ХОЗЛ і ХКС.

Ключові слова:

сиртуїн-1, високочутливий С-реактивний білок, ендотеліальна синтаза, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний коронарний синдром.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

*E-mail: jaroslav03061992@ukr.net

Implementation of pro- and anti-inflammatory mechanisms of sirtuin-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic coronary syndrome and their combination

Ya. V. Chobanu, T. O. Ilashchuk

One of the key pathogenetic aspects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic coronary syndrome (CCS) is endothelial dysfunction. Further study on this pathological process is relevant for a better understanding of the course and increasing the treatment effectiveness of these diseases. In this context, in recent years, there has been a growing body of evidence about sirtuins which, according to the latest research results, were capable of rebalancing vasoconstrictory and vasodilatory mediators, regulating the balance in the protease-antiprotease system, protecting endothelial cells from oxidative stress and may be useful in relation to the pathogenesis of COPD and CCS.

Aim. To study changes in the levels of serum endothelial nitric oxide synthase (NOS3/eNOS) and sirtuin 1 (SIRT1) in patients with a combined course of COPD and CCS and with COPD or CCS alone.

Materials and methods. In order to study endothelial dysfunction and the role of SIRT1 in the processes of its development, we examined 60 patients with combined course of COPD and with CCS or COPD alone. The control group included 10 apparently healthy individuals. Levels of SIRT1 and NOS3/eNOS were studied by enzyme-linked immunosorbent assay, and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) – by immunoturbidimetric method; clinical data and medical records were analyzed. Commonplace statistical analyses were used.

Results. The results have shown that the serum level of SIRT1 in patients with COPD and CCS was lower than that in the control group. The level of hsCRP was significantly higher in patients with the studied pathology than that in apparently healthy individuals and was the highest in patients with combined COPD and CCS. The study on serum NOS3/eNOS has showed the highest concentration in COPD patients, and it was significantly higher in all groups of patients with the studied pathology than that in healthy individuals. A direct correlation has been found between the serum level of SIRT1 and hsCRP and an inverse correlation – with the level of NOS3/eNOS.

Conclusions. Thus, the pleiotropic effects and multifaceted molecular interactions of SIRT1 are a promising direction in the search for effective new therapeutic strategies in COPD and CCS.

Key words:

sirtuin 1, high sensitivity C-reactive protein, nitric oxide synthase type III, chronic obstructive pulmonary disease, chronic coronary syndrome.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 297-302

Проблема коморбідності двох захворювань – хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного коронарного синдрому (ХКС) – є найпоширенішою для населення розвинених країн та України. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 15 років ішемічна хвороба серця (ІХС) та ХОЗЛ залишаються провідними причинами захворюваності та смертності у всьому світі. Кількість випадків виникнення цих патологій зростає у зв'язку з неконтрольованим впливом чинників ризику та старінням населення. Їхній синхронний перебіг ускладнюється синдромом «взаємного обтяження», призводить до ранньої інвалідизації, зниження якості життя та працездатності. Визначають неухильне зростання смертності, що зумовлена цими захворюваннями. Відомості з різних джерел свідчать: ХОЗЛ посідає четверте місце серед інших причин летальності, і надалі, за прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворюваність на ХОЗЛ може зрости ще на 30 % до 2030 року, якщо не буде вжито жодних заходів [1,2].

Причини паралельного перебігу ХОЗЛ і ХКС – спільні фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку, на-самперед слід звернути увагу на ушкодження ендотеліального шару судин. Відомо, що при ХОЗЛ провідна роль належить хронічному запальному процесу, який уражає всі структури легеневої тканини, а надалі набуває системного характеру. Наявність у системній циркуляції хворих на ХОЗЛ клітин запалення та продукованих ними прозапальних медіаторів на тлі оксидативного стресу призводить до значного пошкодження ендотелію судин із підвищенням продукції ендотеліну та тромбоксану, що супроводжується судинним ремоделюванням, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та наступним розвитком ХКС. Прозапальні медіатори, що виділяються клітинами ендотелію, в свою чергу, потенціюють системні ефекти (оксидативний стрес, системний запальний процес), зумовлюючи підтримання хронічної бронхообструкції та пов'язаної з нею гіпоксії, а також розвиток тривалої вазоконстрикції судин бронхолегеневої системи. Це спричиняє тяжкий перебіг і

серцево-судинного, і легеневого ремоделювання із формуванням надалі легеневого серця [3,4,5].

Доведено позитивну роль сиртуїнів при ХОЗЛ і ХКС. Сиртуїни (SIRT) – невеликі білки, що характеризуються ензиматичною активністю, належать до класу Над⁺-залежних деацетилаз та АДФ-рибозилтрансфераз. Родина SIRT нараховує 7 молекул (SIRT 1–7), що регулюють різноманітні фізіологічні процеси та впливають на численні клітинні функції. SIRT1 – Над⁺-залежний протеїн, що відіграє важливу роль у регулюванні механізмів клітинного старіння, процесах транскрипції, апоптозу, захисті кардіоміоцитів від ішемії, захисті від ендотеліальної дисфункції, атеротромбозу [6,7,8]. SIRT1 може відновлювати баланс вазоконстрикторних і вазодилатуючих медіаторів, регуляцію балансу в системі протеаз-антипротеаз, забезпечувати захист ендотеліальних клітин від оксидативного стресу, запобігаючи прогресуванню емфіземи легень [9].

Саме тому для розуміння патогенетичного механізму розвитку ХОЗЛ і ХКС при ізольованому та поєднаному перебігу важливо вивчити стан ендотелію судин як органа-мішені. Дослідження у цьому напрямі необхідні також для покращення розуміння розвитку, перебігу цих захворювань і розроблення механізмів корекції ендотеліальної дисфункції.

Мета роботи

Дослідити зміни рівнів сироваткової ендотеліальної синтази та сиртуїну-1 у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і ХКС, а також при їх ізольованому перебігу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 пацієнтів з діагнозами ХОЗЛ і ХКС, а також із поєднанням цих патологій. Обстежили також 10 практично здорових осіб, яких залучили у контрольну групу. Під час дослідження обстежених поділили на 4 групи:

– група А – пацієнти з ізольованим перебігом ХОЗЛ (n = 20);

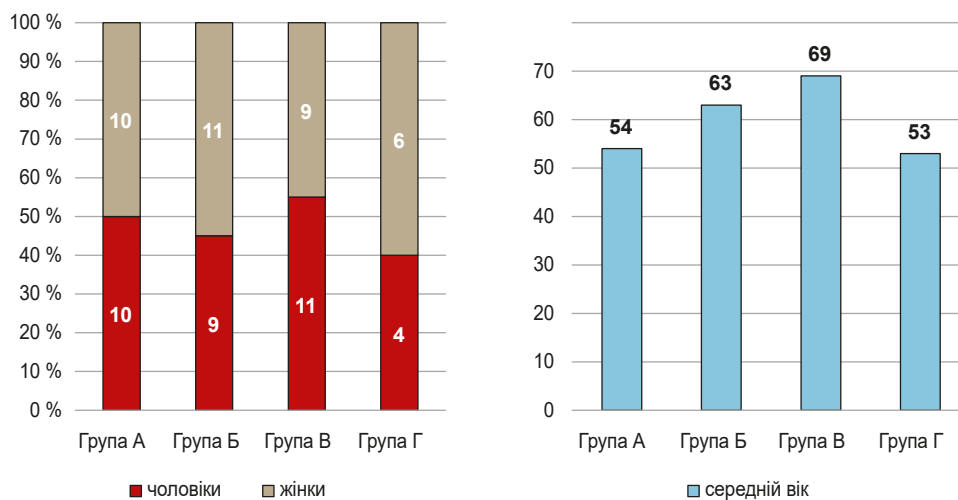


Рис. 1. Статеві-вікова структура груп дослідження.

– група Б – пацієнти з ізольованим перебігом ХКС (n = 20);

– група В – ХОЗЛ у поєднанні з ХКС (n = 20),

– група Г – група контролю (n = 10).

Статеві-вікова структура груп дослідження наведена на рис. 1. Середній вік групи пацієнтів із ХОЗЛ становив $54,00 \pm 1,64$ року, хворих на ХКС – $63,70 \pm 9,88$ року, групи з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХКС – $68,90 \pm 8,54$ року, в контрольній групі – $52,30 \pm 4,38$ року.

Тяжкість перебігу ХОЗЛ визначали за частотою загострень і показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД). Зокрема, оцінювали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємність легень (ФЖСЛ), співвідношення ОФВ1/ФЖСЛ та життєву ємність легень (ЖСЛ). У групи А, В залучали пацієнтів (GOLD 1–2), для яких діагноз ХОЗЛ встановлений щонайменше протягом 3 років та котрі одержували базисне лікування цього захворювання за чинними клінічними протоколами.

Для оцінювання вираженості симптомів використали опитувальник шкали вираженості задишки (Modified Medical Research Council, mMRC) і тест визначення COPD – Assessment Test (CAT).

Для пацієнтів із ХКС критерії залучення в дослідження – встановлений діагноз ХКС, що міг супроводжуватися проявами стенокардії (ФК I–II), серцевої недостатності (ФК I–II), гіпертонічної хвороби.

Критерії виключення з дослідження – наявність інших захворювань органів дихання, декомпенсованих патологій нирок, печінки, крові, ендокринної системи, діагностовані злоякісні новоутворення, вроджені вади розвитку та системні захворювання сполучної тканини. У дослідженні не брали участь пацієнти з тяжким перебігом ХОЗЛ, а також хворі в період інфекційного загострення цієї патології.

Сироватковий рівень SIRT1 та ендотеліальної синтази визначали в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу з використанням Human SIRT1 ELISA Kit. Рівень NOS3/eNOS в сироватці оцінювали імуноферментним методом, застосовуючи Human NOS3/eNOS ELISA Kit. Концентрацію hsCRP визначали імунотурбидиметричним методом на біохімічному аналізаторі ACCENT-200 за допомогою реактивів ACCENT-200 CRP Ultra.

У дослідження залучили пацієнтів, які на час скринінгу отримували стабільну терапію за міжнародними та національними стандартами: інгаляційні глюкокортикостероїди, інгаляційні В2-міметики, теофілін, інгаляційні антихолінергічні лікарські засоби, інгібітори фосфодіестерази 4 (ФДЕ4), нітропрепарати, антиагреганти, статини, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, за потреби – антагоністи кальцію.

У процесі статистичного аналізу використали методи параметричної статистики для малих вибірок із визначенням надалі середнього значення та стандартного відхилення. Дані порівнювали між вибірками за допомогою t-критерію Стьюдента; для малих вибірок (зокрема для контрольної групи) застосували модифікований t-тест – t-розподіл Велча. Коефіцієнт кореляції Фішера використали для оцінювання зв'язку між показниками. Для обрахунків застосували Microsoft Excel та Statistica 10.0.

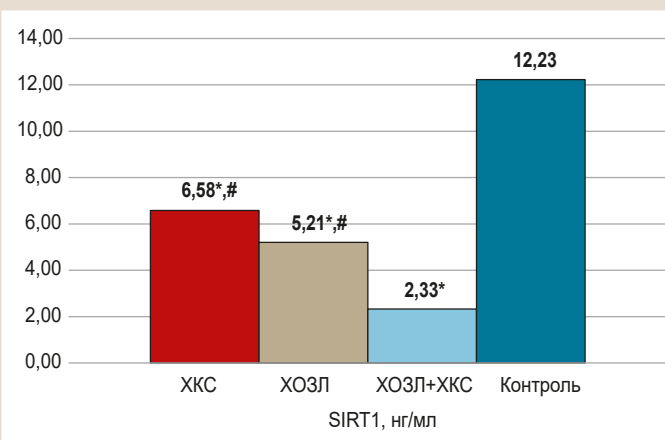


Рис. 2. Рівень SIRT1 у пацієнтів із груп дослідження.

*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$); #: достовірність різниці щодо показників групи ХКС + ХОЗЛ ($p < 0,01$).

Результати

Встановили, що сироватковий рівень SIRT1 у групі пацієнтів із ХОЗЛ становив $5,21 \pm 1,16$ нг/мл, у хворих на ХКС – $6,58 \pm 1,40$ нг/мл, а при поєднаному перебігу ХОЗЛ і ХКС – $2,32 \pm 0,73$ нг/мл. Це вірогідно нижче, ніж у контрольній групі, де рівень SIRT1 становив $12,23 \pm 1,59$ нг/мл ($p = 0,01$) (рис. 2).

Враховуючи результати дослідження рівня SIRT1 у сироватці крові пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС і при їх поєднаному перебігу, припускаємо, що сироватковий рівень SIRT1 залежить від тканинної гіпоксії, обструкції дихальних шляхів, ендотеліальної дисфункції при ремоделюванні стінок судин, оксидативного стресу, хронічного запального процесу, що уражає всі структури легеневої тканини, процесів старіння організму, які характерні для цих захворювань.

Повідомляли, що активація SIRT1 захищає кардіоміоцити від апоптозу. SIRT1 може деацетилювати різні субстрати, тому бере участь у широкому діапазоні фізіологічних функцій, захищаючи клітини від окисного стресу. Показано, що SIRT1 високочутливий до клітинних окиснювально-відновних процесів, чинить кардіопротективну дію шляхом протидії активним формам кисню [8, 10]. Знижений рівень SIRT1 має важливе значення для пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки є однією з причин стероїдорезистентності. Втім, досі цей феномен остаточно не вивчено [11, 12].

Під час оцінювання рівня hsCRP встановили: у групі пацієнтів із ХОЗЛ він дорівнював $1,47 \pm 0,31$ мг/дл ($p = 0,02$), у групі хворих на ХКС – $1,06 \pm 0,23$ мг/дл ($p = 0,02$), у групі поєданого перебігу ХОЗЛ і ХКС – $2,13 \pm 0,30$ мг/дл ($p = 0,01$). Ці показники значущо вищі щодо параметра контрольної групи ($0,11 \pm 0,02$ мг/дл, $p = 0,03$) (рис. 3).

Враховуючи результати дослідження hsCRP у сироватці крові, припустили: в пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС і з їхнім коморбідним перебігом, його рівень може бути пов'язаний із загостренням ХОЗЛ, проявами і локального бронхолегеневого, і системного запального процесу, наявністю серцево-судинних захворювань і тяжкістю перебігу, що характерна для цих захворювань.

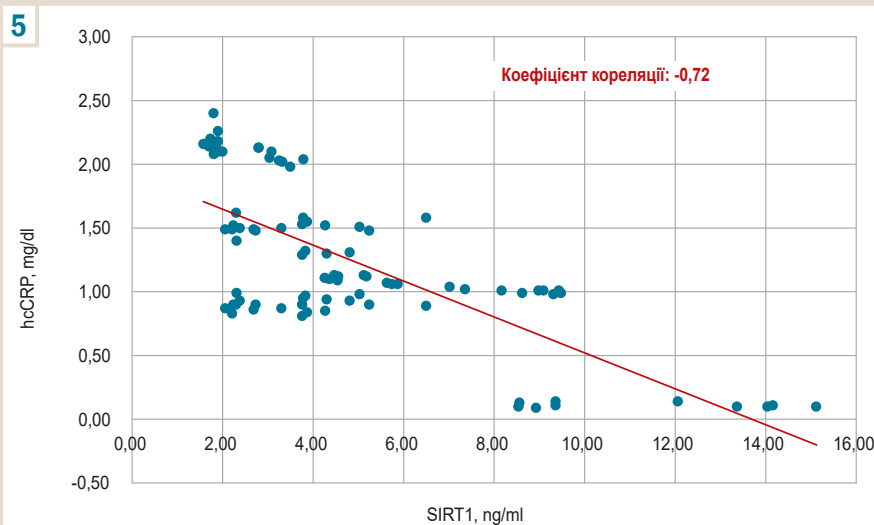
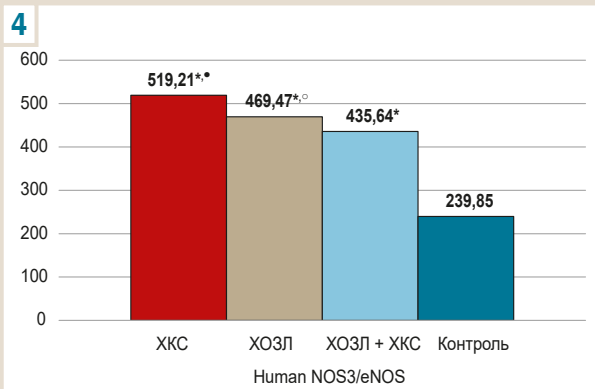
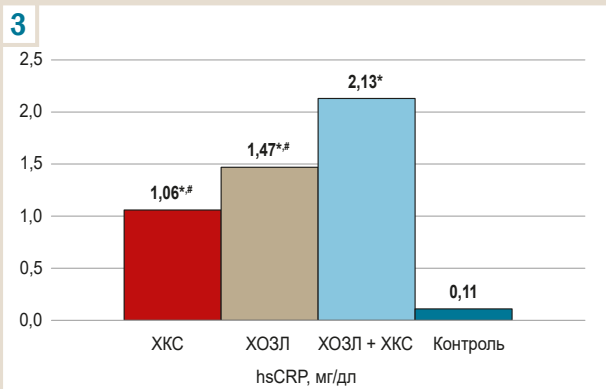


Рис. 3. Рівень hsCRP у пацієнтів із груп дослідження.

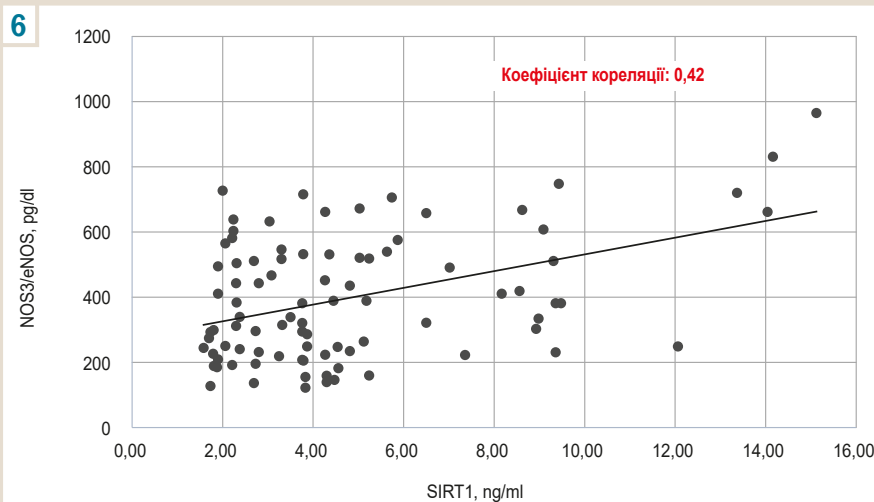
*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$); #: достовірність різниці щодо показників групи ХОЗЛ + ХКС ($p < 0,01$).

Рис. 4. Рівень ендотеліальної синтази (NOS3/eNOS) у пацієнтів із груп дослідження.

*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$); **: достовірність різниці щодо групи ХКС + ХОЗЛ ($p = 0,001$); o: вірогідність відмінностей щодо показників групи ХКС + ХОЗЛ ($p = 0,05$).

Рис. 5. Кореляція між рівнем SIRT1 і hsCRP.

Рис. 6. Кореляція між рівнем SIRT1 та NOS3/eNOS.



Зниження активності SIRT1 в епітелії, макрофагах легень і периферичних тканинах при ХОЗЛ спричиняє підвищення ацетилювання субодиноці RelA/p65 з активацією надалі прозапального каскаду, що керований NF-κB.

Реактивація SIRT1 зумовлює модифікацію субодиноці p65 (RelA) K310, що необхідна для NF-κB-індукованої транскрипції прозапальних цитокінів, запобігаючи виникненню цитокінового запалення. Завдяки взаємодії

SIRT1-FOXO3 усувається прояв передчасного старіння клітин легень, і це позитивно впливає на розвиток емфіземи легень [13,14,15].

Виявили, що рівень NOS3/eNOS у групі пацієнтів із ХОЗЛ становить $469,47 \pm 11,82$ пг/мл ($p = 0,001$), у хворих на ХКС – $519,21 \pm 14,52$ пг/мл ($p = 0,001$), при поєднанні ХОЗЛ і ХКС – $435,64 \pm 12,49$ пг/мл ($p = 0,01$). Ці показники вірогідно вищі, ніж у групі контролю – $239,85 \pm 7,19$ пг/мл ($p = 0,001$) (рис. 4).

У результаті дослідження й аналізу отриманих даних визначили: рівень NOS3/eNOS вищий при ізолюваному перебігу ХОЗЛ і ХКС, а також при коморбідному перебігу цих патологій порівняно з параметром у групі контролю. Це може бути пов'язано з компенсаторною активацією рівня ендотеліальної синтази внаслідок оксидативного стресу, тканинної гіпоксії, ремоделювання стінок судин, що визначають при ХОЗЛ, ХКС і їх поєднанні.

Результати дослідження показали наявність негативного сильного кореляційного зв'язку між рівнями SIRT1 і високочутливого С-реактивного протеїну ($r = -0,72$) (рис. 5).

Виявили слабку позитивну кореляцію між сироватковими рівнями SIRT1 і NOS3/eNOS ($r = 0,42$) (рис. 6).

Обговорення

Показано, що SIRT1 відіграє важливу роль у здоров'ї серцево-судинної системи. Експресія SIRT1 в ендотеліальних клітинах може знижувати рівень активних форм кисню, а це може сприяти уповільненню розвитку серцево-судинних захворювань. Такі ефекти спричинені кількома механізмами. Один із них полягає в тому, що експресія SIRT1 в ендотеліальних клітинах може підвищувати продукцію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Це може допомогти збільшити рівень оксиду азоту в судинах, що сприяє їхній вазодилатації та підтримує здоров'я серцево-судинної системи [12, 14].

Крім того, SIRT1 може впливати на рівень запалення в організмі, що також сприяє запобіганню серцево-судинним захворюванням. Це досягається за допомогою супресії запальних процесів в ендотеліальних клітинах [5, 8]. SIRT1 може взаємодіяти з різними молекулярними партнерами та мішенями у клітинах ендотелію артерій, як-от NFκB, білки сімейства FoxO 1-4 і NOS3/eNOS, впливаючи в такий спосіб на різні функції в клітинах, зокрема регулювання експресії антиоксидантних ферментів, що допомагають запобігти пошкодженню ДНК і зупинити прогресування серцево-судинних захворювань [6, 7]. SIRT1 може брати участь у регулюванні процесів клітинного старіння та апоптозу. В ендотеліальних клітинах SIRT1 може сприяти збереженню їхньої життєздатності та запобігати передчасному старінню, і це може бути корисним для збереження функції судин у людей старших вікових груп [7].

Отже, експресія SIRT1 в ендотеліальних клітинах може мати багато позитивних ефектів на здоров'я серцево-судинної системи та метаболізм загалом. Ці ефекти досягаються внаслідок різноманітних молекулярних механізмів: регулювання запалення, збільшення продукції NO, зниження рівня глюкози в крові та запобігання клітинному старінню.

Висновки

1. Рівень SIRT1 виявився нижчим у хворих на ХОЗЛ, ХКС і при їх коморбідному перебігу, ніж у контрольній групі практично здорових осіб.

2. Рівень hsCRP вищий у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням щодо показника контрольної групи.

3. Встановили вищий рівень NOS3/eNOS у хворих на ХОЗЛ, ХКС і при їх коморбідному перебігу порівняно з параметром у контрольній групі.

4. Визначили сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 і рівнем hsCRP, а також слабку позитивну кореляцію між рівнем SIRT1 і NOS3/eNOS.

5. Системне запалення й ендотеліальна дисфункція – головні механізми, що залучені в прогресування ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні плейотропних ефектів і багатогранних молекулярних взаємодій SIRT1 для пошуку ефективних нових терапевтичних стратегій при ХОЗЛ і ХКС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 12.06.2023

Відомості про авторів:

Чобану Я. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6810-6491

Ілашук Т. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0094-8315

Information about the authors:

Chobanu Ya. V., MD, PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ilyashuk T. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

References

1. World Health Organization. (2020, 9 December). *The top 10 causes of death*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Aslani, M. R., Matin, S., Nemat, A., Mesgari-Abbasi, M., Ghorbani, S., & Ghobadi, H. (2020). Effects of conjugated linoleic acid supplementation on serum levels of interleukin-6 and sirtuin 1 in COPD patients. *Avicenna journal of phytomedicine*, 10(3), 305-315.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. (2020). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report)*. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
4. Polverino, F., Celli, B. R., & Owen, C. A. (2018). COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary circulation*, 8(1), 2045894018758528. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
5. Huertas, A., Guignabert, C., Barberà, J. A., Bärsch, P., Bhattacharya, J., Bhattacharya, S., Bonsignore, M. R., Dewachter, L., Dinh-Xuan, A. T., Dorf-müller, P., Gladwin, M. T., Humbert, M., Kotsimbos, T., Vassilakopoulos, T., Sanchez, O., Savale, L., Testa, U., & Wilkins, M. R. (2018). Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: Highlights from basic research to therapy. *The European respiratory journal*, 51(4), 1700745. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2017>
6. Aggarwal, S., Banerjee, S. K., Talukdar, N. C., & Yadav, A. K. (2020). Post-translational Modification Crosstalk and Hotspots in Sirtuin Interactors Implicated in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in genetics*, 11, 356. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00356>
7. Kane, A. E., & Sinclair, D. A. (2018). Sirtuins and NAD+ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. *Circulation research*, 123(7), 868-885. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312498>

8. D'Onofrio, N., Servillo, L., & Balestrieri, M. L. (2018). SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection. *Antioxidants & redox signaling*, 28(8), 711-732. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7178>
9. Li, P., Liu, Y., Burns, N., Zhao, K. S., & Song, R. (2017). SIRT1 is required for mitochondrial biogenesis reprogramming in hypoxic human pulmonary arteriolar smooth muscle cells. *International journal of molecular medicine*, 39(5), 1127-1136. <https://doi.org/10.3892%2Fijmm.2017.2932>
10. Stupchuk, M. S., & Voznesenskaja, T. Yu. (2017). Bioloichna rol syrtuiniv v eukariotiv [Biological effects and properties of eukaryotic sirtuins]. *Fizioloichnyi zhurnal*, 63(4), 105-113. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz63.04.105>
11. Hodge, G., Tran, H. B., Reynolds, P. N., Jersmann, H., & Hodge, S. (2020). Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620905280. <https://doi.org/10.1177/1753466620905280>
12. Conti, V., Corbi, G., Manzo, V., Malangone, P., Vitale, C., Maglio, A., Cotugno, R., Capaccio, D., Marino, L., Selleri, C., Stellato, C., Filippelli, A., & Vatrella, A. (2018). SIRT1 Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells Correlates with Altered Lung Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 9391261. <https://doi.org/10.1155/2018/9391261>
13. Zhou, S., Dai, Y. M., Zeng, X. F., & Chen, H. Z. (2020). Circadian Clock and Sirtuins in Diabetic Lung: A Mechanistic Perspective. *Frontiers in endocrinology*, 11, 173. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00173>
14. Grabowska, W., Sikora, E., & Bielak-Zmijewska, A. (2017). Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*, 18(4), 447-476. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>
15. Di Vincenzo, S., Heijink, I. H., Noordhoek, J. A., Cipollina, C., Siena, L., Bruno, A., Ferraro, M., Postma, D. S., Gjomarkaj, M., & Pace, E. (2018). SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(4), 2272-2282. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13509>

Парадокс ожиріння при хронічній серцевій недостатності з помірно зниженою та збереженою фракцією лівого шлуночка: вплив на прогноз хворих за даними п'ятирічного спостереження

П. П. Бідзіля *^{1,B,C}, В. Г. Каджарян ^{1,A,D}, М. В. Бичко ^{2,E,F}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Ужгородський національний 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 парадокс ожиріння шляхом вивчення впливу надлишкової маси тіла (НМТ) й абдомінального ожиріння на прогноз при хронічній серцевій недостатності (ХСН) з помірно зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) за результатами п'ятирічного періоду спостереження.

Матеріали та методи. У відкрите, проспективне, п'ятирічне дослідження в паралельних групах увійшли 314 пацієнтів із ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ (середній вік – 65,3 ± 11,2 року): 1 група – 66 хворих із нормальною масою тіла; 2 група – 67 осіб із НМТ; 3 група – 90 пацієнтів з абдомінальним ожирінням I ступеня; 4 група – 91 хворий на ожиріння II–III ступенів.

Як несприятливі серцево-судинні події (ССП) досліджували кумулятивну кінцеву точку (ККТ), серцево-судинну смерть і повторну госпіталізацію внаслідок декомпенсації ХСН.

Результати. Встановлено, що зайва вага (НМТ та абдомінальне ожиріння I–III ступенів) не впливала на поширеність і спектр ССП у хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ. При НМТ порівняно з групою ожиріння I ступеня частіше визначали досягнення ККТ (на 15,4 %; $\chi^2 = 3,95$, $p < 0,05$) та випадки повторної госпіталізації (на 19,0 %; $\chi^2 = 5,6$, $p < 0,05$).

Супутня НМТ асоціювалась зі збільшенням ризику швидшого настання ККТ (HR 1,46; 95 % ДІ 1,1–2,2, $p < 0,05$) та повторної госпіталізації (HR 1,53; 95 % ДІ 1,1–2,4, $p < 0,05$).

Висновки. При ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ впродовж п'ятирічного періоду спостереження наявність зайвої ваги (НМТ та абдомінальне ожиріння I–III ступенів) не впливає на поширеність і спектр ССП. За наявності НМТ порівняно з абдомінальним ожирінням I ступеня частіше фіксували досягнення ККТ та повторну госпіталізацію внаслідок декомпенсації захворювання. Це може бути свідченням існування парадоксу ожиріння.

Найбільш несприятливий вплив на прогноз хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ чинить супутня НМТ, коли визначають вірогідне зростання ризику швидшого настання ККТ і повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, помірно знижена фракція викиду, збережена фракція викиду, надлишкова маса тіла, ожиріння, прогнозування.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 303-308

*E-mail: pbidzilya@ukr.net

Obesity paradox in chronic heart failure with moderately reduced or preserved left ventricular ejection fraction: impact on a prognosis for patients according to a five-year follow-up

P. P. Bidzilya, V. H. Kadzharian, M. V. Bychko

Aim. To investigate the obesity paradox by studying the impact of overweight and abdominal obesity on the prognosis in chronic heart failure (CHF) patients with moderately reduced or preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) by five-year follow-up results.

Materials and methods. A prospective, open, parallel-group study included 314 CHF patients with moderately reduced or preserved LVEF, average age was 65.3 ± 11.2 years. Group 1 – 66 patients with normal weight; Group 2 – 67 overweight patients; Group 3 – 90 patients with I degree abdominal obesity; Group 4 – 91 subjects with II–III degrees of obesity.

Adverse cardiovascular events (CVEs) were studied as a cumulative endpoint, cardiovascular death, and rehospitalization due to decompensated CHF.

Results. It has been found that excess body weight (overweight and I–III degrees of abdominal obesity) did not affect the prevalence and spectrum of adverse CVEs in CHF patients with moderately reduced and preserved LVEF. In overweight patients, compared to I degree obesity group, the incidence of cumulative end point (by 15.4 %; $\chi^2 = 3.95$, $p < 0.05$) and cases of re-hospitalization (by 19.0 %; $\chi^2 = 5.6$, $p < 0.05$) were more often observed.

Concomitant overweight was associated with an increased risk for faster onset of the cumulative end point (HR 1.46, 95 % CI 1.1–2.2, $p < 0.05$) and re-hospitalization (HR 1.53, 95 % CI 1.1–2.4, $p < 0.05$).

Conclusions. The presence of excess body weight (overweight and I–III degrees of abdominal obesity) did not affect the prevalence and spectrum of adverse CVEs in CHF patients with moderately reduced and preserved LVEF during the five-year follow-up. In the presence of overweight, in comparison with I degree abdominal obesity, the incidence of cumulative end point and re-hospitalization due to the disease decompensation were more often observed, which could be evidence for the existence of the obesity paradox.

The most adverse effect on the prognosis in CHF patients with moderately reduced and preserved LVEF caused by concomitant overweight, in the presence of which, there was a significant increase in the risk for more faster onset of cumulative end point and re-hospitalization due to decompensation of the disease.

Key words:

chronic heart failure, moderately reduced ejection fraction, preserved ejection fraction, overweight, obesity, prognosis.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 303-308

На початку 2000 років з'явилися дані щодо кращого клінічного перебігу й виживаності хворих на ожиріння та хронічну серцеву недостатність (ХСН) [1,3,7,15,20] порівняно з недостатньою, надлишковою та нормальною масою тіла незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) [2,4,5,17,21]. Дослідники визначили це як «парадокс ожиріння», або «зворотну епідеміологію» [4].

Продовження вивчення парадоксу ожиріння з відкриттям надалі «парадоксу холестерину» [5,25], коли нижчі показники всіх видів холестерину супроводжувались тяжчим перебігом і наслідками ХСН, сприяло розвитку теорії «зворотної епідеміології» [6,7,8,9]. Нині ХСН визначають як «зворотний метаболічний синдром» [10], що має такі компоненти: системна та локальна міокардіальна інсулінорезистентність; мітохондріальна дисфункція; втрата маси тіла, що прогресує та в термінальному періоді ХСН спричиняє настання «кардіальної кахексії»; міокардіальна енергетична недостатність внаслідок пригнічення метаболізму ліпідів, що зумовлює перехід від жирних кислот до глюкози як основного енергетичного субстрату з наступним зниженим окисним фосфорилуванням і порушенням утворення АТФ [6,10,11].

Поясненням парадоксу ожиріння в умовах ХСН може бути також синдром-комплекс недоїдання – запалення (Malnutrition-inflammation complex syndrome, MICS) та ендотоксин-ліпополісахаридна гіпотеза [1,12,14]. Зважаючи на це, серцеву кахексію визначають як незалежний предиктор серцево-судинних подій в умовах ХСН [13,14]. Комбінація гіпоальбумінемії та активації цитокінового каскаду зі збільшенням вмісту фактора некрозу пухлин- α у хворих на ХСН супроводжується розвитком синдрому протеїн-енергетичного недоїдання, який шляхом прямого та/або опосередкованого впливу спричиняє серцеву кахексію [14]. Ендотоксин-ліпідна гіпотеза ґрунтується на здатності холестерину крові зв'язуватись, інгібувати та елімінувати прозапальні цитокіни й ендотоксини, що зменшує їхній пошкоджувальний вплив [14]. Саме тому високі рівні холестерину при ХСН можуть бути проявом компенсаторної реакції організму для забезпечення більшого молекулярного субстрату для зв'язування з ендотоксинами та їх наступною елімінацією, зменшуючи прояви прозапальної активації або запобігаючи їм. Ці зміни можуть бути поясненням механізму парадоксу холестерину [5,7,9,15,25].

Інша гіпотеза визначає ХСН як катаболічний стан, а парадокс ожиріння пояснює більшими вихідними метаболічними резервами організму, що прогностично є сприятливішим. Втрата маси тіла внаслідок зменшення м'язової частки асоціюється з тяжчим перебігом захворювання [7,12].

Дослідження нейрогуморальної ланки почасти пояснює парадокс ожиріння у хворих на ХСН нижчим вмістом та експресією натрійуретичних пептидів [16]. Завдяки цьому клінічну симптоматику визначають на початкових стадіях ХСН, і хворі раніше отримують адекватну терапію [8,9].

Встановлено також, що пацієнтам із ХСН на тлі ожиріння притаманний нижчий сироватковий вміст норадреналіну щодо хворих із нормальною та недостатньою масою тіла. Враховуючи пряму кореляційну залежність ступеня симпатичної гіперактивації з

більшою частотою виникнення несприятливих серцево-судинних подій (ССП) в умовах ХСН, це може бути ще одним поясненням механізму парадоксу ожиріння у таких хворих [2,3,11]. Крім того, у пацієнтів із ХСН та супутнім ожирінням визначають вищі вихідні параметри артеріального тиску. Це сприяє кращому перенесенню терапії адекватними дозами β -адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоністів альдостерону та, теоретично, може покращувати прогноз [1,4].

Отже, суперечливі результати досліджень спричинили наукову дискусію щодо патологічної [17,18,22] чи «протективної» ролі ожиріння при вже наявній маніфестній ХСН [19,20,22].

Мета роботи

Дослідити парадокс ожиріння шляхом вивчення впливу надлишкової маси тіла й абдомінального ожиріння на прогноз при хронічній серцевій недостатності з помірно зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за результатами п'ятирічного періоду спостереження.

Матеріали і методи дослідження

У відкрите проспективне дослідження в паралельних групах залучили 314 пацієнтів із ХСН і помірно зниженою, збереженою ФВ ЛШ. Вік хворих – 40–85 ($65,3 \pm 11,2$) років. 3-поміж обстежених 184 (58,6 %) жінки і 130 (41,4 %) чоловіків, котрі надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Сформували 4 групи хворих на ХСН, враховуючи показник індексу маси тіла (ІМТ):

1 група – 66 пацієнтів (38 (57,6 %) жінок і 28 (42,4 %) чоловіків) із нормальною вагою, ІМТ – $23,90 \pm 0,87$ кг/м², середній вік – $66,4 \pm 11,1$ року;

2 група – 67 осіб (34 (50,7 %) жінки і 33 (49,3 %) чоловіки) із надлишковою масою тіла (НМТ), ІМТ – $28,20 \pm 1,15$ кг/м², середній вік – $65,9 \pm 12,1$ року;

3 група – 90 хворих (54 (60,0 %) жінки і 36 (40,0 %) чоловіків) на абдомінальне ожиріння I ступеня, ІМТ – $32,20 \pm 1,43$ кг/м², середній вік – $65,4 \pm 10,7$ року;

4 група – 91 пацієнт (58 (63,7 %) жінок і 33 (36,3 %) чоловіки) з абдомінальним ожирінням II–III ступенів, ІМТ – $39,50 \pm 3,89$ кг/м², середній вік – $64,1 \pm 10,6$ року.

Хворі на ожиріння II та III ступенів об'єднані в одну групу через відсутність вірогідних відмінностей за вихідними клініко-демографічними, анамнестичними та клінічними показниками, а також для зменшення проявів роздробленості під час статистичного опрацювання даних.

За віком, статтю, функціональним класом ХСН та основними клініко-анамнестичними показниками групи дослідження зіставні.

Критерії залучення в дослідження – клінічна, об'єктивна симптоматика та еходоплеркардіографічні ознаки ХСН із помірно зниженою (41–49 %) та збереженою ФВ ЛШ (≥ 50 %) II–III функціонального класу за класифікацією NYHA з нормальною, надлишковою масою тіла й абдомінальним ожирінням I–III ступенів, що спричинена хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стено-

1

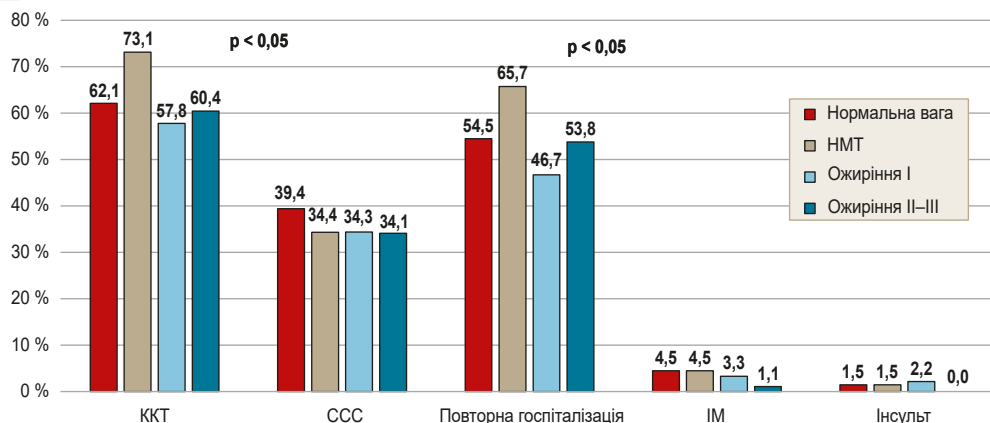


Рис. 1. Структура ССП у хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ, враховуючи ІМТ, за даними п'ятирічного спостереження.

кардія напруження, дифузний і постінфарктний кардіосклероз) та/або артеріальною гіпертензією, письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення – IV функціональний клас ХСН, гострий коронарний синдром та/або гострі порушення мозкового кровообігу впродовж 6 місяців, кардіоміопатії, тяжкі прояви ниркової та печінкової недостатності, онкопатологія, анемічний синдром середнього й тяжкого ступенів, недостатня маса тіла (ІМТ <18,5 кг/м²), вік менше ніж 18 років, декомпенсовані форми цукрового діабету, відмова хворого від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Верифікацію діагнозу ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ здійснили за критеріями, що запропоновані клінічними рекомендаціями European Society of Cardiology [23], Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [24].

Пацієнтам, яких залучили в дослідження, здійснили комплексне клінічне обстеження, враховуючи скарги, анамнестичні й об'єктивні дані, результати лабораторних та інструментальних методів, за чинними стандартами. Після виписки за пацієнтами здійснювали амбулаторний нагляд. Скарги, загальне самопочуття, наявність і кількість ССП оцінювали під час контакту телефоном або особистого візиту через 12, 24 і 60 місяців (або при повторній госпіталізації). Як ССП досліджували кумулятивну кінцеву точку (ККТ), серцево-судинну смерть (ССС) і повторну госпіталізацію внаслідок декомпенсації ХСН.

Під час роботи дотримувалися морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ІСН/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.) та чинного законодавства України.

Статистично дані опрацювали із застосуванням пакету статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу про розподіл кількісних показників оцінювали, використовуючи критерій Шапіро–Віллка. Категоріальні значення аналізували, застосовуючи χ^2 -тест із поправкою Єйтса для малої вибірки. Вживаність протягом п'ятирічного періоду визначали методом множинних оцінок Кап-

ла–Маєра з розрахунком Log-rank тесту Hazard Ratio (HR) – відношення ризиків. Дані наведено як медіану, 25 і 75 перцентилі (Me (Q25; Q75)), абсолютне значення та відсоток (n (%)). Відмінності статистичних даних вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

У межах дослідження за результатами проспективного п'ятирічного спостереження (медіана – 33 (13; 60) місяці) проаналізували прогностичний вплив зайвої маси тіла на перебіг ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ. Констатуємо, що загалом у хворих на ХСН із супутньою НМТ та ожирінням несприятливі ССП виявили у 156 (62,9 %) випадках, CCC – у 85 (34,3 %), повторну госпіталізацію – у 135 (54,4 %), нефатальний ІМ – у 7 (2,8 %), інсульт – у 3 (1,2 %) пацієнтів. У групі хворих на ХСН із нормальною вагою впродовж п'ятирічного періоду ССП зафіксували в 41 (62,1 %) хворого, CCC – у 26 (39,4 %), повторну госпіталізацію внаслідок декомпенсації захворювання – у 36 (54,5 %) випадках, нефатальний ІМ перенесли 3 (4,5 %) пацієнти, інсульт – 1 (1,5 %). Отже, зайва маса тіла загалом (НМТ та абдомінальне ожиріння I–III ступенів) не впливала на поширеність і спектр ССП при ХСН з помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ.

Вивчення частоти ССП залежно від ІМТ показало: впродовж п'ятирічного періоду в групі пацієнтів із НМТ на відміну від обстежених з ожирінням I ступеня частіше фіксували досягнення ККТ (на 15,4 %; $\chi^2 = 3,95$, $p < 0,05$) та випадки повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН (на 19,0 %; $\chi^2 = 5,6$; $p < 0,05$). Не зафіксували вірогідні відмінності за показниками, що вивчали, порівняно з групою хворих на абдомінальне ожиріння II–III ступенів (рис. 1).

Аналіз методом Каплана–Маєра з розрахунком Log-rank коефіцієнта та відношення ризиків (HR) щодо настання несприятливих ССП дав підстави констатувати: при супутній НМТ у хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ спостерігали зростання ризику швидшого настання ККТ (HR 1,46, 95 %; ДІ 1,1–2,2,

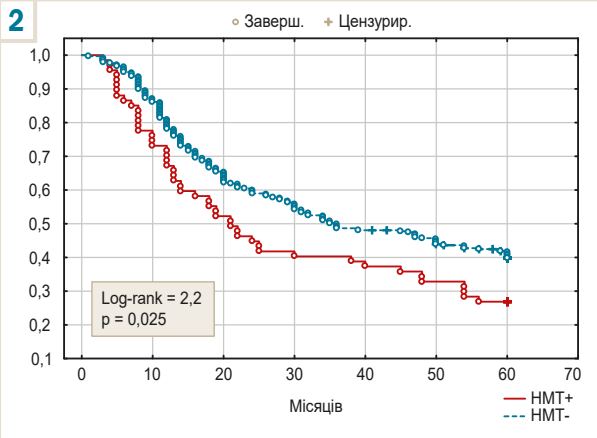


Рис. 2. Результати аналізу методом Каплана–Маєра щодо досягнення ККТ впродовж п'ятирічного періоду у хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ залежно від наявності НМТ.

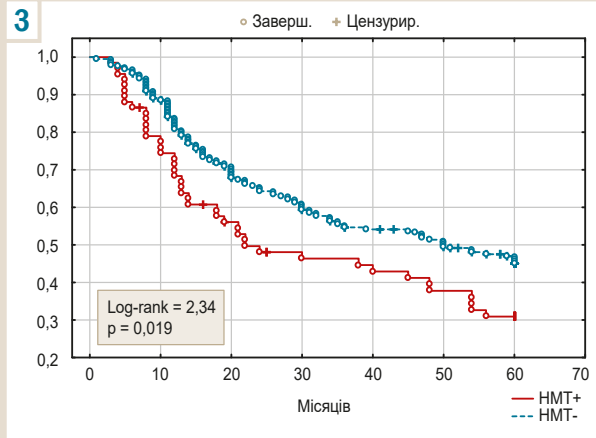


Рис. 3. Результати аналізу методом Каплана–Маєра щодо повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН у пацієнтів із ХСН і помірно зниженою, збереженою ФВ ЛШ впродовж п'ятирічного періоду залежно від наявності НМТ.

$p < 0,05$) (рис. 2) і повторної госпіталізації (HR 1,53; 95 % ДІ 1,1–2,4, $p < 0,05$) (рис. 3).

Обговорення

За результатами дослідження, не виявлено вірогідного впливу зайвої маси тіла загалом (НМТ та абдомінальне ожиріння I–III ступенів) на поширеність несприятливих ССП при ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ впродовж п'ятирічного спостереження.

Втім, наступне вивчення, враховуючи різні спектри ІМТ, дало підстави констатувати при супутній НМТ більшу поширеність ККТ (на 15,4 %, $p < 0,05$) і випадків повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання (на 19,0 %, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, які мали абдомінальне ожиріння I ступеня. Дані, що одержали, підтвердили існування парадоксу ожиріння (у цьому випадку, I ступеня) у хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ. Зазначимо, що інші автори також показали «компенсаторну роль» саме ожиріння I ступеня, а початкова градація зайвої ваги, зокрема НМТ, має гірший прогноз [1,4].

Разом із тим, наявність абдомінального ожиріння II–III ступенів в інших дослідженнях супроводжувалась зростанням смертності та повторних епізодів декомпенсації ХСН [13,14]. Так, найнижчі показники смертності встановили в пацієнтів з ІМТ 30,0–34,9 кг/м², найвищі – у хворих із ІМТ <30,0 кг/м² і >35 кг/м² [17]. Ожиріння III ступеня в пацієнтів із тяжкою ХСН також супроводжувалось збільшенням смертності та найнижчою виживаністю (28,6 %) порівняно з обстеженими, які мали нормальну масу тіла (48,4 %) й ожиріння I–II ступенів (57,4 %) [20]. Під час нашого дослідження не виявили вірогідні відмінності за досліджуваними показниками порівняно з групою хворих на абдомінальне ожиріння II–III ступенів.

Наголосимо, що при ішемічній хворобі серця й артеріальній гіпертензії зниження маси тіла доведено покращує перебіг захворювання, а в хворих на ХСН за таких умов фіксують зростання ризику смерті та повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання паралельно зі зниженням якості життя [5,6].

Існування парадоксу ожиріння сприяло перегляду тактики ведення хворих на ХСН, що позначилось на сучасних клінічних настановах. Пацієнтам із ХСН з ожирінням I ступеня (ІМТ <35 кг/м²) зниження маси тіла не показано, а при значному ожирінні (ІМТ >35 кг/м²) зменшення маси тіла рекомендовано для полегшення симптомів захворювання та поліпшення толерантності до фізичного навантаження [23,24].

Аналіз результатів методом Каплана–Маєра з розрахунком Log-rank коефіцієнта та відношення ризиків (HR) показав: супутня НМТ у хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ порівняно з іншими спектрами ІМТ загалом асоціюється з вірогідним зростанням ризику швидшого настання ККТ і повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання (в 1,46 і 1,53 раза відповідно, $p < 0,05$). Це підтвердило наявні дані про несприятливий вплив НМТ на перебіг і наслідки ХСН, наведені в інших дослідженнях [1,4,17]. На нашу думку, для поглиблення знань щодо існування парадоксу ожиріння у хворих із різними фенотипами ХСН у дослідження варто залучити осіб із недостатньою масою тіла.

Висновки

1. У хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ, за результатами п'ятирічного спостереження, наявність зайвої маси тіла (надлишкова маса тіла й абдомінальне ожиріння I–III ступенів) не впливає на поширеність і спектр несприятливих ССП.

2. У хворих на ХСН із помірно зниженою, збереженою ФВ ЛШ і супутньою НМТ частіше спостерігали досягнення ККТ і повторну госпіталізацію внаслідок декомпенсації захворювання порівняно з пацієнтами з абдомінальним ожирінням I ступеня. Це може свідчити про існування парадоксу ожиріння.

3. Найбільш несприятливий вплив на прогноз хворих на ХСН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ чинить супутня НМТ, коли спостерігають вірогідне зростання ризику швидшого настання ККТ і повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у відокремленому дослідженні наявності парадоксу ожиріння при різних фенотипах ХСН (зі зниженою, помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ) із залученням пацієнтів, які мають недостатню масу тіла.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках ініціативної 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 (2014–2019).

Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 17.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 02.06.20223

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-2451-317X

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

ORCID ID: 0000-0003-2542-7142

Бичко М. В., д-р мед. наук, професор, каф. госпітальної терапії, Ужгородський національний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-7880-6581

Information about the authors:

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

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

Bychko M. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Therapy, Uzhhorod National University, Ukraine.

References

- Fröhlich, H., Frey, N., Frankenstein, L., & Täger, T. (2022). The Obesity Paradox in Heart Failure: Is It Still Valid in Light of New Therapies? *Cardiology*, 147(5-6), 529-538. <https://doi.org/10.1159/000527332>
- 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>
- Carbone, S., Canada, J. M., Billingsley, H. E., Siddiqui, M. S., Elagizi, A., & Lavie, C. J. (2019). Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vascular health and risk management*, 15, 89-100. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S168946>
- Zhang, J., Hayden, K., Jackson, R., & Schutte, R. (2020). Associations of weight changes with all-cause, cancer and cardiovascular mortality: A prospective cohort study. *Public health in practice (Oxford, England)*, 2, 100065. <https://doi.org/10.1016/j.puhp.2020.100065>
- 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>
- Maurya, S. K., Carley, A. N., Maurya, C. K., & Lewandowski, E. D. (2023). Western Diet Causes Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Metabolic Shifts After Diastolic Dysfunction and Novel Cardiac Lipid Derangements. *JACC. Basic to translational science*, 8(4), 422-435. <https://doi.org/10.1016/j.jacmts.2022.10.009>
- Zhao, L., Zhao, X., Tian, P., Liang, L., Huang, B., Huang, L., Feng, J., Zhang, Y., & Zhang, J. (2023). Predictive value of remnant cholesterol level for all-cause mortality in heart failure patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1063562. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1063562>
- González-Colaço Harmand, M., García-Sanz, M. D. M., Agustí, A., Prada-Arroondo, P. C., Domínguez-Rodríguez, A., Grandal-Leirós, B., Peña-Otero, D., Negrín-Mena, N., López-Hernández, J. J., & Díez-Villanueva, P. (2022). Review on the management of cardiovascular risk factors in the elderly. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 19(11), 894-927. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2022.11.008>
- Jin, J., Shi, Z., & Pang, X. (2021). Association between low-density lipoprotein cholesterol level and mortality in patients with cardiogenic shock: a retrospective cohort study. *BMJ open*, 11(7), e044668. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044668>
- Ozcan Cetin, E. H., Cetin, M. S., Özbay, M. B., Yaman, N. M., Könte, H. C., Ekizler, F. A., Tak, B. T., Kara, M., Temizhan, A., Özcan, F., Özeke, Ö., Çay, S., Topaloglu, S., & Aras, D. (2020). The other side of the medallion in heart failure: Reverse metabolic syndrome. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 30(11), 2041-2050. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.06.027>
- Huang, Z. M., Chen, W. R., Su, Q. W., & Huang, Z. W. (2021). Prognostic Impact of Metabolic Syndrome in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 704446. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.704446>
- Prausmüller, S., Heitzinger, G., Pavo, N., Spinka, G., Goliash, G., Arfsten, H., Gabler, C., Strunk, G., Hengstenberg, C., Hülsmann, M., & Bartko, P. E. (2022). Malnutrition outweighs the effect of the obesity paradox. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(3), 1477-1486. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12980>
- Liu, L., Qian, J., Li, Y., Ni, Y., Zhao, Y., & Che, L. (2023). Effects of obesity on short-term mortality in patients with acute heart failure under different nutritional status. *BMC cardiovascular disorders*, 23(1), 221. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03206-x>
- Chien, S. C., Chandramouli, C., Lo, C. I., Lin, C. F., Sung, K. T., Huang, W. H., Lai, Y. H., Yun, C. H., Su, C. H., Yeh, H. I., Hung, T. C., Hung, C. L., & Lam, C. S. P. (2021). Associations of obesity and malnutrition with cardiac remodeling and cardiovascular outcomes in Asian adults: A cohort study. *PLoS medicine*, 18(6), e1003661. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003661>
- McGrannaghan, 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>
- Aoki, S., Yamagishi, K., Kihara, T., Tanaka, M., Imano, H., Muraki, I., Shimizu, Y., Hayama-Terada, M., Umesawa, M., Sankai, T., Okada, T., Kitamura, A., Kiyama, M., & Iso, H. (2023). Risk factors for pre-heart failure or symptomatic heart failure based on NT-proBNP. *ESC heart failure*, 10(1), 90-99. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14149>
- Butt, J. H., Petrie, M. C., Jhund, P. S., Sattar, N., Desai, A. S., Køber, L., Rouleau, J. L., Swedberg, K., Zile, M. R., Solomon, S. D., Packer, M., & McMurray, J. J. V. (2023). Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *European heart journal*, 44(13), 1136-1153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad083>
- Fu, L., Zhou, Y., Sun, J., Zhu, Z., & Tai, S. (2022). Abdominal Obesity Is Associated with an Increased Risk of All-Cause Mortality in Males but Not in Females with HFpEF. *Cardiovascular therapeutics*, 2022, 2950055. <https://doi.org/10.1155/2022/2950055>
- Fonseca, G. W. P. D., & von Haehling, S. (2022). The fatter, the better in old age: the current understanding of a difficult relationship. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 25(1), 1-6. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000802>
- Guo, L., Liu, X., Yu, P., & Zhu, W. (2022). The "Obesity Paradox" in Patients With HFpEF With or Without Comorbid Atrial Fibrillation. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 743327. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.743327>
- Fushtey, I. M., Podsevakhina, S. L., Palamarchuk, A. I., & Tkachenko, O. V. (2021). Features of dyslipidemia and its influence on endothelial functional state in patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension. *Modern Medical Technology*, (1), 4-9. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.1](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.1)
- Sciomer, 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>
- 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>

24. 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 sertsevoi 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].
25. 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>

Чи можливо скасувати приймання глюкокортикоїдів при ревматоїдному артриті на тлі застосування синтетичних хворобомодифікувальних засобів?

О. Б. Яременко ^{A,B,E,F}, Г. М. Микитенко ^{*A,B,C,D}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Мета роботи – вивчити можливість скасувати приймання глюкокортикоїдів (ГК) або досягнення їхньої цільової дози при застосуванні традиційних синтетичних хворобомодифікувальних засобів у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 270 хворих на РА, яким на початку застосування хворобомодифікувальної терапії (ХМТ) синтетичними базисними засобами додатково призначили ГК у зв'язку з помірно чи високою активністю хвороби. Серед пацієнтів 234 (86,6 %) жінки, середній вік хворих становив $51,20 \pm 0,71$ року, тривалість перебігу захворювання – $50,20 \pm 3,82$ місяця. Ревматоїдний фактор виявили у 64,8 % осіб, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) – у 66,6 %. ХМТ передбачала приймання метотрексату ($n = 91$), лефлуноміду ($n = 95$), сульфасалазину ($n = 51$), гідроксихлорохіну ($n = 3$) або їхніх комбінацій ($n = 126$). Статистичне опрацювання даних виконано з використанням програми SPSS 22.0.

Результати. Протягом 3 років спостереження скасувати ГК вдалося в 33 % хворих у період від 3 до 30 місяців, переважно в перше півріччя. Серед пацієнтів, які продовжили приймати ГК, цільової дози ($<7,5$ мг/д) вдалося досягти лише у 32,6 % випадків. З-поміж тих, хто продовжив приймання ГК, порівняно з хворими, яким скасували ГК, вірогідно більше жінок (89,5 % vs 80,8 %), осіб із АЦЦП (88,4 % vs 55,0 %), вищими показниками DAS-ШОЕ ($5,29 \pm 0,10$ vs $4,84 \pm 0,15$) та вираженішими структурними змінами за шкалою SHS ($43,40 \pm 2,42$ vs $32,40 \pm 2,71$). За даними логістичного регресійного аналізу, з ризиком продовження лікування ГК вірогідно асоціювались жіноча стать (OR 2,39), похилий вік пацієнтів (OR 1,02), АЦЦП-позитивність (OR 3,73), активність хвороби за DAS-ШОЕ (OR 1,19) та структурні суглобові зміни (OR 1,01). З неможливістю досягти цільової дози ГК протягом усього періоду спостереження асоціювалася тільки ініціальна доза ГК $\geq 7,5$ мг/д (OR 6,32).

Висновки. На тлі ХМТ традиційними синтетичними засобами лише третині хворих на РА можна скасувати ГК, здебільшого в перші 6 місяців. Серед пацієнтів, які змушені продовжити приймання ГК, цільової дози досягають 33 % осіб. Незалежними предикторами неможливості скасування ГК є жіноча стать, похилий вік, АЦЦП-позитивність, вища активність РА за DAS-ШОЕ та вираженіша суглобова деструкція на вихідному етапі. Негативний прогностичний фактор досягнення цільової дози ГК – їхня ініціальна доза $\geq 7,5$ мг/д.

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, глюкокортикоїди, хворобомодифікувальна терапія.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 309-315

*E-mail: mikitenko@hotmail.com

Is it possible to discontinue glucocorticoids in rheumatoid arthritis with the use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs?

O. B. Iaremenko, H. M. Mykytenko

The aim of the work is to study the possibility of glucocorticoid (GC) discontinuation or their target dose achievement in patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Materials and methods. 270 pts with RA (women – 86.6 %) aged 51.2 ± 0.71 years, with a disease duration of 50.20 ± 3.82 months were examined. Rheumatoid factor was found in 64.8 % of individuals, anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP) antibodies – in 66.6 %. DMARD therapy included methotrexate ($n = 91$), leflunomide ($n = 95$), sulfasalazine ($n = 51$), hydroxychloroquine ($n = 3$) or its combination ($n = 126$). The SPSS (version 22.0) software was used for the statistical analysis.

Results. During the 3-year study, GC was withdrawn in 33 % of pts in the period from 3 to 30 months (mostly in the first 6 months). Among those who continued to take GC, the target dose (<7.5 mg/d) was achieved only in 32.6 % of pts. Among pts continuously receiving GC, compared with pts who discontinued GC therapy, there were significantly more women (89.5 % vs. 80.8 %), ACCP-positive pts (88.4 % vs. 55.0 %), with higher DAS-ESR values (5.29 ± 0.10 vs. 4.84 ± 0.15) and more pronounced structural changes on the SHS scale (43.40 ± 2.42 vs. 32.40 ± 2.71).

According to the logistic regression analysis, female sex (OR 2.39), elderly pts (OR 1.02), ACCP-positivity (OR 3.73), disease activity by DAS-ESR (OR 1.19) and structural joint changes (OR 1.01) were significantly associated with the risk of continuing GC treatment. Only the initial dose of GC ≥ 7.5 mg/d was associated with the inability to reach the target dose of GC during the entire follow-up period (OR 6.32).

Conclusions. Despite of the treatment with conventional synthetic DMARD, only a third of RA pts can withdraw GC, mostly in the first 6 months. For the pts who continue taking GC, the target dose can be achieved in 33 % of them. Independent predictors of the impossibility to withdraw GC are female sex, old age, ACCP-positivity, higher RA activity according to DAS-ESR and more pronounced joint destruction in early stages. An initial GC dose ≥ 7.5 mg/d is a negative prognostic factor in achieving the target dose.

Key words:

rheumatoid arthritis, glucocorticoids, disease-modifying therapy.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 309-315

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне запальне захворювання суглобів із системними проявами [15,16]. Сучасне лікування РА передбачає призначення передусім синтетичних хворобомодифікувальних препаратів, як-от метотрексату (МТ), лефлуноміду (ЛЕФ) чи сульфасалазину (СС) окремо або в комбінації.

Поряд із хворобомодифікувальною терапією (ХМТ) невід'ємною складовою менеджменту хворих на РА помірної та високої активності на початку лікування є призначення глюкокортикоїдів (ГК). Після МТ ці препарати найчастіше застосовують для хронічної терапії хворих на РА [5]. За чинними рекомендаціями, ГК використовують як так звану міст-терапію до початку реалізації дії хворобомодифікувальних препаратів (ХМП) [7,15,16,17,18].

Показано здатність ГК не лише контролювати активність захворювання, але й сповільнювати рентгенографічне прогресування суглобової деструкції [14]. Незважаючи на майже 70-річний досвід застосування ГК у ревматології, з'являються нові відомості про механізм дії цих препаратів, зокрема при РА [8]. Так, на тваринних моделях показано, що протизапальний ефект ГК зумовлений їхнім впливом не тільки на імунні, але й на стромальні клітини.

За даними фахової літератури, частота застосування ГК на початку лікування РА становить 48–77 % [3]. Згідно з результатами, що одержані за опитувальником QUEST-RA, майже 50 % пацієнтів з РА перебувають на хронічній терапії ГК і в клінічних випробуваннях, і в реальній клінічній практиці зі значними відмінностями залежно від країни проживання [11]. Втім, оскільки приймання ГК пов'язане з виникненням серйозних побічних ефектів, у рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR) з лікування РА наголошено на важливості застосування цих препаратів у найменшій ефективній дозі протягом найкоротших термінів [16,17,18].

Отже, питання щодо можливості скасування застосування ГК чи принаймні зниження їхньої дози до відносно безпечної цільової (менше ніж 7,5 мг/д) після початку клінічної реалізації дії традиційних синтетичних ХМП є вкрай актуальним. Чимало публікацій присвячено вивченню прогностичних факторів, що впливають на можливість скасування ГК при РА [3,9,10,21], але наведені дані доволі суперечливі.

Мета роботи

Вивчити можливість скасувати приймання глюкокортикоїдів або досягнення їхньої цільової дози при застосуванні традиційних синтетичних хворобомодифікувальних засобів у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали і методи дослідження

В одноцентрове проспективне дослідження залучили 270 хворих на РА, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва». Пацієнти починали приймання одного з варіантів ХМТ: вперше чи після неефективності, непереносності попереднього варіанта ХМТ, – крім того, через помірну чи високу активність

хвороби вони потребували одночасного призначення ГК. Діагноз РА встановили, ґрунтуючись на критеріях Американської ревматологічної асоціації [2].

Критерії залучення хворих у дослідження – достовірність діагнозу РА; вік на початку захворювання понад 18 років; припинення приймання хворобомодифікувальних препаратів, призначених попередньо, не менше ніж за 3 місяці до початку дослідження; відсутність внутрішньосуглобових і внутрішньом'язових ін'єкцій пролонгованих ГК принаймні за місяць до початку дослідження. Не включали хворих із психоемоційними розладами, алкоголізмом, вагітністю та лактацією на період дослідження, з тяжкими захворюваннями печінки, нирок, легенів та інших органів, що могли суттєво вплинути на фармакодинаміку препаратів та ефективність лікування; із дослідження виключали пацієнтів, які не з'явилися на повторні візити кожні 6 місяців.

Тривалість спостереження становила 3 роки. Аналіз активності РА та оцінювання можливості скасувати ГК здійснювали через 6, 12, 18, 24, 30 та 36 місяців лікування. У пацієнтів, які продовжували приймати ГК, додатково аналізували можливість досягнення цільової дози препарату.

На кожному з етапів дослідження оцінювали кількість болючих, набряклих суглобів, визначали зміни стану пацієнта за візуальною аналоговою шкалою, встановлювали рівень ШОЕ та СРБ, а також активність хвороби за інтегральними шкалами DAS-ШОЕ та DAS28-СРБ.

Хворобомодифікувальне лікування передбачало призначення одного з варіантів терапії: МТ (7,5–20,0 мг/тиждень, у середньому $13,80 \pm 0,37$ мг/тиждень; $n = 91$), ЛЕФ (10–20 мг/добу, в середньому $19,20 \pm 0,28$ мг/добу; $n = 95$), СС (2 г/добу; $n = 51$) або гідроксихлорхін (ГХ; 200–400 мг/добу, в середньому 333 мг/добу; $n = 3$). Комбіновану ХМТ (КХМТ) (МТ + СС, МТ + ГХ, МТ + ЛЕФ, ЛЕФ + ГХ, ЛЕФ + СС) приймали 107 (29,2 %) осіб. До призначення цих хворобомодифікувальних препаратів 185 хворих (50,5 %) не отримували ХМТ, у решти хворих її (переважно МТ) було скасовано через неефективність чи виникнення побічних дій за 3 місяці до залучення в дослідження. ГК призначали за стандартними показаннями у початкових дозах 2,5–30,0 мг/добу в перерахунку на пероральний преднізолон із наступним зниженням дози аж до скасування.

Титр ревматоїдного фактора (РФ) визначали методом латекс-аглютинації (Humatex, Німеччина). Референтні значення становили <20 IU/ml. Рівень антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу («iEMS» Lab System, Фінляндія), використовуючи набір фірми IBL-Hamburg (Німеччина). Діагностична межа анти-ЦЦП – ≥ 15 U/ml, максимальне значення – ≥ 345 U/ml.

Рентгенологічні зміни в суглобах кистей і стоп до початку дослідження та через 2 роки спостереження оцінювали шляхом кількісного обрахунку структурних змін (у балах) за модифікованою шкалою Шарпа-ван дер Хейде (SHS) [19].

Дослідження здійснили відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації та рекомендацій щодо належної клінічної практики, схвалено відповідними інституційними комісіями.

Статистичне опрацювання даних здійснили, застосували програму SPSS 22.0. Кількісні показники наведено як середнє арифметичне та його стандартне квадратичне відхилення ($M \pm \sigma$), категоріальні показники – як частоти і відсотки ($n, \%$). Достовірність розбіжностей середніх величин оцінювали, використовуючи непараметричний критерій Манна–Вітні для кількісних ознак та критерій χ^2 (у т. ч. із поправкою Єйтса) для частотних показників. Взаємозв'язок між неможливістю скасувати ГК і потенційними предикторами вивчали за допомогою методу бінарної логістичної регресії з розрахунком співвідношення ризиків (СР) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Для виявлення незалежних прогностичних маркерів, що впливають на тривале застосування ГК і неможливість досягти цільової дози препарату, застосували метод покрокового логістичного регресійного аналізу багатофакторних моделей. До анамнестичних, клініко-демографічних, лабораторних та інструментальних факторів ризику включали стать, вік хворих, тривалість РА, попереднє приймання інших ХМП, активність хвороби за DAS і DAS28, рентгенологічні зміни за SHS, позитивність за РФ та АЦЦП, титри АЦЦП, початкову дозу ГК, зокрема ініціальну дозу ГК понад 7,5 мг/добу. Аналіз якості кожної регресійної моделі, оцінювання її чутливості та специфічності здійснили шляхом Receiver Operator Characteristic (ROC) аналізу з визначенням площі під ROC-кривою. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Вік залучених пацієнтів становив від 18 до 75 років (у середньому $51,20 \pm 0,71$ року), тривалість хвороби – $50,20 \pm 3,82$ місяця (від 0,5 до 360,0 місяця). Переважали жінки (86,6 %). Ранній РА (≤ 2 роки) зафіксували в 52,2 % випадків (141 пацієнт). Серопозитивні за РФ 175 (64,8 %) осіб, за АЦЦП – 180 (66,6 %). У всіх хворих до початку небіологічної ХМП оцінювали показники суглобового статусу, рівні СРБ, РФ, АЦЦП та рентгенологічні зміни в суглобах кистей і стоп.

Протягом 3-річного спостереження у 89 (33 %) пацієнтів вдалося скасувати ГК у період від 3 до 30 місяців (переважно в перші 6 місяців лікування), проте 67 % осіб (181 хворий) змушені продовжувати приймання ГК у зв'язку з неприйнятною активністю РА. Серед цих пацієнтів цільової дози ГК вдалося досягти лише у 59 (32,6 %) випадках. Більшість хворих (122 особи, 68,4 %) продовжили приймати ГК у дозі понад 7,5 мг/добу на тлі застосування ХМП.

Хворих, котрі почали приймання ГК на етапі ініціації терапії, поділили на дві групи: перша – пацієнти, яким скасували ГК протягом 3-річного спостереження; друга – пацієнти, котрі продовжили приймати ГК через неприйнятно високу активність захворювання. Зазначимо, що в багатьох випадках хворі другої групи вимушено продовжували приймати недостатньо ефективні синтетичні ХМП через недоступність імунобіологічних препаратів.

Загальну характеристику хворих, які залучені в дослідження, наведено в таблиці 1.

У результаті аналізу демографічних, анамнестичних, клініко-лабораторних і рентгенографічних даних під час залучення в дослідження встановили: серед хворих, які

Таблиця 1. Клініко-демографічні, лабораторні та рентгенологічні дані хворих на РА залежно від потреби в продовженні терапії ГК

| Показник, одиниці вимірювання | Групи хворих залежно від приймання ГК | |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Скасували ГК (n = 89) | Продовжили приймати ГК (n = 181) |
| Жінки, % | 80,9 | 89,5* |
| Чоловіки, % | 19,1 | 10,5* |
| Вік, роки ($M \pm \sigma$) | $49,8 \pm 12,0$ | $51,8 \pm 11,5$ |
| Тривалість РА, міс. ($M \pm \sigma$) | $36,5 \pm 50,4$ | $55,4 \pm 67,5^*$ |
| DAS28 ($M \pm \sigma$) | $6,28 \pm 1,03$ | $6,33 \pm 1,07$ |
| DAS ($M \pm \sigma$) | $4,84 \pm 1,47$ | $5,29 \pm 1,44^*$ |
| SHS, бали ($M \pm \sigma$) | $32,4 \pm 25,6$ | $43,4 \pm 32,0^*$ |
| ХМП призначена вперше, % (n) | 59,5 | 46,4* |
| РФ позитивні, % | 60,6 | 66,8 |
| АЦЦП позитивні, % | 54,3 | 88,4** |
| Титр АЦЦП ($M \pm \sigma$) | $108,4 \pm 131,2$ | $142,1 \pm 131,4$ |
| Середня доза ГК, мг/добу ($M \pm \sigma$) | $13,80 \pm 5,89$ | $15,00 \pm 7,37$ |
| Ініціальна доза ГК $\geq 7,5$ мг/добу, % | 89,9 | 88,9 |

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ порівняно з групою хворих, яким скасували ГК.

продовжили приймати ГК, порівняно з групою пацієнтів, яким ГК скасували, вірогідно більше жінок (89,5 % порівняно з 80,9 %, $p < 0,05$), з АЦЦП-позитивним статусом (88,4 % порівняно з 54,3 %, $p < 0,01$), більшою тривалістю хвороби ($55,4 \pm 67,5$ міс. порівняно з $36,5 \pm 50,4$ міс., $p < 0,05$), вищою активністю РА за шкалою DAS-ШОЕ ($5,29 \pm 1,44$ порівняно з $4,84 \pm 1,47$, $p < 0,05$), вираженішими структурними змінами за шкалою SHS ($43,4 \pm 32,0$ порівняно з $32,4 \pm 25,6$, $p < 0,05$), прийманням інших ХМП в анамнезі (53,6 % порівняно з 45,7 %, $p < 0,05$). Початкова доза ГК не мала суттєвого впливу на можливість припинення терапії ГК.

Виявлені відмінності між групою хворих, які не змогли припинити приймання, та тими, котрим скасували ГК, зокрема переважання в першій групі жінок, осіб з вищою активністю хвороби, серопозитивних хворих, узгоджуються з результатами інших клінічних досліджень [3,9,10,21]. Ці відмінності можуть бути чинниками, що прогнозують гіршу відповідь на лікування, а отже неможливість припинити гормонотерапію.

Для кількісного оцінювання значущості демографічних, анамнестичних, клініко-лабораторних і рентгенологічних показників щодо прогнозування тривалості приймання ГК у хворих на РА розраховували СР для кожного з показників, за якими визначили вірогідні відмінності між першою та другою групами пацієнтів. Факторами, що асоціювалися з вірогідним ризиком неможливості скасувати застосування ГК, виявилися позитивність за АЦЦП (СР 3,73, ДІ 1,26–11,00, $p < 0,02$), вища активність хвороби за шкалою DAS (СР 1,19, ДІ 1,00–1,43, $p < 0,04$), більш виражені структурні зміни за SHS (СР 1,01, ДІ 1,01–1,02, $p < 0,01$), більший вік хворих (СР 1,02, ДІ 1,00–1,04, $p < 0,03$) і приймання інших ХМП в анамнезі (СР 1,98, ДІ 1,18–3,34, $p < 0,009$). За іншими характеристиками відмінностей між першою та другою групами не було. Це відповідає результатам інших досліджень [3,9,10,21].

За результатами аналізу багатофакторних логістичних регресійних моделей прогностичної значущості вихідних характеристик пацієнтів, до вагомих чинників неможливості скасувати ГК, крім виявлених під час монофакторного аналізу, належала також вихідна доза

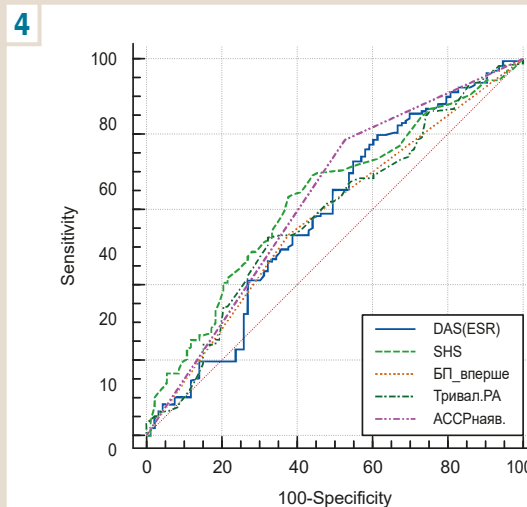
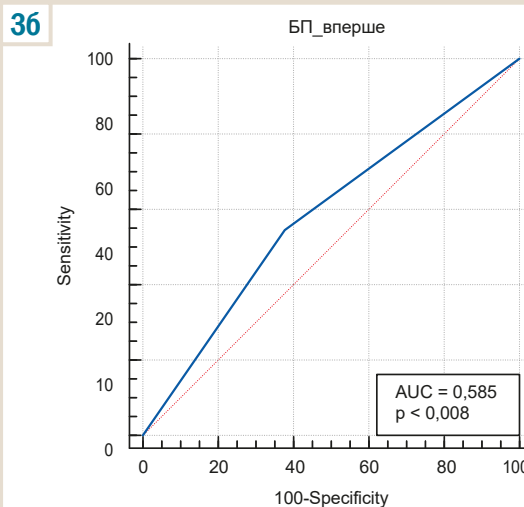
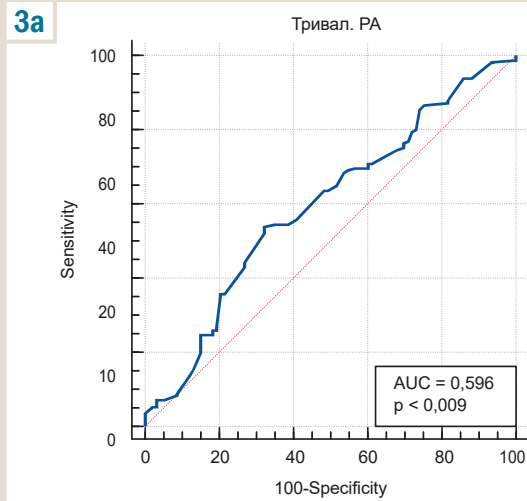
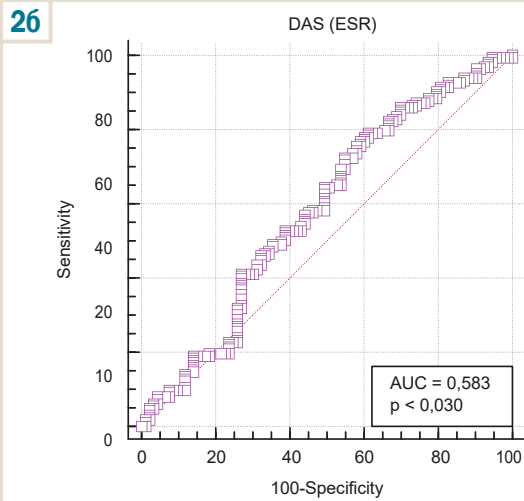
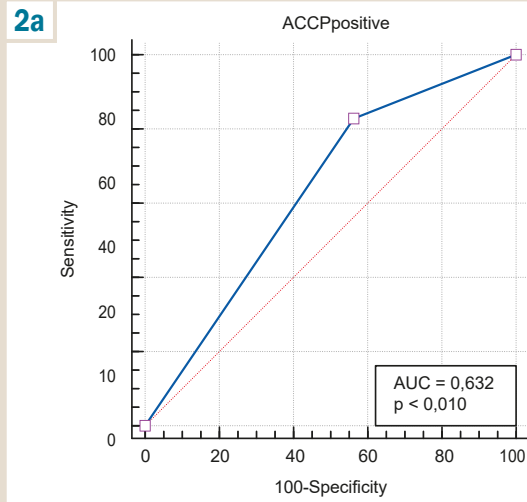
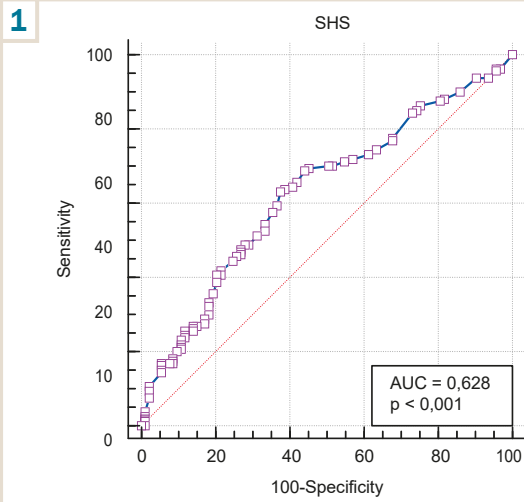


Рис. 1. ROC-крива залежності скасування ГК від SHS.

Рис. 2. ROC-криві залежності скасування ГК від АЦЦП-позитивності та DAS-ШОЕ.

Рис. 3. ROC-криві залежності скасування ГК від тривалості PA та відсутності призначення ХМТ в анамнезі.

Рис. 4. ROC-криві залежності скасування ГК від потенційно прогностичних факторів.

преднізолону (CP 1,1, ДІ 1,1–1,2, $p < 0,04$, площа під кривою ROC (AUC) моделі – 0,68 (0,62–0,73). Приймання ХМП в анамнезі не мало вірогідного прогностичного впливу на аналізований показник.

ROC-аналіз показав, що логістична регресійна модель з урахуванням вихідних структурних змін суглобів за SHS характеризувалась значущою предикторною якістю (площа під ROC-кривою $>0,63$), а кількісні рентгенологічні зміни >29 (як незалежний прогностичний маркер неможливості скасувати ГК у хворих на РА) характеризувався середньою чутливістю (63,1 %) та специфічністю (62,4 %) (рис. 1).

Згідно з результатами ROC-аналізу, значущою виявилась також АЦЦП-позитивність пацієнтів (площа під ROC-кривою $>0,63$, чутливість 82,8 %, специфічність 43,6 %), меншою мірою – вихідне значення DAS-ШОЕ (площа під ROC-кривою $>0,58$, чутливість 79,1 %, специфічність 38,7 %, регресійний критерій $>4,12$), тривалість РА (площа під ROC-кривою $>0,59$, чутливість 53,9 %, специфічність 67,7 %, регресійний критерій >30), приймання інших ХМП в анамнезі (площа під ROC-кривою $>0,58$, чутливість 54,5 %, специфічність 62,4 %) (рис. 2, 3).

Результати багатофакторного ROC-аналізу із включенням предикторів, що виявилися достовірними в монофакторному аналізі, підтвердили наведені дані та показники, що наведені в таблиці 2 і на рис. 4.

Для вивчення несприятливих прогностичних факторів зниження дози ГК до цільової здійснили моно- та багатофакторний логістичний аналіз з визначенням вирішальних вихідних характеристик пацієнтів (демографічних, анамнестичних, клініко-лабораторних, рентгенологічних) і ступеня їхньої значущості.

Факторами, що асоціювалися з вірогідним ризиком недосягнення цільової дози ГК протягом усього періоду спостереження, виявились початкова доза ГК понад 7,5 мг/добу ($p < 0,001$, відношення шансів (ВШ) 6,64 (2,15–20,5)) та вираженіші структурні суглобові зміни ($p < 0,03$, ВШ 1,01 (1,005–1,02)) на вихідному етапі незалежно від наявності інших клініко-анамнестичних, демографічних, інструментальних і лабораторних факторів ризику. Ці самі чинники виявились значущими і за результатами ROC-аналізу: ініціальна доза ГК $\geq 7,5$ мг/добу (площа під ROC-кривою $>0,64$, чутливість 69,2 %, специфічність 55,7 %, $p < 0,002$, регресійний критерій >10 мг/добу) та структурні суглобові зміни за SHS (площа під ROC-кривою $>0,58$, чутливість 23,0 %, специфічність 94,0 %, $p < 0,05$, регресійний критерій >82 одиниць).

Обговорення

Згідно з результатами, що одержали, на початку приймання різних варіантів ХМТ призначення ГК потребували 73,6 % хворих на РА. Ці дані збігаються з результатами, що встановили інші дослідники: більше ніж 50 % пацієнтів із РА мають помірну чи високу активність захворювання, що зумовлює необхідність призначення ГК [3,4,13].

Протягом 3-річного спостереження переважній більшості хворих (67 %), яких залучили в дослідження, не змогли скасувати ГК, незважаючи на приймання ХМТ. Крім того, дві третини цих пацієнтів продовжували

Таблиця 2. Результати багатофакторного ROC-аналізу предикторів скасування ГК

| Показник | AUC | 95 % ДІ |
|-------------------------|------|-----------|
| DAS-ШОЕ | 0,58 | 0,52–0,64 |
| SHS | 0,63 | 0,56–0,68 |
| ХМП, призначений уперше | 0,57 | 0,51–0,64 |
| Тривалість РА | 0,58 | 0,52–0,64 |
| АССР-позитивність | 0,63 | 0,56–0,68 |

приймати преднізолон у дозі понад 7,5 мг/добу. Аналогічні дані наведено в публікації Maarten Boers [5]. На думку автора, прагнення до якомога коротшої тривалості приймання ГК не відповідають реаліям повсякденної практики, оскільки майже 50 % пацієнтів з РА вимушено перебувають на тривалій терапії ГК. Незважаючи на впровадження біологічної та таргетної ХМТ, скорочення терміну використання ГК, на жаль, не відбулося [11].

Дані реєстру, в якому фіксують частоту застосування ГК у хворих на РА в країнах Європи, також не суперечать нашим результатам. Так, у Великій Британії 50 % пацієнтів із РА отримували ГК у первинній медичній практиці, понад 50 % із них приймали дозу ГК >10 мг/добу [4]. В когорті пацієнтів German Course And Prognosis of Early Arthritis (CAPEA) лише 20 % осіб приймали низькі дози препарату [1], серед наших хворих – 32,6 %. Дещо інші дані наведено в Канадському реєстрі Canadian CATSN Cohort, де лише 42 % пацієнтів потребували призначення ГК на етапі ініціації ХМТ, у 50 % із них ефективною була доза ГК ≤ 10 мг/добу в перерахунку на пероральний преднізолон [12]. В іншій когорті хворих із Латинської Америки 64 % осіб отримували ГК, але здебільшого (80 %) в низьких дозах (≤ 10 мг/добу) [6].

За результатами бази даних Treasure, що включала показники 2690 хворих на РА з Туреччини, 76,5 % осіб отримували ГК, з-поміж них 28,4 % скасували ГК через 59 (25–116) місяців. Серед хворих, які продовжили приймати ГК (71,6 %), лише 18,2 % не досягли цільової дози препарату. За нашими даними, більшості пацієнтів скасували ГК протягом першого півріччя; загалом ГК скасовували протягом 3–36 місяців лікування. Цільової дози ГК не вдалося досягти у 45,1 % хворих, яким призначено гормонотерапію. Зіставні результати отримали у дослідженні [9]: ГК можна скасувати тільки у третини пацієнтів (31,3 % – за даними авторів, 33,0 % – за нашими результатами); середній час скасування ГК становив 10,1 місяця. Дещо перспективніші результати наведено в нещодавній публікації китайських вчених [20]: 60 % хворих на РА успішно скасували ГК у зв'язку зі зниженням активності РА. Терміни скасування преднізолону (як і за нашими даними) значно довші порівняно з рекомендованими [18] – протягом 3 років від початку ХМТ [20].

За даними, що одержали у нашому дослідженні, до прогностичних факторів, які зменшують можливість скасувати ГК при РА, належать АЦЦП-позитивність і структурні суглобові зміни на вихідному етапі, меншою мірою – активність хвороби за DAS-шкалою, тривалість РА та приймання ХМП в анамнезі. За даними логістичного аналізу, вік і жіноча стать пацієнтів також спричиняли вищу активність РА. Зіставні дані опубліковані у роботі Bursu Yagiz et al. [21]. Так, частота застосування ГК істотно вища в жінок, людей похилого віку, осіб із вищою активністю захворювання та серопозитивних за РФ варіантом РА

(за нашими даними – за АЦЦП). Результати дослідження показали, що початкова доза преднізолону $\geq 7,5$ мг/добу була вирішальною в недосягненні цільової дози ГК ($p < 0,001$, СР 39,0 (24,1–63,2)). За нашими даними, крім цього показника, вірогідним предиктором неможливості знизити дозу ГК була також вираженість рентгенографічних змін суглобів за SHS на вихідному етапі, а саме кількісне значення параметра понад 29 одиниць.

В інших роботах [3,9] вищі показники активності РА за шкалою DAS-ШОЕ чи DAS28-СРБ і більша початкова доза преднізолону [9] асоціювалися з тривалишим прийманням ГК, що відповідає даним, які одержали. Нижчі показники активності РА за DAS на вихідному та проміжних етапах, чоловіча стать пацієнтів передбачають більшу імовірність успішного скасування ГК [10].

Висновки

1. При застосуванні традиційних синтетичних хворобомодифікувальних препаратів лише третині хворих на РА можна скасувати ГК, переважно в перші 6 місяців лікування. Серед пацієнтів, які змушені продовжити приймати ГК, цільової дози ($< 7,5$ мг/добу) досягають лише 33 % осіб.

2. Неможливість скасувати ГК на фоні хворобомодифікувальної терапії у хворих на РА асоціюється з такими незалежними предикторами, як АЦЦП-позитивність і виражена суглобова деструкція (> 29 балів) за шкалою Шарпа–ван дер Хейде на вихідному етапі. Менш вагомими, проте достовірними прогностичними маркерами продовження терапії ГК є висока активність хвороби за DAS-ШОЕ на вихідному етапі, пізній РА та приймання інших ХМП в анамнезі. Негативними прогностичними факторами досягнення цільової дози ГК є їхня ініціальна доза $\geq 7,5$ мг/добу та виражені (> 82 балів) рентгенологічні зміни суглобів кистей і стоп.

3. Неможливість скасувати ГК можна з прийнятною вірогідністю прогнозувати за рівнем SHS > 29 та АЦЦП-позитивністю, менш вірогідно – за вихідним показником DAS-ШОЕ $> 4,12$, тривалістю хвороби понад 30 місяців, прийманням інших ХМП в анамнезі.

4. Результати свідчать, що на тлі протокольного застосування синтетичних базисних хворобомодифікувальних засобів у більшості хворих не вдається досягти мети лікування РА без застосування ГК.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 01.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 08.05.2023

Відомості про авторів:

Яременко О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2095-5819

Микитенко Г. М., асистент каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3385-3080

Information about the authors:

Iaremenko O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Mykytenko H. M., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Albrecht, K., Callhoff, J., Schneider, M., & Zink, A. (2015). High variability in glucocorticoid starting doses in patients with rheumatoid arthritis: observational data from an early arthritis cohort. *Rheumatology International*, 35(8), 1377-1384. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3229-x>
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., & Luthra, H. S. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 31(3), 315-324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- Black, R. J., Lester, S., Buchbinder, R., Barrett, C., Lassere, M., March, L., Whittle, S., & Hill, C. L. (2017). Factors associated with oral glucocorticoid use in patients with rheumatoid arthritis: a drug use study from a prospective national biologics registry. *Arthritis research & therapy*, 19(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1461-3>
- Black, R. J., Joseph, R. M., Brown, B., Movahedi, M., Lunt, M., & Dixon, W. G. (2015). Half of U.K. patients with rheumatoid arthritis are prescribed oral glucocorticoid therapy in primary care: a retrospective drug utilisation study. *Arthritis research & therapy*, 17, 375. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0895-8>
- Boers, M. (2019). Glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the era of targeted therapies. *Reumatologia clinica*, 15(6), 311-314. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.05.003>
- Cardiel, M. H., Pons-Estel, B. A., Sacnun, M. P., Wojdyła, D., Saurit, V., Marcos, J. C., Pinto, M. R., Cordeiro de Azevedo, A. B., da Silveira, I. G., Radominski, S. C., Ximenes, A. C., Massardo, L., Ballesteros, F., Rojas-Villarraga, A., Oriate, R. V., Hernandez, M. P., Esquivel-Valerio, J. A., García-De La Torre, I., Khoury, V. J., Millán, A., ... GLADAR (2012). Treatment of early rheumatoid arthritis in a multinational inception cohort of Latin American patients: the GLADAR experience. *Journal of clinical rheumatology*, 18(7), 327-335. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31826d6610>
- Gotzsche, P. C., & Johansen, H. K. (2004). Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005(3), CD000189. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000189.pub2>
- Hardy, R., & Cooper, M. S. (2018). Unravelling how glucocorticoids work in rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 14(10), 566-567. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0079-4>
- Inoue, M., Kanda, H., Tateishi, S., & Fujio, K. (2020). Factors associated with discontinuation of glucocorticoids after starting biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. *Modern rheumatology*, 30(1), 58-63. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1553264>
- Maassen, J. M., Dos Santos Sobrin, R., Bergstra, S. A., Goekoop, R., Huizinga, T. W. J., & Allaart, C. F. (2021). Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: a post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(9), 1124-1129. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220403>
- Makol, A., Davis, J. M., 3rd, Crowson, C. S., Thernau, T. M., Gabriel, S. E., & Matteson, E. L. (2014). Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: results from a population-based inception cohort, 1980-1994 versus 1995-2007. *Arthritis care & research*, 66(10), 1482-1488. <https://doi.org/10.1002/acr.22365>
- McKeown, E., Bykerk, V. P., De Leon, F., Bonner, A., Thorne, C., Hitchon, C. A., Boire, G., Haraoui, B., Ferland, D. S., Keystone, E. C., Pope, J. E., & CATCH Investigators (2012). Quality assurance study of the use of preventative therapies in glucocorticoid-induced osteoporosis in early inflammatory arthritis: results from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(9), 1662-1669. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes079>
- Roubille, C., Rincheval, N., Dougados, M., Flipo, R. M., Daurès, J. P., & Combe, B. (2017). Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(11), 1797-1802. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210135>
- Sanmartí, R., Tornero, J., Narváez, J., Muñoz, A., Garmendia, E., Ortiz, A. M., Abad, M. A., Moya, P., Mateo, M. L., Reina, D., Salvatierra-Ossorio, J., Rodríguez, S., Palmou-Fontana, N., Ruibal-Escribano, A., & Calvo-Alén, J. (2020). Efficacy and safety of glucocorticoids in

- rheumatoid arthritis: Systematic literature review. Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatología clinica*, 16(3), 222-228. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.06.007>
15. Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Jr, Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., Shmerling, R. H., Curtis, J. R., Furst, D. E., Parks, D., Kavanaugh, A., O'Dell, J., King, C., Leong, A., Matteson, E. L., Schousboe, J. T., Drevlow, B., ... American College of Rheumatology (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*, 68(1), 1-25. <https://doi.org/10.1002/acr.22783>
 16. Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., Nam, J., Ramiro, S., Voshaar, M., van Vollenhoven, R., Aletaha, D., Aringer, M., Boers, M., Buckley, C. D., Buttgerit, F., Bykerk, V., Cardiel, M., Combe, B., Cutolo, M., van Eijk-Hustings, Y., ... van der Heijde, D. (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 960-977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>
 17. Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Nam, J., Ramiro, S., Winthrop, K., de Wit, M., Aletaha, D., Betteridge, N., Bijlsma, J. W., Boers, M., Buttgerit, F., Combe, B., Cutolo, M., ... van der Heijde, D. (2014). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(3), 492-509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>
 18. Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R. F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A. A., Buch, M. H., Buttgerit, F., Caporali, R., Cardiel, M. H., ... van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(6), 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
 19. Van der Heijde, D. (1999). How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *The Journal of rheumatology*, 26(3), 743-745.
 20. Xie, W., Huang, H., Li, G., Hao, Y., Gui, Y., Wang, Y., Deng, X., Zhao, J., Geng, Y., Ji, L., Zhang, X., Song, Z., & Zhang, Z. (2021). Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis commencing glucocorticoids with csDMARDs: a real-world data from 2009 to 2020. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(8), 997-1003. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220112>
 21. Yagiz, B., Coskun, B. N., Pehlivan, Y., Dalkilic, E., Kiraz, S., Yazisiz, V., Kucuksahin, O., Erden, A., Kanitez, N. A., Kimyon, G., Emmungil, H., Bilge, S. Y., Kasifoglu, T., Bes, C., Bolek, E. C., Bilgin, E., Karatas, A., Kelesoglu, B., Ersozlu, D., Gonullu, E. O., ... Kalyoncu, U. (2021). In the era of disease-modifying antirheumatic drugs, how close are we to treating rheumatoid arthritis without the use of glucocorticoids?. *Rheumatology international*, 41(11), 1915-1924. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04939-8>

Особливості мікробіому пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою товстої кишки, які проживають у центральному регіоні України

А. Е. Дорофєєв ¹, А. С. Е. Ф., Г. А. Дорогавцева ², В. С. Д

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, ²Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

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

Ключові слова:

дивертикульоз, дивертикулярна хвороба, мікробіом, біфідобактерії, лактобактерії, кишкова паличка, ентеротип, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 316-325

*E-mail:
andorogavtseva@
feofaniya.org

Мета роботи – проаналізувати структуру за віком, кореляцію з індексом маси тіла в пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою (СНДХ), які проживають у центральному регіоні України; визначити поширеність лівобічного, правобічного та тотального дивертикулярного ураження товстої кишки, оцінити склад мікробіоти, виявити особливості ентеротипу.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 125 хворих на СНДХ віком від 18 до 90 років, які перебували в гастроентерологічному стаціонарі в 2019–2022 рр. Усі пацієнти – жителі центрального регіону України. В усіх хворих визначили індекс маси тіла, виконали тотальну колоноскопію, аналіз кала культуральним методом і методом qRT-PCR.

Результати. Захворюваність на СНДХ в осіб, які проживають у центральному регіоні України, зростає з віком і сягає піку у віковій групі 71–80 років. Майже в усіх вікових групах переважають жінки. Лівобічну локалізацію визначили в 84,8 % пацієнтів, правобічну – у 8,0 %, тотальну – у 7,2 %. Більшість пацієнтів із дивертикулярною хворобою (87,2 %) мають надмірну масу тіла та різні ступені ожиріння. Для пацієнтів із СНДХ характерне зниження основних представників облігатної мікрофлори: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. У 46,4 % хворих виявили представників умовно-патогенної флори, у 24,0 % – збільшення грибів роду *Candida*. Крім того, визначили зміни ентеротипів: збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria*, зменшення *Bacteroides*. Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* мала тенденцію до зменшення, а кількість *Akkermansia muciniphila* незмінна.

Висновки. Встановили зв'язок між показниками захворюваності на СНДХ у населення центрального регіону України і їхнім віком. Серед пацієнтів із СНДХ майже в усіх вікових групах преvalюють жінки. Надлишкову масу тіла та різні ступені ожиріння мають 87,2 % пацієнтів із СНДХ. У хворих на СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, переважає лівобічна локалізація дивертикулів – 84,8 %. Для пацієнтів із СНДХ, яких залучили в дослідження, характерне зниження основних представників облігатної мікрофлори: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. У 46,4 % хворих на СНДХ виявили представників умовно-патогенної флори, у 24,0 % встановили збільшення грибів роду *Candida*. Визначили зміни ентеротипів: збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria* та зниження *Bacteroides*. *Faecalibacterium prausnitzii* мала тенденцію до зниження, а кількість *Akkermansia muciniphila* залишилася незмінною.

Key words:

diverticulosis, diverticular disease, microbiome, bifidobacteria, lactobacilli, *Escherichia coli*, enterotype, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia*.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 316-325

Characteristics of the microbiome in patients with symptomatic uncomplicated colonic diverticular disease in the central region of Ukraine

A. E. Dorofiev, H. A. Dorohavtseva

The aim of the study was to analyze the age structure, correlation with body mass index in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) in the central region of Ukraine. To reveal the prevalence of left-sided, right-sided or total diverticular lesions of the large intestine, to evaluate the microbiota composition, to identify peculiarities of the enterotype.

Materials and methods. The study included 125 patients with SUDD aged 18 to 90 years who were at a Gastroenterology Hospital in the period from 2019 to 2022. All the patients were residents of the central region of Ukraine. Body mass index was calculated for all patients, total colonoscopy was performed, and fecal analysis was done using culturing and qRT-PCR methods.

Results. The incidence of SUDD among patients in the central region of Ukraine increases with age and reaches its peak in the 71–80 age group. Almost all age groups are dominated by women. Left-sided localization of diverticula occurs in 84.8 % of patients, right-sided in 8.0 %, total in 7.2 %. The majority of patients with diverticular disease (87.2 %) are overweight or with varying degrees of obesity. Patients with SUDD are characterized by a decrease in the main representatives of obligate microflora, namely, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. In 46.4 % of patients, representatives of opportunistic flora are detected, in 24.0 % – an increase in fungi from the genus *Candida*. Also, changes in enterotypes are detected, namely an increase in *Firmicutes* and *Actinobacteria*, with a decrease in *Bacteroides*. The number of *Faecalibacterium prausnitzii* tends to decrease, while the *Akkermansia muciniphila* count is unchanged.

Conclusions. The incidence of SUDD increases with age among the population of the central region of Ukraine. Among patients with SUDD, women predominate in almost all age groups. 87.2 % of patients with SUDD are overweight or with various degrees of obesity. The left-sided localization of diverticula prevails among patients with SUDD in the central region of Ukraine – 84.8 %. Patients with SUDD in the central region of Ukraine are characterized by the decrease in the main representatives of obligate

microflora, namely: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. In 46.4 % of patients with SUDD, representatives of conditionally pathogenic flora are found, in 24.0 % – the increase in fungi from the genus *Candida*. Changes in enterotypes are detected, namely the increase in *Firmicutes* and *Actinobacteria*, with the decrease in *Bacteroides*. *Faecalibacterium prausnitzii* tends to decrease, while *Akkermansia muciniphila* are unchanged.

Дивертикул – анатомічна зміна, що характеризується випинанням слизової та серозної оболонок через отвори в м'язовому шарі стінки кишки, прилеглих до vasa recta. Дивертикули товстої кишки – одна з найпоширеніших знахідок під час ендоскопії. За даними А. І. Shaqaga, дивертикули виявляють у 27,2 % пацієнтів, яким виконують колоноскопію [1]. Зазвичай дивертикули безсимптомні. Появу абдомінальних симптомів на фоні дивертикульозу слід визначати як дивертикулярну хворобу, що має різні клінічні прояви – від симптоматичного неускладненого перебігу (лікують амбулаторно) до ускладнених форм (потребують хірургічного втручання та мають високий ризик летальності, особливо у пацієнтів похилого віку). Ускладнений гострий дивертикуліт часто рецидивує, особливо протягом першого року [2].

Достовірно частоту дивертикульозу оцінити доволі складно, оскільки його перебіг здебільшого безсимптомний. Є дані, що 60 % американців віком менше ніж 60 років мають дивертикульоз, але менше ніж 5 % із них мають дивертикуліт (12 % – ускладнений, 4 % – хронічний дивертикуліт) [3]. Поширеність дивертикульозу в чоловіків і жінок залежить від віку. Під час скринінгової колоноскопії в чоловіків віком до 50 років дивертикульоз виявляють істотно частіше, ніж у жінок такого самого віку – 27 % проти 21 %. З віком поширеність дивертикульозу в чоловіків і жінок збільшується, стає зівставною. Так, в чоловіків і жінок віком понад 80 років поширеність дивертикульозу становить 72 % [4]. Цей факт пояснюють захисним впливом жіночих статевих гормонів на стінку товстої кишки [5].

Анатомічний розподіл дивертикульозу також відрізняється і залежить від географічного розташування. В західних країнах у понад 90 % пацієнтів дивертикули виявляють у сигмовидній і низхідній кишках [6]. В азіатській популяції частота правобічних дивертикулів становить від 1,7 % до 35,9 %, має тенденцію до збільшення [7].

Кількісних критеріїв для розрізнення одиничних і множинних дивертикулів досі немає.

Етіологія дивертикульозу недостатньо вивчена. Доведені фактори ризику дивертикульозу – похилий вік, генетична схильність та ожиріння, особливо в жінок.

Про генетичну схильність свідчить те, що при певних спадкових захворюваннях сполучної тканини дивертикулярну хворобу діагностують у молодшому віці (при синдромі Еллерса–Данлоса, Марфана, Вільямса–Бойлена, Коффіна–Лоурі). Крім того, під час генетичних досліджень виявили численні локуси, асоційовані з дивертикульозом і дивертикулярною хворобою. Безумовно, генетичні фактори підвищують ризик дивертикулярної хвороби, якщо є фактори ризику в довіллі [8]. Ожиріння, зокрема центральне, – доведений фактор ризику дивертикульозу, дивертикуліту та дивертикулярної кровотечі [9, 10, 11].

Традиційну гіпотезу щодо дефіциту харчових волокон у формуванні дивертикульозу нині дискутують [12, 13]. Втім відомо, що споживання харчових волокон і дієта з високим вмістом фруктів, овочів і цільного зерна

знижують ризик дивертикуліту [14]. Ретельні дослідження мікробіому в пацієнтів із дивертикульозом і без нього є контраверсійними, не завжди підкреслюють істотний вплив кишкової мікробіоти на розвиток, локалізацію та кількість дивертикулів [15]. Крім того, немає доказів, що дивертикульоз пов'язаний із запаленням слизової оболонки товстої кишки [16]. Фактори ризику дивертикуліту, крім уже названих, – жіноча стать, західна модель харчування та спосіб життя [17, 18].

Патогенез дивертикульозу та дивертикуліту залишається недостатньо визначеним. Припускають, що формування дивертикулу на ранніх стадіях зумовлене механічними факторами, й одним із них вважають зміну моторики товстої кишки [19]. На пізніх етапах запалення й ішемія слизової оболонки кишечника внаслідок компресії судин підслизового шару відіграють ключову роль у прогресуванні дивертикулярної хвороби та дивертикуліту [20].

Еволюційно патогенез дивертикуліту вважали подібним до такого при апендициті. Стаз або обструкція вузької шийки дивертикула призводили до надмірного бактеріального росту та місцевої ішемії тканини. Культуральним методом найчастіше виявляли анаероби, грамнегативні аероби, особливо *Escherichia coli* та факультативні грампозитивні бактерії, як-от стрептококи [21].

Сучасна модель патогенезу дивертикуліту передбачає зміни в мікробіомі товстої кишки, що призводять до порушення її функції з підвищенням проникності кишкового бар'єра, та каскадом запальних реакцій. Склад і функціональність кишкової мікробіоти визначають як модулятор місцевого та системного запалення. Проте залучення мікробіому в патогенез дивертикульозу та дивертикулярної хвороби вивчено недостатньо. Нині є небагато досліджень мікробіому в пацієнтів із дивертикулярною хворобою, їхні результати суперечливі [22].

Сучасні наукові дослідження спрямовані на визначення специфічних порушень кишкової мікрофлори, що корелюють із різними проявами дивертикулярної хвороби та дивертикульозу. Одним із маркерів кишкового дисбіозу вважають F/B ratio. Збільшення цього відношення корелює з ожирінням, зниження – із запальним захворюваннями кишківника [23]. Логічно припустити, що модифікацію F/B ratio визначають при дивертикулярній хворобі. Втім, масштабних досліджень F/B ratio у пацієнтів із дивертикулярною хворобою досі немає.

Інший індикатор кишкового гомеостазу – *Akkermansia muciniphila*. Виявили збільшення вмісту *Akkermansia muciniphila* в пацієнтів із неускладненою дивертикулярною хворобою [22]. *Faecalibacterium prausnitzii* – один із найпоширеніших представників здорової кишкової мікробіоти, його кількість істотно зменшується при запальних захворюваннях кишківника. Саме *Faecalibacterium prausnitzii* пропонують використовувати як біомаркер запального процесу кишки будь-якої етіології [24]. Однак

кількість *Faecalibacterium prausnitzii* суттєво не змінюється в пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою та гострим дивертикулітом [25].

Мета роботи

Проаналізувати структуру за віком, кореляцію з індексом маси тіла в пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою, які проживають у центральному регіоні України; визначити поширеність лівобічного, правобічного та тотального дивертикулярного ураження товстої кишки, оцінити склад мікробіоти, виявити особливості енетеротипу.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізовано дані 125 хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу (СНДХ) віком від 18 до 90 років, які перебували в гастроентерологічному стаціонарі Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у 2019–2022 рр. Усі пацієнти проживали в центральному регіоні України, місті Києві.

Усім пацієнтам визначили індекс маси тіла, виконали тотальну колоноскопію, аналіз кала культуральним методом [26] і методом qRT-PCR з використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК. Враховуючи, що мета дослідження полягала у вивченні клінічних і мікробіологічних особливостей СНДХ у пацієнтів, які проживають у центральному регіоні України, обстежили 65 практично здорових дорослих осіб, які мешкали в тому самому регіоні; у них також здійснили дослідження кишкового мікробіому, їх залучили у контрольну групу (табл. 1).

Крім цього, проаналізували зміни основних бактеріальних енетеротипів методом qRT-PCR із використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК. Вивчили *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, а також рівень бутират-продукувальних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*.

Кількісно визначили різні таксономи методом qPCR, застосувавши праймери, орієнтовані на 16S рРНК, специфічні для *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*, а також універсальні праймери. Послідовності праймерів наведено в таблиці 2.

Клінічний зразок обробляли лізуючим розчином за наявності частинок силіки – сорбенту. У результаті відбувалася деструкція клітинних мембран, вірусних оболонки та інших біополімерних комплексів і вивільнення ДНК. Розчинена ДНК за наявності лізуючого розчину зв'язувалася з частинками сорбенту, а інші компоненти лізуючого клінічного матеріалу залишалися в розчині, їх видаляли при осадженні сорбенту центрифугуванням і наступним відмиванням. При додаванні розчину для делюції ДНК до сорбенту відбувався перехід ДНК із поверхні силіки в розчин, який відокремлювали від частинок сорбенту центрифугуванням. У результаті цієї процедури отримували високоочищений препарат ДНК, вільний від інгібіторів реакції ампліфікації; це забезпечувало високу аналітичну чутливість ПЛР-дослідження.

Статистичний аналіз здійснили, використавши програму Statistica 12 (StatSoft Inc.). Накопичення, корекцію

Таблиця 1. Склад кишкової мікробіоти у здорових добровольців, Ig КУО/г

| Рід мікроорганізму | M | ±m |
|------------------------|------|------|
| <i>Escherichia</i> | 7,82 | 0,24 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 8,72 | 0,25 |
| <i>Lactobacillus</i> | 1,60 | 0,14 |
| <i>Enterococcus</i> | 7,37 | 0,33 |
| <i>Enterobacter</i> | 1,11 | 0,32 |
| <i>Staphylococcus</i> | 4,05 | 0,35 |
| <i>Klebsiella</i> | 0,99 | 0,27 |
| <i>Clostridium</i> | 4,32 | 0,46 |
| <i>Proteus</i> | 0,40 | 0,10 |
| <i>Citrobacter</i> | 1,79 | 0,32 |
| <i>Candida</i> | 3,36 | 0,41 |

Таблиця 2. Характеристика бактеріальних праймерів

| Флора | Структура праймерів |
|-------------------------------------|---|
| <i>Bacteroidetes</i> | 798ebF AAACSTCAAAGAATTGACGG (прямий) cfb967R GGTAAGTTCTCGCGTAT (зворотний) |
| <i>Akkermansia muciniphila</i> | CAGCACGTGAAGGTGGGAC (прямий) CCTTGGCGTTGGCTTCAGAT (зворотний) |
| Universal | 926F AAACSTCAAAGAATTGACGG (прямий) 1062R CTCACRRACAGAGCTGAC (зворотний) |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | GGAGGAAGAAGGTCTTCGG (прямий) AATCCGCCTACCTCTGCACT (зворотний) |
| <i>Firmicutes</i> | 928F-Firm TGAACSTYAAAGGAATTGACG (прямий) 1040FirmR ACCATGCACCACCTGTGTC (зворотний) |
| <i>Actinobacteria</i> | Act920F3 TACGGCCGCAAGGCTA (прямий) Act1200R TCRTCCCCACCTTCTCCG (зворотний) |

та систематизацію вхідної інформації, а також візуалізацію результатів здійснили в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Для статистичного аналізу одержаних даних застосували відповідні статистичні методи. Первинний аналіз ґрунтувався на використанні методів варіаційної статистики. Порівняльний аналіз статистичної значущості різниці при порівнянні частотних характеристик (якісних ознак) здійснили, застосовуючи критерій χ^2 Пірсона (χ^2). В окремих випадках для порівняння параметрів, які мали низькі показники кількості (5 і менше), для оцінювання значущості за частотними розподілами використовували точний критерій Фішера. Перевірили статистичну значущість усіх розрахованих статистичних оцінок на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$).

Протокол щодо здійснення дослідження схвалено комісією з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (№ 10 від 05.11.2018 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

Захворюваність на СНДХ у населення центрального регіону України зростає з віком і сягає піку в віковій групі 71–80 років. 3-поміж пацієнтів із СНДХ, яких залучили у дослідження, 74 (59,2 %) жінки та 51 (40,8%) чоловік ($p < 0,05$). Жінки переважають майже в усіх вікових групах, крім групи 41–50 років (рис. 1).

Лівобічні дивертикули виявили у 106 (84,8 %) пацієнтів, правобічні та тотальні – у 10 (8,0 %) і 9 (7,2 %) відповідно ($p < 0,05$). При лівобічній і правобічній ло-

1

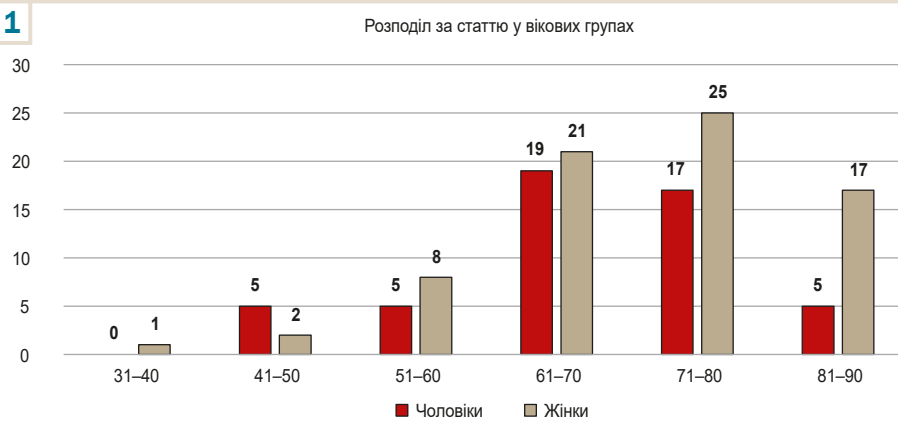


Рис. 1. Вік і стать пацієнтів із СНДХ.

2

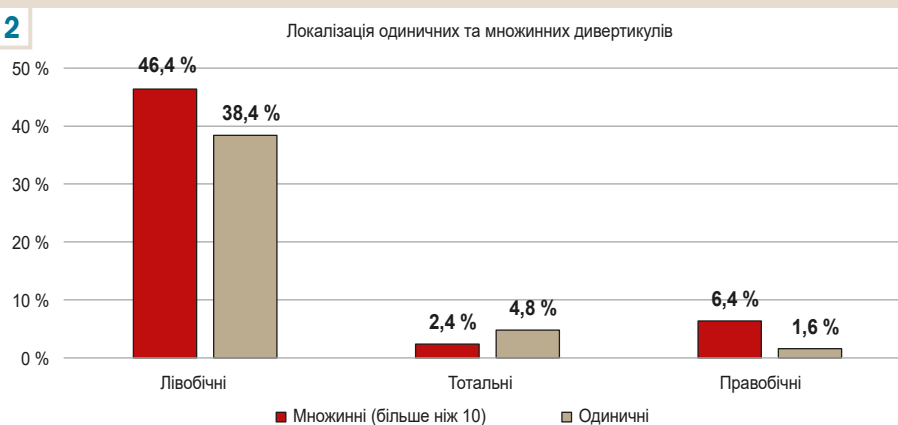
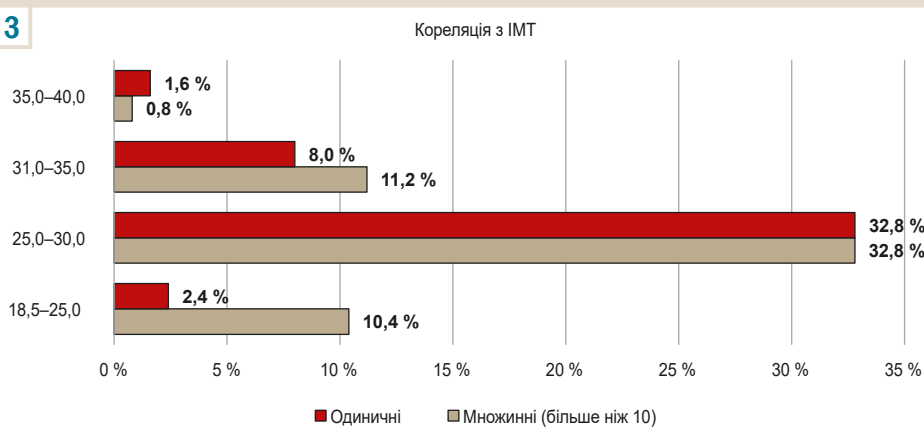


Рис. 2. Локалізація дивертикулів у хворих на СНДХ.

Рис. 3. Наявність дивертикулів залежно від ІМТ.

3



калізації множинні (понад 10) дивертикули визначили у 58 (46,4 %) і 8 (6,4 %) хворих відповідно ($p < 0,05$). При тотальному дивертикулярному ураженні частіше зафіксовані одиничні дивертикули ($p > 0,05$) (рис. 2).

Серед пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою нормальний ІМТ встановили у 16 (12,8 %) випадках, надлишкову масу тіла – в 81 (64,8 %), перший ступінь ожиріння діагностували в 25 (20,0 %) осіб, другий ступінь – в 3 (2,4 %) пацієнтів ($p < 0,05$) (рис. 3). Зазначимо, що у хворих із нормальним ІМТ достовірно частіше виявляли множинні дивертикули – 13 (10,4 %) проти 3 (2,4 %) випадків ($p < 0,05$). З однаковою частотою діагностували множинні й одиничні

дивертикули в пацієнтів із надлишковою масою тіла. В групі пацієнтів з ожирінням I ступеня також частіше визначали множинні дивертикули – 14 (11,2 %) проти 10 (8,0 %) випадків. У пацієнтів з ожирінням II ступеня частіше виявляли одиничні дивертикули. Втім, враховуючи малу вибірку, результати не вірогідні ($p > 0,05$).

У всіх пацієнтів із СНДХ зафіксували зміни кишкового мікробіому й облігатної, й умовно-патогенної флори. Зменшення кількості *Bifidobacterium* визначили в 44 (41,5 %) пацієнтів із лівобічними дивертикулами, в 5 (50,0 %) хворих із правобічними дивертикулами, в 1 (11,1 %) випадку – при тотальному дивертикульозі (рис. 4). Зменшення кількості *Bifidobacterium* у хворих

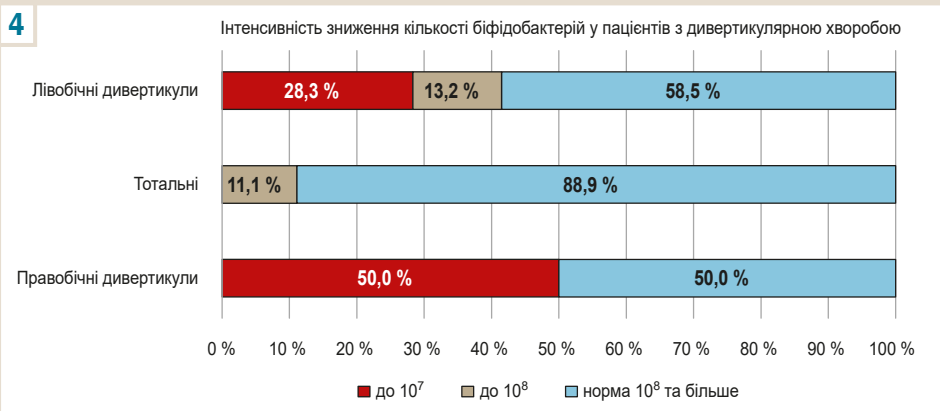
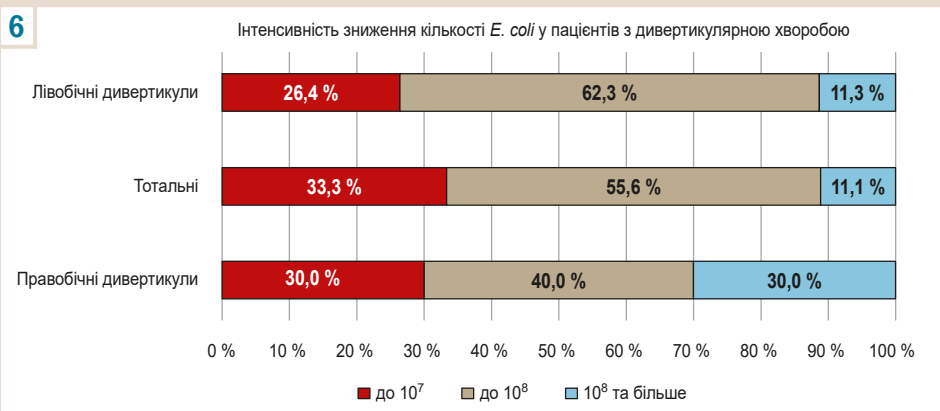
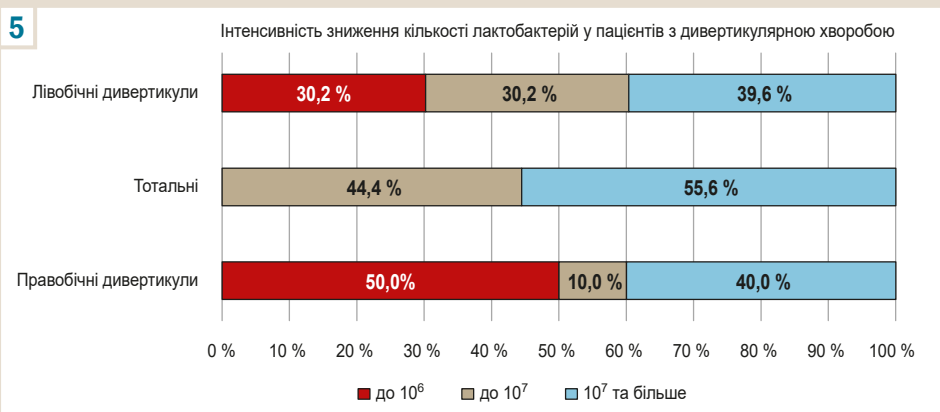


Рис. 4. *Bifidobacterium* у хворих на СНДХ.

Рис. 5. *Lactobacillus* у пацієнтів із СНДХ.

Рис. 6. *E. coli* у хворих на СНДХ.



було достатньо інтенсивним, становило 2 lg КУО/г (до 10⁷ при нормі 8,7 × 10⁸), тобто в 100 разів менше порівняно з нормою (p < 0,05).

На тлі зменшення кількості *Bifidobacterium* у хворих на СНДХ спостерігали зниження рівня *Lactobacillus*. Найчастіше такі зміни визначали при лівобічній і правобічній локалізації дивертикулів – у 64 (60,4 %) і 6 (60,0 %) хворих відповідно; при тотальному ураженні кишечника зменшення кількості *Lactobacillus* встановили тільки у 4 (44,4 %) пацієнтів (p > 0,05) (рис. 5). Інтенсивність зниження *Lactobacillus* становила 4 lg КУО/г (до 10⁶ при нормі 1,6 × 10¹⁰), тобто в 10 000 разів нижче за норму (p < 0,05). Більш інтенсивне зниження *Lactobacillus* спостерігали у хворих із правобічними дивертикулами.

У пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, спостерігали зменшення кількості *E. coli*,

що виявили в усіх групах пацієнтів: при лівобічному ураженні – у 94 (88,7 %) випадках, при тотальному – у 8 (88,9 %), при правобічному – в 7 (70 %) пацієнтів (p < 0,01). Інтенсивність зниження *E. coli* становила 2 логарифми (до 10⁶ при нормі 7,8 × 10⁸), тобто в 100 разів менше за норму (p < 0,05). Максимально виражене зменшення *E. coli* – у хворих на СНДХ із правобічною локалізацією дивертикулів.

Зміни облігатної флори дещо відрізнялися в пацієнтів із одиничними та множинними дивертикулами (табл. 3). При одиничних дивертикулах зниження кількості *Bifidobacterium* виявили тільки в 16 (28,6 %) випадках, а за наявності множинних дивертикулів ці зміни зафіксували в 34 (49,3 %) хворих (p < 0,05). Зниження кількості *Lactobacillus* у пацієнтів з одиничними та множинними дивертикулами виявили у 31 (55,4 %) та 43

Таблиця 3. Зниження облигатної флори залежно від кількості дивертикулів у хворих на СНДХ

| Кількість дивертикулів | <i>Bifidobacterium</i> | <i>Lactobacillus</i> | <i>E. coli</i> |
|------------------------|------------------------|----------------------|----------------|
| Одиничні | 28,6 % | 55,4 % | 89,3 % |
| Множинні | 49,3 % | 62,3 % | 85,5 % |

Таблиця 4. Особливості змін умовно-патогенної флори та *Candida* у хворих на СНДХ із різною кількістю дивертикулів

| Кількість дивертикулів | <i>Candida</i> | Умовно-патогенна флора |
|------------------------|----------------|------------------------|
| Одиничні | 12,0 % | 22,4 % |
| Множинні | 12,0 % | 24,0 % |

Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* в пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, мав тенденцію до незначного зниження – $5,7 \pm 0,6 \times 10^{10}$ копій/мл при нормі $9,2 \pm 1,1 \times 10^{10}$ копій/мл ($p = 0,06$). Зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii* визначили у 17 (13,6 %) хворих.

Обговорення

Захворюваність на СНДХ у пацієнтів, які проживають у центральному регіоні України, зростає з віком, сягаючи піку у групі 71–80 років. Відомо, що поширеність дивертикулів збільшується з віком, й ураження має ускладнений перебіг, особливо в пацієнтів похилого віку [27]. Втім, останні дослідження свідчать про збільшення захворюваності серед молодих пацієнтів (віком до 40 років), а також їхню схильність до рецидивного перебігу дивертикулярної хвороби [28]. У нашому дослідженні майже в усіх вікових групах переважали жінки, крім вікової групи 41–50 років. Відомості фахової літератури свідчать, що дивертикуліт частіше діагностують у чоловіків віком до 60 років, далі він стає більш поширеним у жінок [29].

Лівобічну локалізацію дивертикулів виявили в 106 (84,8 %) пацієнтів, правобічну – в 10 (8,0 %), тотальну – у 9 (7,2 %) випадках. Результати численних епідеміологічних досліджень підтвердили істотне переважання лівобічних дивертикулів у пацієнтів європеїдної раси; згідно з повідомленнями з країн Африки та Азії, там переважає правобічна локалізація [30,31,32,33]. Така поширеність лівобічних дивертикулів у пацієнтів, які проживають у центральному регіоні України, можливо, зумовлена «західною» моделлю харчування, яку вважають одним з етіологічних чинників формування та загострення дивертикулів.

Під час дослідження виявили, що переважна більшість пацієнтів із дивертикулярною хворобою, які проживають у центральному регіоні України, зокрема 109 (87,2 %) хворих, мають надмірну масу тіла та різні ступені ожиріння. Чіткої кореляції кількості дивертикулів та ІМТ не виявили. Втім, у пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 однаково часто виявляли одиничні й множинні дивертикули. Відомо, що надмірна маса тіла й ожиріння – незалежні фактори ризику дивертикуліту й дивертикулярної кровотечі [34].

Досліджень, що присвячені вивченню фекальної мікробіоти в пацієнтів із СНДХ, у доступній фаховій літературі обмаль [41]. Усі вони ґрунтуються на визна-

ченні основних представників мікробіому за допомогою полімеразної ланцюгової реакції гена 16S rPНК у біопаті слизової оболонки або зразків калу. У нашому дослідженні виявили, що в усіх пацієнтів із СНДХ відбувається зменшення кількості основних представників кишкової мікробіоти: *Bifidobacterium*, лактобактерій та *E. coli*. Коливання показників залежить від локалізації дивертикулярного процесу. Зменшення кількості *Bifidobacterium* зафіксували в 50,0 % пацієнтів із правобічними, у 41,5 % хворих із лівобічними дивертикулами, а також в 11,1 % випадків із тотальним дивертикулярним ураженням. Інтенсивність зниження *Bifidobacterium* становить 2 логарифми. Дефіцит *Bifidobacterium* визначили у 36,2 % і 16,1 % випадків відповідно при множинних та одиничних дивертикулах.

Відомо, що кількість певних видів *Bifidobacterium* зменшується при запальних захворюваннях кишківника. Зазначимо, що вони здатні зменшувати системне запалення, впливаючи на рівень С-реактивного білка, інтерлейкіну 6 та фактора некрозу пухлини α [35]. Разом із тим, є наукове дослідження, де показано 100 % наявність *Bifidobacterium* у слизовій оболонці пацієнтів із гострим дивертикулітом [36].

Зменшення кількості *Lactobacillus* виявили у 60,0 % пацієнтів із правобічною, 60,4 % із лівобічною, 44,4 % випадків із тотальною локалізацією дивертикулів. Інтенсивність зниження *Lactobacillus* становила 4 логарифми. Зниження *Lactobacillus* визначили у 62,5 % і 55,4 % хворих відповідно при множинних та одиничних дивертикулах. *Lactobacillus* як один з основних представників облигатної флори товстої кишки має протизапальну активність, зокрема вони зменшують експресію прозапальних цитокінів і стимулюють протизапальні фактори [37]. Barbara G. et al. повідомили про значне зниження представників *Lactobacillus* у просвітній флорі в пацієнтів із СНДХ порівняно з гострим дивертикулітом [22].

Виснаження *Lactobacillus* виникає внаслідок інфільтрації слизової оболонки товстої кишки макрофагами [38], тому їх зниження при СНДХ свідчить про запальний процес, а інтенсивність зниження зумовлює клінічні прояви захворювання. Дискутують питання щодо застосування пробіотиків, які містять різні штами *Lactobacillus*, для лікування та профілактики дивертикулярної хвороби [39].

Щодо основних представників облигатної флори, то найчастіше виявляли зниження *E. coli* – у 70,0 %, 88,7 %, 88,9 % пацієнтів відповідно з правобічними, лівобічними та тотальними дивертикулами. Інтенсивність зниження становила 2 логарифми. Значуще зменшення кількості *E. coli* визначили при множинних (85,5 %) та одиничних (89,3 %) дивертикулах. Наукові дані свідчать про збільшення кількості *Escherichia coli*, що асоційована зі слизовою оболонкою, при запальних захворюваннях кишківника [40]. Повідомляють також, що при гострому дивертикуліті в слизовій оболонці товстої кишки найчастіше виявляли *E. coli* [3]. Відомо, що група *Escherichia coli* є неоднорідною популяцією – від коменсальних до патогенних штамів. Коменсальні штами *Escherichia coli* як факультативні анаероби створюють умови для чітко анаеробних бактерій, тобто витісняють умовно-патогенну флору. Можемо припустити, що істотне зниження

Escherichia coli при СНДХ – передумова надмірного росту умовно-патогенних штамів і зниження місцевого захисного бар'єра.

Збільшення кількості умовно-патогенної флори встановили у 46,4 % пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою. В 24,0 % випадків визначили збільшення росту грибів роду *Candida*. Умовно-патогенні бактерії частіше висівали при лівобічній локалізації дивертикулів. Частота виявлення грибів роду *Candida* та представників УПФ при одиничному та множинному дивертикульозі суттєво не відрізнялася. Поява у майже 50 % пацієнтів із СНДХ представників умовно-патогенної флори підтверджує результати досліджень, де показано: симптоматична неускладнена дивертикулярна хвороба та її ускладнення корелюють із більшим різноманіттям фекальної мікробіоти та з дисбалансом між симбіонтами та патобіонтами [41,42].

У результаті аналізу енетротипу в пацієнтів із СНДХ виявили збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria* при зменшенні *Bacteroides*, а також значно підвищений рівень інших представників кишкового мікробіому. Втім, у роботі С. L. Kvasnovsky et al. наведено дані про вищу концентрацію *Bacteroides* у пацієнтів із СНДХ порівняно з контрольною групою [43].

Повідомляли також, що пацієнти з дивертикулітом мають більшу різноманітність фекальної мікробіоти, ніж контрольна група, переважно внаслідок *Proteobacteria* [40].

Під час нашого дослідження не виявили вірогідні зміни за кількістю *Akkermansia muciniphila* ($4,2 \pm 0,1 \times 10^{10}$ копій/мл, норма – $6,2 \pm 0,1 \times 10^{10}$) у хворих на СНДХ. Нечисленні наукові дослідження повідомляють про збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* при СНДХ, на відміну від запальних захворювань кишківника, коли її кількість зменшується [22,44].

Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* у пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, мав тільки тенденцію до зниження – $5,7 \pm 0,6 \times 10^{10}$ копій/мл при нормі $9,2 \pm 1,1 \times 10^{10}$ копій/мл ($p > 0,05$). Зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii* зафіксували тільки у 17 (13,6 %) хворих. Попри те, що *Faecalibacterium prausnitzii* істотно знижується при запальних захворюваннях кишківника та є маркером запалення в товстій кишці [25], саме при СНДХ її кількість значущо не змінюється. Імовірно, зменшення *Faecalibacterium prausnitzii* корелює з більш вираженим запальним процесом.

Висновки

1. Захворюваність на СНДХ серед населення центрального регіону України зростає з віком та сягає піку у віковій групі 71–80 років. Серед пацієнтів із СНДХ майже в усіх вікових групах превалюють жінки. Більшість пацієнтів із СНДХ (87,2 %) мають надлишкову масу тіла та різні ступені ожиріння.

2. У пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, переважає лівобічна локалізація дивертикулів – 84,8 %; правобічну й тотальну локалізацію виявили у 8,0 % і 7,2 % пацієнтів відповідно. Множинний дивертикульоз характерний для ліво- та правобічної

локалізації. При тотальному дивертикулярному ураженні частіше діагностували одиничні дивертикули.

3. Для пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, характерне зниження основних представників облігатної мікрофлори: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. У 46,4 % випадків виявили представників умовно-патогенної флори, у 24,0 % – збільшення грибів роду *Candida*.

4. У пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, порівняно з практично здоровими особами виявили зміни енетротипів: збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria* при зниженні *Bacteroides*. З-поміж представників бутират-продукувальної флори кількість *Faecalibacterium prausnitzii* мала тенденцію до зниження, а кількість *Akkermansia muciniphila* незмінна.

Перспективи подальших досліджень. Безумовно, вивчення мікробіоти у пацієнтів з патологіями органів травлення – перспективний напрям сучасної гастроентерології. Детальніші дослідження з застосуванням методу секвенування дадуть змогу виявити зміни мікробіоти, що відбиватимуть запальні зміни в товстій кишці та ступінь цього запалення при різних станах, зокрема в разі дивертикулярної хвороби. Такі дослідження матимуть практичне значення, зокрема сприятимуть розробленню конкретних рекомендацій щодо особливостей харчування та лікувальних заходів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 29.03.2023

Схвалено до друку / Accepted: 04.04.2023

Відомості про авторів:

Дорофеєв А. Е., д-р мед. наук професор, зав. каф. терапії та геріатрії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-2631-8733

Дорогавцева Г. А., канд. мед. наук, керівник центру гастроентерології та ендокринології, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4080-5992

Information about the authors:

Dorofiev A. E., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv.

Dorohavtseva H. A., MD, PhD, Head of the Gastroenterology and Endocrinology Center, Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.

References

- Sharara, A. I., Ziade, N., Shayto, R. H., Rustom, L. B. O., Chehab, H., Rimmani, H. H., Anna, K., Chalhouh, J. M., Sarkis, F. S., Rahal, M. A., Sowaid, A., Mourad, F. H., Barada, K., & Harb, A. H. (2018). The Natural History of Incidental Colonic Diverticulosis on Screening Colonoscopy. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, 3690202. <https://doi.org/10.1155/2018/3690202>
- Gregersen, R., Andresen, K., Burcharth, J., Pommergaard, H. C., & Rosenberg, J. (2018). Long-term mortality and recurrence in patients treated for colonic diverticulitis with abscess formation: a nationwide register-based cohort study. *International journal of colorectal disease*, 33(4), 431-440. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-2990-1>
- Strate, L. L., & Morris, A. M. (2019). Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology*, 156(5), 1282-1298. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.033>

4. Peery, A. F., Keku, T. O., Galanko, J. A., & Sandler, R. S. (2020). Sex and Race Disparities in Diverticulosis Prevalence. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 18(9), 1980-1986. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.022>
5. Kanda, N., & Watanabe, S. (2005). Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *Journal of dermatological science*, 38(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2004.10.011>
6. Tursi, A., Scarpignato, C., Strate, L. L., Lanasa, A., Kruis, W., Lahat, A., & Danese, S. (2020). Colonic diverticular disease. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0153-5>
7. Turner, G. A., O'Grady, M. J., Purcell, R. V., & Frizelle, F. A. (2021). The Epidemiology and Etiology of Right-Sided Colonic Diverticulosis: A Review. *Annals of coloproctology*, 37(4), 196-203. <https://doi.org/10.3393/ac.2021.00192.0027>
8. Maguire L. H. (2020). Genetic Risk Factors for Diverticular Disease-Emerging Evidence. *Journal of gastrointestinal surgery*, 24(10), 2314-2317. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04693-5>
9. Hjert, F., Wolk, A., & Håkansson, N. (2012). Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: a prospective cohort study. *The American journal of gastroenterology*, 107(2), 296-302. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.352>
10. Kopylov, U., Ben-Horin, S., Lahat, A., Segev, S., Avidan, B., & Carter, D. (2012). Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion*, 86(3), 201-205. <https://doi.org/10.1159/000339881>
11. Nagata, N., Sakamoto, K., Arai, T., Niikura, R., Shimbo, T., Shinozaki, M., Aoki, T., Sekine, K., Okubo, H., Watanabe, K., Sakurai, T., Yokoi, C., Akiyama, J., Yanase, M., Noda, M., Itoh, T., Mizokami, M., & Uemura, N. (2015). Visceral Abdominal Obesity Measured by Computed Tomography is Associated With Increased Risk of Colonic Diverticulosis. *Journal of clinical gastroenterology*, 49(10), 816-822. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000267>
12. Peery, A. F., Sandler, R. S., Ahnen, D. J., Galanko, J. A., Holm, A. N., Shaukat, A., Mott, L. A., Barry, E. L., Fried, D. A., & Baron, J. A. (2013). Constipation and a low-fiber diet are not associated with diverticulosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11(12), 1622-1627. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.033>
13. Peery, A. F., Barrett, P. R., Park, D., Rogers, A. J., Galanko, J. A., Martin, C. F., & Sandler, R. S. (2012). A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology*, 142(2), 266-272. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.035>
14. Strate, L. L., Keeley, B. R., Cao, Y., Wu, K., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2017). Western Dietary Pattern Increases, and Prudent Dietary Pattern Decreases, Risk of Incident Diverticulitis in a Prospective Cohort Study. *Gastroenterology*, 152(5), 1023-1030. e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.038>
15. Jones, R. B., Fodor, A. A., Peery, A. F., Tsilimigras, M. C. B., Winglee, K., McCoy, A., Sioda, M., Sandler, R. S., & Keku, T. O. (2018). An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis. *Scientific reports*, 8(1), 4951. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23023-z>
16. Peery, A. F., Keku, T. O., Addamo, C., McCoy, A. N., Martin, C. F., Galanko, J. A., & Sandler, R. S. (2018). Colonic Diverticula Are Not Associated With Mucosal Inflammation or Chronic Gastrointestinal Symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(6), 884-891. e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.051>
17. Violi, A., Cambiè, G., Miraglia, C., Barchi, A., Nounvenne, A., Capasso, M., Leandro, G., Meschi, T., De'Angelis, G. L., & Di Mario, F. (2018). Epidemiology and risk factors for diverticular disease. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89(9-S), 107-112. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7924>
18. Cao, Y., Strate, L. L., Keeley, B. R., Tam, I., Wu, K., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2018). Meat intake and risk of diverticulitis among men. *Gut*, 67(3), 466-472. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313082>
19. Burgell, R. E., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2013). Pathogenesis of colonic diverticulosis: repainting the picture. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11(12), 1628-1630. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.046>
20. Young-Fadok T. M. (2018). Diverticulitis. *The New England journal of medicine*, 379(17), 1635-1642. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800468>
21. Brook, I., & Frazier, E. H. (2000). Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis. *Journal of medical microbiology*, 49(9), 827-830. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-9-827>
22. Barbara, G., Scailoi, E., Barbaro, M. R., Biagi, E., Laghi, L., Cremon, C., Marasco, G., Colecchia, A., Picone, G., Salfi, N., Capozzi, F., Brigidi, P., & Festi, D. (2017). Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*, 66(7), 1252-1261. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312377>
23. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients*, 12(5), 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
24. Lopez-Siles, M., Duncan, S. H., Garcia-Gil, L. J., & Martinez-Medina, M. (2017). Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *The ISME journal*, 11(4), 841-852. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.176>
25. Tursi, A., Mastromarino, P., Capobianco, D., Elisei, W., Campagna, G., Picchio, M., Giorgetti, G., Fabiocchi, F., & Brandimarte, G. (2023). *Faecalibacterium prausnitzii* is not decreased in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Bioscience of microbiota, food and health*, 42(1), 1-2. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2022-046>
26. Testing (2021, November 9). *Stool Culture*. <https://www.testing.com/tests/stool-culture/>
27. Taluts, S. D., & Kuhnen, F. A. H. (2021). Pathophysiology and Epidemiology of Diverticular Disease. *Clinics in colon and rectal surgery*, 34(2), 81-85. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716698>
28. Bharucha, A. E., Parthasarathy, G., Ditah, I., Fletcher, J. G., Ewelukwa, O., Pendlimari, R., Yawn, B. P., Melton, L. J., Schleck, C., & Zinsmeister, A. R. (2015). Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *The American journal of gastroenterology*, 110(11), 1589-1596. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.302>
29. Steele, S. R., Hull, T. L., Read, T. E., Saclarides, T. J., Senagore, A. J., & Whitlow, C. B. (Eds.). (2016). *The ASCRS Textbook of Colon and rectal surgery*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-25970-3>
30. Alnzaer, A. A., Mohamedahmed, A. Y. Y., Adam, Y. A., Eltyiep, E., & Suliman, S. H. (2020). Presentation and anatomical distribution of diverticular disease in four hospitals in Sudan. *The Pan African medical journal*, 36, 64. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.64.22987>
31. Mehrzad, R., Mishra, S., Faller, G., Memon, B., & Fiore, J. (2015). Right-Sided Diverticulosis and Disparities from Left-Sided Diverticulosis in the Vietnamese Population Living in Boston, Mass., USA: A Retrospective Cohort Study. *Medical principles and practice*, 24(4), 355-361. <https://doi.org/10.1159/000381548>
32. Delvaux M. (2003). Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 18 Suppl 3, 71-74. <https://doi.org/10.1046/j.0953-0673.2003.01720.x>
33. Hadrian, K. A., Basaj, A., Nehring, P., & Ziolkowski, B. A. (2016). Prevalence and distribution of colonic diverticulosis in patients undergoing colonoscopy. Four years' experience from a single center in Warsaw. *Archives of Medical Science - Civilization Diseases*, 1, 30-35. <https://doi.org/10.5114/amscd.2016.60164>
34. Rodríguez-Wong, U., Cruz-Rubin, C., Pinto-Angulo, V. M., & García Álvarez, J. (2015). Obesidad y enfermedad diverticular del colon complicada [Obesity and complicated diverticular disease of the colon]. *Cirugía y cirujanos*, 83(4), 292-296. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.02.003>
35. Al Bander, Z., Nitert, M. D., Mousa, A., & Naderpoor, N. (2020). The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
36. Gueimonde, M., Ouwehand, A., Huhtinen, H., Salminen, E., & Salminen, S. (2007). Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 13(29), 3985-3989. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i29.3985>
37. Dempsey, E., & Corr, S. C. (2022). Lactobacillus spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. *Frontiers in immunology*, 13, 840245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840245>
38. De Souza, H. L., de Carvalho, V. R., Romeiro, F. G., Sasaki, L. Y., Keller, R., & Rodrigues, J. (2012). Mucosa-associated but not luminal Escherichia coli is augmented in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut pathogens*, 4(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-4-21>
39. Ticinesi, A., Nounvenne, A., Corrente, V., Tana, C., Di Mario, F., & Meschi, T. (2019). Diverticular Disease: a Gut Microbiota Perspective. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, 28(3), 327-337. <https://doi.org/10.15403/jgl-d-277>
40. Daniels, L., Budding, A. E., de Korte, N., Eck, A., Bogaards, J. A., Stockmann, H. B., Consten, E. C., Savelkoul, P. H., & Boermeester, M. A. (2014). Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(11), 1927-1936. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2162-3>
41. Tursi, A., Mastromarino, P., Capobianco, D., Elisei, W., Miccheli, A., Capuani, G., Tomassini, A., Campagna, G., Picchio, M., Giorgetti, G., Fabiocchi, F., & Brandimarte, G. (2016). Assessment of Fecal Microbiota and Fecal Metabolome in Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Journal of clinical gastroenterology*, 50 Suppl 1, S9-S12. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000626>

42. Jeganathan, N. A., Davenport, E. R., Yochum, G. S., & Koltun, W. A. (2021, August 1). The microbiome of diverticulitis. *Current Opinion in Physiology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.06.006>
43. Kvasnovsky, C. L., Leong, L. E. X., Choo, J. M., Abell, G. C. J., Papagrigoriadis, S., Bruce, K. D., & Rogers, G. B. (2018). Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(1), 107-112. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000995>
44. Knox, N. C., Forbes, J. D., Peterson, C. L., Van Domselaar, G., & Bernstein, C. N. (2019). The Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *The American journal of gastroenterology*, 114(7), 1051-1070. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000305>

Diagnostic values of MMP-9 and TGF-1 β in assessing the severity of liver fibrosis and the rate of its progression in patients with chronic hepatitis C GT 1 infection

H. V. Venytska^{ID} B,C,D, O. V. Riabokon^{ID} *A,F, Yu. Yu. Riabokon^{ID} C,D,E, R. O. Shcherbina^{ID} B,C

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical 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:

chronic hepatitis C, viral infection, liver fibrosis, risk factors, cytokines, diagnosis, prognosis.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 326-332

*E-mail:

ryabokonksmu@ukr.net

Aim. The purpose of our work is to find out diagnostic values of serum MMP-9 and TGF-1 β determination for assessing the severity of liver fibrosis and the rate of its progression in patients with chronic hepatitis C genotype 1 (CHC GT1) infection.

Materials and methods. 92 patients with CHC GT1 were examined. The severity of liver fibrosis was assessed by elastometry. The rate of liver fibrosis progression was calculated using the T. Poynard formula. Serum levels of TGF-1 β and MMP-9 were measured by ELISA method.

Results. In patients with CHC GT1, the most noticeable changes in the serum parameters of fibrogenesis / fibrinolysis were observed in the presence of F 3–4. The probability of liver fibrosis stages F 3–4 was high at the serum levels of TGF-1 β >12.03 pg/ml ($p < 0.001$), MMP-9 \leq 987.20 pg/ml ($p = 0.016$), TGF-1 β /MMP-9 ratio >0.011 ($p < 0.001$).

Fast liver fibrosis progression was more often registered in F 3–4 than in F 0–2 (62.9 % vs. 16.7 %, $p < 0.0001$). Increasing rate of liver fibrosis progression in these patients was confirmed by a higher ratio of TGF-1 β /MMP-9 compared to that in patients with a slow rate of liver fibrosis progression ($p < 0.05$). The probability of fast liver fibrosis progression was high at the serum levels of TGF-1 β >8.69 pg/ml ($p < 0.001$), MMP-9 \leq 920.65 ($p = 0.005$), TGF-1 β /MMP-9 ratio > 0.011 ($p < 0.001$).

Conclusions. The diagnostic value of MMP-9 and TGF-1 β in assessing the liver fibrosis severity and the rate of its progression in patients with CHC GT1 has been defined. Cut-off levels of MMP-9, TGF-1 β and the TGF-1 β /MMP-9 ratio for stratification of patients with severe liver fibrosis and the fast rate of its progression have been proposed.

Ключові слова:

хронічний гепатит С, вірусна інфекція, фіброз печінки, фактори ризику, цитокіни, діагностика, прогноз.

Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 4(139), с. 326-332

Діагностична значущість MMP-9 і TGF-1 β під час оцінювання ступеня виразності фіброзу печінки та швидкості його прогресування у хворих на хронічний гепатит С (генотип 1)

Г. В. Веницька, О. В. Рябоконе, Ю. Ю. Рябоконе, Р. О. Щербина

Мета роботи – з'ясувати діагностичну роль визначення MMP-9 і TGF-1 β у сироватці крові для оцінювання ступеня виразності фіброзу печінки та швидкості його прогресування у хворих на хронічний гепатит С (генотип 1) (ХГС GT1).

Матеріали та методи. Обстежили 92 хворих на ХГС GT1. Виразність фіброзу печінки оцінювали методом еластометрії. Темп прогресування фіброзу печінки розраховували за формулою Т. Роунард. Методом імуноферментного аналізу визначали вміст TGF-1 β і MMP-9.

Результати. Найбільш виражені зміни сироваткових параметрів фіброгенезу / фібринолізу у хворих на ХГС GT1 спостерігали за наявності F 3–4. Якщо в сироватці крові вміст TGF-1 β становить >12,03 pg/ml ($p < 0,001$), MMP-9 – \leq 987,20 pg/ml ($p = 0,016$), а коефіцієнт TGF-1 β /MMP-9 – >0,011 ($p < 0,001$), імовірність фіброзу печінки F 3–4 ступеня є значущою. Швидкий темп прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС GT1 частіше визначали при фіброзі F 3–4 ступеня, ніж при F 0–2 (62,9 % проти 16,7 %, $p < 0,0001$). Збільшення темпу прогресування фіброзу печінки у цих пацієнтів підтверджує вищий коефіцієнт TGF-1 β /MMP-9 порівняно з хворими з повільним темпом прогресування фіброзу печінки ($p < 0,05$). Імовірність швидкого темпу прогресування фіброзу печінки є значущою, якщо вміст TGF-1 β у сироватці крові хворих становить >8,69 pg/ml (AUC = 0,864; $p < 0,001$), MMP-9 – \leq 920,65 (AUC = 0,675, $p = 0,005$), а коефіцієнт TGF-1 β /MMP-9 – >0,011 (AUC = 0,861, $p < 0,001$).

Висновки. Встановили діагностичну значущість MMP-9 і TGF-1 β під час оцінювання ступеня виразності фіброзу печінки та швидкості його прогресування у хворих на хронічний гепатит С GT1. Запропоновано межові рівні MMP-9, TGF-1 β та коефіцієнта TGF-1 β /MMP-9 для стратифікації хворих із тяжким фіброзом печінки та швидким темпом його прогресування.

According to the World Health Organization, viral hepatitis C is one of the main causes of chronic liver disease in the world. The prevalence of chronic hepatitis C (CHC) among the population of the European region is at the level of 1.3 % [1]. The progression of CHC is associated with the cascade activation of profibrogenic mechanisms by the virus resulting in excessive synthesis of collagen

fibers which leads to the development of liver fibrosis with subsequent progression to liver cirrhosis [2]. Therefore, in the assessment of CHC course, one of the leading places is the detection of liver fibrosis severity [1,3,4]. In the arsenal of clinicians, there are various methods for detecting the liver fibrosis severity, which are divided into invasive and non-invasive [2,5]. The "gold standard" for diagnosis of

liver fibrosis is a puncture biopsy followed by a histological assessment of liver specimens. However, this method is invasive, expensive, has certain contraindications for its use and limited capacities of dynamic application [2,5]. Therefore, methods for non-invasive diagnosis of liver fibrosis have recently been developed, represented by instrumental (elastometry) and serum (identification of individual fibrogenic factors) methods [2,5,6,7].

Currently, in clinical practice, elastography method is widely used to assess the severity of liver fibrosis, principle of which is based on determining the degree of liver elasticity due to induced mechanical vibrations of medium amplitude and low frequency. It allows to estimate the liver tissue elasticity and draw a conclusion about the degree of fibrotic change expressiveness, correlating the obtained results with the METAVIR scale [5,6,7]. However, during the first years of using this method in clinical practice, a number of factors that could have a significant impact on the accuracy of obtained results, thus to some extent limiting the use of this method. First of all, the presence of abdominal obesity, liver steatosis, and a high level of liver necrotic-inflammatory activity in patients should be considered when choosing this method of examination [8].

Serum markers for assessing severity of liver fibrosis divided into direct and indirect. Their fundamental difference lies in features of formation and release of the corresponding markers [7,9]. Direct markers characterize metabolism in the matrix cells (fibrosis formation and fibrous tissue reversal) and changes that occur in profibrogenic cells (hyaluronic acid, procollagen peptides, tissue inhibitors of metalloproteinases, transforming growth factor- β , etc.). Indirect serum markers of liver fibrosis enter the blood due to inflammation of the liver tissue. Their detection is carried out using routine tests (transaminases, calculation of the De Ritis coefficient, apolipoprotein A1, ferritin, haptoglobin, α 2 macroglobulin, etc.). Using combinations of direct and indirect serum markers of liver fibrosis, certain calculated diagnostic indices were also developed, which could also be used to assess the severity of liver fibrosis (aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index – APRI, scale Fibrosis-4 – FIB-4, FibroTest and others) [5,6,7,9].

Currently, there is no standard non-invasive method for determining the severity of liver fibrosis. Therefore, on the one hand, in clinical practice, it is advisable to use a combination of various non-invasive methods of assessing liver fibrosis, and on the other hand, the above-mentioned requires further studies on the search for informative serological markers for assessing the severity of liver fibrosis [4,5,6,9].

However, in clinical practice, it is important to understand not only the severity of liver fibrosis, but also the progression rates of liver fibrotic changes. Poynard T. et al. [10] have presented a developed method of assessing the rate of liver fibrosis progression in patients with CHC, finding the average rate of liver fibrosis progression per year of 0.133 fibrosis units. It is believed that the progression rate of liver fibrosis is influenced by such factors as aging, alcohol consumption and male sex [10,11]. However, the mechanisms underlying the different rates of disease progression are uncertain [10]. To date, in separate studies, an attempt has been made to explain the rate of liver fibrosis progression based on the

understanding of immunopathogenetic mechanisms. Thus, researchers [12] associate the slowly progressive CHC disease with an induction of earlier and more pronounced adaptive immune response against hepatitis C virus (HCV) (an earlier peak of cytolysis and seroconversion, transient clearance or reduction of viremia, significant induction of interferon- γ and macrophage inflammatory protein 1 β , etc.). In contrast, patients with rapidly progressive CHC showed a reduced or delayed adaptive immune response associated with significantly higher levels of viremia and a persistent increase in proinflammatory and profibrotic chemokines (monocyte chemotactic factor 1, interleukin-8, and interferon- γ -induced protein 10, etc.) [12].

Given the above, the search for new informative serum markers remains relevant not only for assessing the severity of liver fibrosis, but also the rate of its progression in CHC.

Aim

The purpose of our work is to find out diagnostic values of serum MMP-9 and TGF-1 β determination for assessing the severity of liver fibrosis and the rate of its progression in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection.

Materials and methods

The study enrolled 92 patients with chronic hepatitis C genotype 1 (CHC GT1) who were examined on the basis of the Municipal Non-Profit Enterprise “Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases”. The study was open, prospective cohort.

The diagnosis of CHC in all patients was confirmed by the detection of HCV-RNA in blood by the polymerase chain reaction method. GT1 infection was identified in all patients, the median viral load was 229477 (27800; 1143057) IU/ml. There were 52 (56.5 %) women and 40 (43.5 %) men. The age ranged from 27 to 72 years; the median age was 54.5 (44.5; 61.5) years. Exclusion criteria were: co-infection with other hepatotropic viruses (hepatitis A virus, hepatitis B virus) or human immunodeficiency virus, presence of decompensated liver cirrhosis or somatic comorbid conditions in the decompensation stage, no informed consent from a patient to participate in the study.

The study was conducted in compliance with the “Ethical Principles and Guidelines for Scientific Medical Research Involving Human Subjects” provisions approved by the Declaration of Helsinki and the legislation of Ukraine. Patients were included in the study after signing a written informed consent form.

The presumed duration of CHC course was estimated based on clinical and epidemiological anamnestic data, including increased activity of transaminases for a long time in combination with epidemiological history data indicating probable HCV infection. The median duration of CHC was 10.0 (4.0; 17.0) years. Shear wave elastometry was used to assess the liver fibrosis severity in all patients. Liver fibrosis stages F 0–2 were detected in 48 (52.2 %) patients, severe fibrosis with transformation into liver cirrhosis F 3–4 was detected in 44 (47.8 %) patients. According to the results of determining the liver fibrosis stages, the patients were divided into groups: 48 patients with stages F 0–2 liver fibrosis and 44 patients with stages F 3–4.

The formula proposed by T. Poynard et al. was used to calculate the rate of liver fibrosis progression in CHC patients [10]. The rate of liver fibrosis progression was defined as the ratio between the liver fibrosis stage according to the METAVIR scale and estimated probable duration of CHC in years. In this calculation model, it was assumed that patients did not have liver fibrosis at the time of the disease (stage F 0) and the rate of fibrosis progression remained unchanged. A limit value of the calculated coefficient was 0.133 units of fibrosis/year. Accordingly, provided that this coefficient <0.133 units of fibrosis/year, the rate of liver fibrosis was considered slow, and if >0.133 units of fibrosis/year, the rate was fast, respectively. In line with the results of determining the liver fibrosis rate of progression, the patients were allocated into groups: 30 patients with a slow rate and 62 patients with a fast rate of liver fibrosis progression.

Transforming growth factor-1 β (TGF-1 β) (Elabscience, USA) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) (Elabscience, USA) were measured by the method of immunoenzymatic analysis in blood serum of patients with CHC and 30 individuals of the control group. Based on the results of these cytokine measurements, the ratio of TGF-1 β /MMP-9 was calculated for each CHC patient and the control group. The control group included 30 healthy people aged from 27 to 73 years, the median age was 51.5 (40.0; 60.0), men – 16 (48.0 %), women – 14 (42.0 %). The CHC patient group and the group of healthy individuals did not statistically differ in demographic signs ($p > 0.05$). All individuals of the control group had negative results of laboratory tests for viral hepatitis markers, had a negative result of the test for antibodies to human immunodeficiency virus, did not have concomitant pathology in the stage of decompensation and provided written informed consent to participate in the study. The research was conducted on basis of the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with vivarium at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (scientific consultant – MD, PhD, DSc, Associate Professor R. O. Shcherbyna).

Statistical processing was carried out using the program Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). Normality of distribution was assessed with the Shapiro–Wilk test. The Mann–Whitney test was used to assess the significance of differences between non-normally distributed quantitative variables in independent groups. The results of quantitative data were presented in the form of median and interquartile range – Me (Q_{25} ; Q_{75}). The results of qualitative characteristics were presented as an absolute number and a corresponding percentage, abs. (%). The χ^2 method was used to analyze qualitative characteristics. ROC-analysis was performed to cut off the threshold level of an indicator. Spearman's correlation analysis was used to assess relationships between quantitative variables.

Results

According to the study results, the mean serum level of profibrogenic cytokine TGF-1 β has been found not to be statistically different between GT1 CHC patients with liver fibrosis stages F 0-2 and healthy individuals ($p > 0.05$), but the mean level of MMP-9, involved in the processes

of fibrinolysis, has been found to be lower (1.3 times, $p < 0.05$) than that in healthy persons. At the same time, the mean TGF-1 β /MMP-9 ratio in patients of this group was also not significantly different from that of healthy people ($p > 0.05$). In GT1 CHC patients with liver fibrosis stages F 3-4, more significant changes in the examined indicators were documented. So, the serum level of TGF-1 β was statistically significantly higher as compared to healthy people (by 2.5 times, $p < 0.05$), and compared to patients with liver fibrosis stages F 0–2 (by 2.2 times, $p < 0.05$). Furthermore, the serum level of MMP-9 was lower not only compared to healthy people ($p < 0.05$), but also compared to patients with liver fibrosis stages F 0–2 ($p < 0.05$). The revealed changes in cytokine regulation of fibrogenesis and fibrinolysis processes led to an increase in the ratio between profibrogenic TGF-1 β and fibrinolytic MMP-9 parameters in CHC patients. The TGF-1 β /MMP-9 ratio in GT1 CHC patients with liver fibrosis stages F 3–4 was higher compared to the corresponding indicator of healthy people (by 4 times, $p < 0.05$) and of CHC patients with liver fibrosis stages F 0–2 (by 3.3 times, $p < 0.05$) (Table 1).

In patients with CHC GT1, ROC analysis was performed with the cut-off point estimation to evaluate the diagnostic potential of determining the serum levels of TGF-1 β and MMP-9 as well as the TGF-1 β /MMP-9 ratio for the detection of liver fibrosis stages F 3–4. Based on the ROC-analysis, a threshold level of TGF-1 β was determined, indicating a high probability of severe liver fibrosis and transformation into liver cirrhosis (AUC = 0.984, $p < 0.001$) in GT1 CHC patients. Namely, if the serum TGF-1 β level in patients was >12.03 pg/ml (sensitivity – 94.4 %, specificity – 94.1 %), the probability of liver fibrosis stages F 3–4 was high (Fig. 1A). According to the ROC-analysis results, the threshold serum level of MMP-9 was detected ≤ 987.20 pg/ml (AUC = 0.656, $p = 0.016$), indicating a high probability of liver fibrosis stages F 3–4 presence (sensitivity – 75.0 %, specificity – 54.8 %) (Fig. 1B). Next, the threshold level of TGF-1 β /MMP-9 ratio >0.011 (AUC = 0.908, $p < 0.001$) was also found, demonstrating a high probability of liver fibrosis stages F 3–4 (sensitivity – 88.9 %, specificity – 82.4 %) (Fig. 1C).

A frequency analysis on different stages of liver fibrosis detection in patients with CHC GT1 depending on the rate of its progression has revealed significantly more frequent severe fibrosis with transformation into liver cirrhosis (F 3–4) and faster liver fibrosis progression as compared to liver fibrosis stages F 0–2 (62.9 % vs. 16.7 %, $\chi^2 = 17.32$, $p < 0.0001$) diagnosed by elastography (Table 2).

The analysis results of the serum TGF-1 β and MMP-9 levels in patients with CHC GT1 depending on the rate of liver fibrosis progression, has shown the most significant changes in these parameters among patients with the fast rate of liver fibrosis progression. So, in patients with the slow rate of liver fibrosis progression, only the mean level of MMP-9 was lower ($p < 0.05$) than that in healthy individuals with the absence of a statistically significant increase in profibrogenic cytokine TGF-1 β ($p > 0.05$) and the TGF-1 β /MMP-9 ratio ($p > 0.05$). At the same time, in patients with the fast rate of liver fibrosis progression, the serum level of TGF-1 β was higher compared to that in healthy people ($p < 0.05$) and patients with the slow rate of liver fibrosis

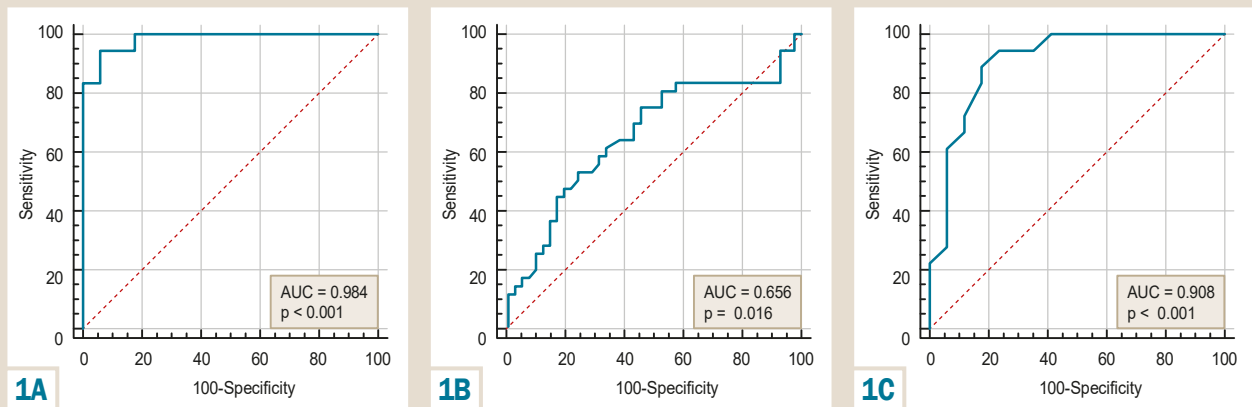


Fig. 1. Diagnostic significance of determining the serum levels of TGF-1β (A) and MMP-9 (B) and the TGF-1β/MMP-9 ratio (C) for assessing liver fibrosis stages F 3–4 in patients with CHC GT1.

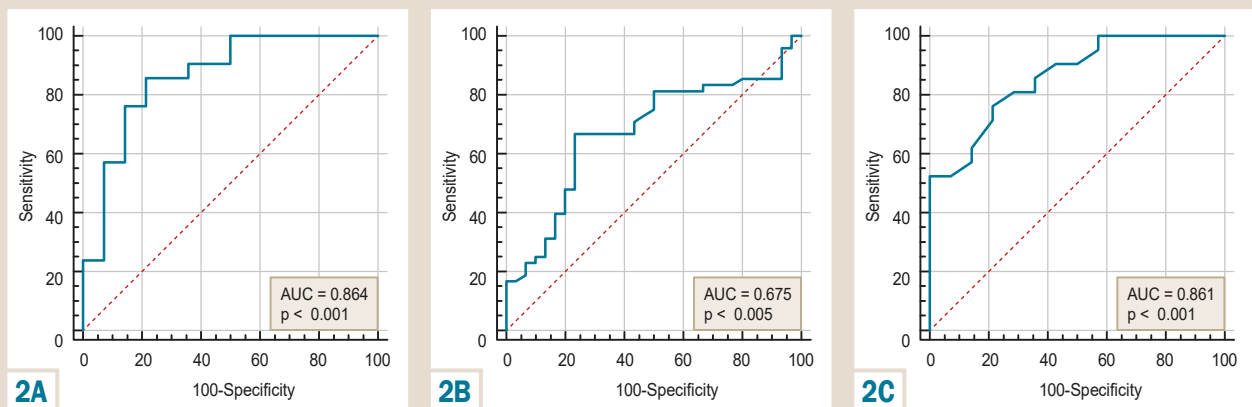


Fig. 2. Diagnostic value of determining the serum levels of TGF-1β (A), MMP-9 (B) and the TGF-1β/MMP-9 ratio (C) to define the rate of liver fibrosis progression in patients with CHC GT1.

Table 1. Serum levels of TGF-1β, MMP-9 and the TGF-1β/MMP-9 ratio in GT1 CHC patients depending on the degree of liver fibrosis, Me (Q₂₅; Q₇₅)

| Indicator, units of measurement | Healthy people (n = 30) | CHC patients (n = 92) | |
|---------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | liver fibrosis F 0–2 (n = 48) | liver fibrosis F 3–4 (n = 44) |
| TGF-1β, pg/ml | 6.20 (4.90; 7.00) | 7.00 (4.50; 8.50) | 15.20 (13.40; 18.40)** |
| MMP-9, pg/ml | 1269.43 (1088.70; 1331.50) | 994.03 (753.41; 1151.13)* | 725.12 (488.74; 994.71)** |
| TGF-1β/MMP-9 | 0.005 (0.004; 0.006) | 0.006 (0.004; 0.010) | 0.020 (0.013; 0.035)** |

*: the difference is significant compared to healthy people (p < 0.05); **: compared to patients with liver fibrosis stages F 0–2 (p < 0.05).

Table 2. The incidence of different stages of liver fibrosis in patients with different rates of its progression, abs (%)

| Stage of liver fibrosis | CHC patients (n = 92) | |
|-------------------------|--|--|
| | with the slow rate of progression (n = 30) | with the fast rate of progression (n = 62) |
| F 0–2 | 25 (83.3 %) | 23 (37.1 %)* |
| F 3–4 | 5 (16.7 %) | 39 (62.9 %)* |

*: the difference is significant compared to patients with liver fibrosis stages F 0–2 (p < 0.0001).

Table 3. The serum levels of TGF-1β, MMP-9 and the TGF-1β/MMP-9 ratio in GT1 CHC patients depending on the rate of liver fibrosis progression, Me (Q₂₅; Q₇₅)

| Indicator, units of measurement | Healthy people (n = 30) | CHC patients (n = 92) | |
|---------------------------------|-----------------------------|--|--|
| | | with the slow rate of progression (n = 30) | with the fast rate of progression (n = 62) |
| TGF-1β, pg/ml | 6.2 0 (4.90; 7.00) | 6.1 0 (4.40; 8.70) | 14.1 0 (12.30; 16.70)** |
| MMP-9, pg/ml | 1269, 43 (1088.70; 1331.50) | 1053.77 (926.72; 1209.50)* | 814.44 (542.25; 1005.40)** |
| TGF-1β/MMP-9 | 0.005 (0.004; 0.006) | 0.007 (0.004; 0.011) | 0.019 (0.012; 0.035)** |

*: the difference is significant compared to healthy people (p < 0.05); **: compared to patients with the slow rate of liver fibrosis progression (p < 0.05).

progression ($p < 0.05$), as well as the level of MMP-9 was lower compared to that in healthy people ($p < 0.05$) and patients with the slow rate of liver fibrosis progression ($p < 0.05$). Conforming changes in the examined cytokines have led to an increase in the ratio between profibrogenic TGF-1 β and fibrinolytic MMP-9 parameters in patients with the fast rate of liver fibrosis progression. The TGF-1 β /MMP-9 ratio in these patients was higher compared to the corresponding indicator of healthy people ($p < 0.05$) and patients with the slow rate of liver fibrosis progression ($p < 0.05$) (Table 3).

In patients with CHC GT1, the ROC analysis was performed to define the cut-off point for diagnostic value of determining the serum levels of TGF-1 β , MMP-9 and the TGF-1 β /MMP-9 ratio regarding the fast rate of liver fibrosis progression. Based on the ROC-analysis, a threshold level of TGF-1 β was determined indicating a high probability of the fast rate of liver fibrosis progression (AUC = 0.864; $p < 0.001$). Namely, if the serum level of TGF-1 β in patients was >8.69 pg/ml, the probability of fast liver fibrosis progression was high (sensitivity – 78.6 %, specificity – 85.7 %) (Fig. 2A). The threshold level of serum MMP-9 was detected ≤ 920.65 pg/ml (AUC = 0.675, $p = 0.005$), indicating a high probability of the fast rate of liver fibrosis progression (sensitivity – 66.7 %, specificity – 76.7 %) (Fig. 2B). If the TGF-1 β /MMP-9 ratio in GT1 CHC patients was >0.011 (AUC = 0.861, $p < 0.001$), the probability of the fast liver fibrosis progression was high (sensitivity – 76.2 %, specificity – 78.6 %) (Fig. 2C).

Correlation analysis has revealed direct correlations between the serum TGF-1 β level and γ -glutamyltranspeptidase activity ($r = 0.70$, $p = 0.035$) and thymol test index ($r = 0.40$, $p = 0.022$), as well as between the serum level of MMP-9 and leukocyte ($r = 0.23$, $p = 0.045$) and platelet ($r = 0.27$, $p = 0.02$) counts.

Discussion

The cytokine system, which regulates the intensity of fibrogenesis and fibrinolysis processes, is of primary importance in the pathogenetic mechanisms of CHC progression [2]. It is known that processes of liver fibrogenesis are activated in response to chronic inflammation due to the action of etiological factors [2,13]. As a result of HCV long-term effects, inflammatory processes and liver tissue remodeling are stimulated which is a prerequisite for the fibrosis formation [14]. The processes of fibrogenesis are always accompanied by antagonistically directed processes of fibrinolysis, which promote inactivation or apoptosis of activated stellate cells and lysis of fibrous tissue to preserve physiological functions [13]. It is extremely important to keep the balance between fibrotic and antifibrotic mechanisms to ensure adequate functioning of the organ. When the balance is disturbed, there is an imbalance between these mechanisms with a predominance of fibrogenic processes over antifibrogenic ones. Consequently, excessive synthesis of collagen fibers leads to the development of liver fibrosis with further progression to cirrhotic transformation. This is accompanied by a violation of the exchange between sinusoidal blood and hepatocytes, provoking the development of functional disorders [2,13,14].

Various profibrogenic cytokines (TGF-1 β , interleukins 4, 10 and 13, hyaluronic acid, etc.) are important in the pathogenesis of liver fibrosis progression [15]. One of the leading profibrogenic cytokines is TGF-1 β , while its activity can be stimulated or inhibited by other cytokines [13,16]. TGF-1 β is a member of a large family of pleiotropic cytokines, which induces the activation of hepatic stellate cells followed by their differentiation into fibroblasts, which are directly involved in the fibrogenic processes [16]. In several studies, an increase in serum levels of TGF-1 β has been demonstrated with increasing severity of liver fibrosis, and in the presence of liver cirrhosis due to CHC or chronic hepatitis B, the highest levels of this cytokine have been found [17,18,19]. The results obtained in our study regarding the relationship between the serum TGF-1 β level and the liver fibrosis severity coincide with the literature data. We have revealed that the highest level of TGF-1 β was in GT1 CHC patients with liver fibrosis stages F 3–4. In addition, when applying the ROC-analysis, we have managed to define the threshold value of TGF-1 β >12.03 pg/ml, which allowed us to stratify patients with liver fibrosis stages F 3–4. The analysis of literature data focused on the search for informative serum markers to diagnose severe liver fibrosis has shown that it was reasonable to use different serum markers in chronic diffuse liver diseases of different etiology. So, the study [20] has shown that the most informative serum markers for the diagnosis of severe liver fibrosis in patients with chronic alcoholic hepatitis were levels of tumor necrosis factor- α >2.1 pg/ml and protein-bound hydroxyproline >260.5 $\mu\text{mol/l}$. Another study [21] has shown a number of parameters, in particular, HBeAg status, viral load, the degree of necro-inflammatory activity expressiveness according to alanine aminotransferase indicators, and the degree of tumor necrosis factor- α increase, that should be considered when assessing a risk of severe liver fibrosis in chronic hepatitis B.

The basis of antifibrotic mechanisms is the process of extracellular matrix degradation, which depends on the effect of matrix metalloproteinases (MMPs). Their activity is strictly regulated by corresponding tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs). MMPs are responsible for tissue remodeling, degradation of extracellular matrix proteins, angiogenesis, cell apoptosis, immune response, promote cell proliferation, migration, and differentiation, etc. MMP-2 (collagenase type IV, gelatinase-A) and MMP-9 (collagenase type IV, gelatinase-B) facilitate the cleavage of collagen type IV, laminin and other components of basement membrane. An imbalance between MMP and TIMP is considered a crucial factor responsible for the production and degradation of extracellular matrix [22]. In our study, the level of MMP-9 has been found to be lower in patients with CHC GT1 than that in healthy individuals and decreased with increasing severity of liver fibrosis. In addition, when applying the ROC-analysis, we have managed to determine the threshold value of MMP-9 ≤ 987.20 pg/ml, allowing us to stratify patients with liver fibrosis stages F 3–4.

The literature data show that the development of liver fibrosis is characterized by an increase in the level of TIMP-1 and a decrease in the serum activity of type IV collagenase, and the extent of these changes depends on the liver fibrosis stage [22,23,24]. Hence, in the presence of HCV-associated liver cirrhosis, scientists have demonstrated the lowest level of MMP-9 in combination with the highest level of TIMP-1 in blood serum. However, in conditions of the HCV-associated

hepatocellular carcinoma development, the researchers have revealed statistically significantly higher levels of MMP-9 and TIMP-1 compared to those in HCV patients with liver fibrosis stages F 0–3 and F 4 [24].

The literature also presents a study [25] that attempted to compare the diagnostic value of different MMP in assessing the severity of liver fibrosis. According to this research results, it has been shown that the serum level of MMP-7 was more informative in diagnosis of liver fibrosis, and the serum level of MMP-9 did not differ statistically in CHC patients with different stages of liver fibrosis. At the same time, however, high serum concentrations of various inactive MMPs were present in patients with CHC, indicating a limited ability to restrain the liver fibrosis progression [25]. It is assumed that in virus-induced chronic hepatitis, the progression of liver fibrosis is primarily a consequence of insufficient activity of extracellular matrix degradation processes and is not a result of increased synthesis of extracellular matrix components [26].

It is believed that the rate of liver fibrosis progression primarily depends on the degree of expressiveness and prevalence of profibrogenic or antifibrogenic mechanisms [27]. This explains why some patients with chronic hepatitis can develop only mild F 0–2 liver fibrosis within 30 years, while others develop liver cirrhosis within 5 years [27]. In our study, we analyzed the TGF-1 β /MMP-9 ratio, which reflects the balance between profibrogenic and antifibrotic mechanisms. Our results have demonstrated a predominance of profibrogenic mechanisms over antifibrogenic ones in patients with CHC GT1, that was the most considerable in patients with severe fibrosis and transformation into liver cirrhosis, as well as in patients with the fast rate of liver fibrosis progression. In addition, when applying the ROC-analysis, we have managed to define the threshold value of the TGF-1 β /MMP-9 ratio >0.011, which made it possible to stratify patients with the fast rate of liver fibrosis progression. Other methods of diagnosing the rate of liver fibrosis are proposed in the literature.

So, the study [28] has proposed to consider the episodes of cytolysis syndrome activation in the form of increased alanine aminotransferase, which is associated with the acceleration of the liver fibrosis progression, when calculating the rate of liver fibrosis progression in patients with CHC.

Conclusions

1. In patients with CHC GT1, the most pronounced changes in the serum parameters of fibrogenesis/fibrinolysis are observed in the presence of liver fibrosis stages F 3–4, which confirms the highest level of TGF-1 β ($p < 0.05$), the lowest level of MMP-9 ($p < 0.05$) and the highest TGF-1 β /MMP-9 ratio compared to those in patients with stages F 0–2 ($p < 0.05$).

2. The probability of liver fibrosis stages F 3–4 is high if the serum TGF-1 β level in patients with CHC GT1 >12.03 pg/ml (AUC = 0.984, $p < 0.001$), serum MMP-9 level \leq 987.20 pg/ml (AUC = 0.656, $p = 0.016$), and the TGF-1 β /MMP-9 ratio >0.011 (AUC = 0.908, $p < 0.001$).

3. The fast rate of liver fibrosis progression in patients with CHC GT1 occurs more often in fibrosis stages F 3–4 than in stages F 0–2 (62.9 % vs. 16.7 %, $p < 0.0001$).

Increasing the rate of liver fibrosis progression in these patients is confirmed by the higher TGF-1 β /MMP-9 ratio as compared to that in patients with the slow rate of liver fibrosis progression ($p < 0.05$).

4. The probability of fast liver fibrosis progression is high if the serum level of TGF-1 β in patients with CHC GT1 >8.69 pg/ml (AUC = 0.864; $p < 0.001$), serum MMP-9 level \leq 920.65 (AUC = 0.675, $p = 0.005$), and the TGF-1 β /MMP-9 ratio >0.011 (AUC = 0.861, $p < 0.001$).

Prospects for further research. The prospect for further research in this direction, in our opinion, is not only the search for informative serum markers to diagnose the rate of liver fibrosis progression, but also to assess changes in the rate of liver fibrosis progression in patients with CHC who received antiviral treatment.

Funding

The study is a fragment of the planned research work of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic "Improving approaches to the diagnosis and treatment of patients with the most common infectious diseases occurring on the background of comorbid pathology", state registration No. 0122U002570 (2022–2026).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 03.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 19.05.2023

Information about the authors:

Venytska H. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3642-0117

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2273-8511

Shcherbyna R. O., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Head of Educational and Scientific Medical Laboratory Center with vivarium, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9742-0284

Відомості про авторів:

Веницька Г. В., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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



Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Щербина Р. О., д-р фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, керівник Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- World Health Organization. (2022, June 24). Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Khatun, M., & Ray, R. B. (2019). Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis. *Cells*, 8(10), 1249. <https://doi.org/10.3390/cells8101249>
- World Health Organization. (2021). *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact*. Web Annex 1. Key data at a glance. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>
- State Enterprise Center of Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. (2022). *Naiavnist kursiv dlia likuvannia virusnoho hepatytu S u rozrizi oblasti stanom na 1 travnia 2022 roku* [Availability of courses for the treatment of viral hepatitis C by region as of May 1, 2022]. [in Ukrainian]. <https://phc.org.ua/news/nayavnist-kursiv-dlya-likuvannya-virusnogo-gepatitu-s-u-rozrizi-oblastey-standom-na-1-travnia>
- Agbim, U., & Asrani, S. K. (2019). Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(4), 361-374. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1579641>
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: eamloffice@eamloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel, Chair., EASL Governing Board representative., & Panel members: (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of hepatology*, 75(3), 659-689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
- Kaur, N., Goyal, G., Garg, R., Tapasvi, C., Chawla, S., & Kaur, R. (2021). Potential role of noninvasive biomarkers during liver fibrosis. *World journal of hepatology*, 13(12), 1919-1935. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1919>
- Binet, Q., Loumaye, A., Preumont, V., Thissen, J. P., Hermans, M. P., & Lanthier, N. (2022). Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients: what do we know so far?. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 85(2), 346-357. <https://doi.org/10.51821/85.2.9775>
- Mateiko, H. B., & Prokofiev M. V. (2017.) Diahnostyka fibrozu pechinky u ditei, khvorykh na hepatyt C [Diagnosis of liver fibrosis in children with hepatitis C]. *Dytiachyi likar*, (3), 18-22. [in Ukrainian].
- Poynard, T., Bedossa, P., & Opolon, P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 349(9055), 825-832. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8)
- Besheer, T., El-Bendary, M., Elalfy, H., Abd El-Maksoud, M., Salah, M., Zalata, K., Elkashef, W., Elshahawy, H., Raafat, D., Elemshaty, W., Almashad, N., Zaighloul, H., El-Gilany, A. H., Abdel Razek, A. A., & Abd Elwahab, M. (2017). Prediction of Fibrosis Progression Rate in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 4: Role of Cirrhosis Risk Score and Host Factors. *Journal of interferon & cytokine research*, 37(3), 97-102. <https://doi.org/10.1089/jir.2016.0111>
- Farci, P., Wollenberg, K., Diaz, G., Engle, R. E., Lai, M. E., Kleiner, P., Purcell, R. H., Pybus, O. G., & Alter, H. J. (2012). Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(36), 14562-14567. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210592109>
- Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020). Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, 9(4), 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- Higashi, T., Friedman, S. L., & Hoshida, Y. (2017). Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced drug delivery reviews*, 121, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>
- Rudnik, M., Hukara, A., Kocherova, I., Jordan, S., Schniering, J., Milleret, V., Ehrbar, M., Klingel, K., Feghali-Bostwick, C., Distler, O., Blyszczuk, P., & Kania, G. (2021). Elevated Fibronectin Levels in Profibrotic CD14+ Monocytes and CD14+ Macrophages in Systemic Sclerosis. *Frontiers in immunology*, 12, 642891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.642891>
- Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S., & Meindl-Beinker, A. N. (2019). TGF-β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*, 8(11), 1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>
- Abu El Makarem, M. A., El-Sagheer, G. M., & Abu El-Ella, M. A. (2018). The Role of Signal Transducer and Activator of Transcription 5 and Transforming Growth Factor-β1 in Hepatic Fibrosis Induced by Chronic Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients. *Medical principles and practice*, 27(2), 115-121. <https://doi.org/10.1159/000487308>
- Gorka-Dynysiewicz, J., Pazgan-Simon, M., & Zuwala-Jagiello, J. (2019). Pentraxin 3 Detects Clinically Significant Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis C. *BioMed research international*, 2019, 2639248. <https://doi.org/10.1155/2019/2639248>
- Elbanan, W. K., Fathy, S. A., Ibrahim, R. A., & Hegazy, M. G. A. (2020). Assessment of interleukin 17 and transforming growth factor-beta 1 in hepatitis C patients with disease progression. *Tropical biomedicine*, 37(4), 1093-1104. <https://doi.org/10.47665/tb.37.4.1093>
- Didenko V. I., Klenina, I. A., Tatarchuk, O. M., Konenko, I. S., & Petishko, O. P. (2020). Diahnostychni markery prohrsuvannia fibroznykh zmin pechinky u khvorykh na khronichni dyfuzni zakhvoriuvannia alkoholnoho genuzu [Diagnostic markers of progression of fibrous liver changes in patients with chronic diffuse liver diseases of alcoholic genesis]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*, 3(5), 47-52. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11295>
- Khelemendyk, A. B., Riabokon, O. V., Riabokon, Yu. Yu., & Kalashnyk, K. V. (2021). Relationships between HBeAg status of patients with chronic hepatitis B and changes in serum TNF-α, viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests. *Patologia*, 18(1), 80-85. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228933>
- Cui, N., Hu, M., & Khalil, R. A. (2017). Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in molecular biology and translational science*, 147, 1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
- Fischer, T., & Riedl, R. (2019). Inhibitory Antibodies Designed for Matrix Metalloproteinase Modulation. *Molecules*, 24(12), 2265. <https://doi.org/10.3390/molecules24122265>
- Badra, G., Lotfy, M., El-Refaeia, A., Obada, M., Abdelmonem, E., Kandeel, S., & Fathy, A. (2010). Significance of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic hepatitis C patients. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, 57(1), 29-42. <https://doi.org/10.1556/AMicr.57.2010.1.3>
- Martinez-Castillo, M., Hernandez-Barragan, A., Flores-Vasconcelos, I., Galicia-Moreno, M., Rosique-Oramas, D., Perez-Hernandez, J. L., Higuera-De la Tijera, F., Montalvo-Jave, E. E., Torre-Delgadillo, A., Cordero-Perez, P., Muñoz-Espinosa, L., Kereshenobich, D., & Gutierrez-Reyes, G. (2021). Production and activity of matrix metalloproteinases during liver fibrosis progression of chronic hepatitis C patients. *World journal of hepatology*, 13(2), 218-232. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i2.218>
- Tsomidis, I., Notas, G., Xidakis, C., Voumvouraki, A., Samonakis, D. N., Koulentaki, M., & Kouroumalis, E. (2022). Enzymes of Fibrosis in Chronic Liver Disease. *Biomedicine*, 10(12), 3179. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10123179>
- Roeb E. (2018). Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix biology*, 68-69, 463-473. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.012>
- Zeremski, M., Dimova, R. B., Pillardy, J., de Jong, Y. P., Jacobson, I. M., & Talal, A. H. (2016). Fibrosis Progression in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *The Journal of infectious diseases*, 214(8), 1164-1170. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw332>

Algorithms of diagnosis and therapy of a primary depressive episode

V. L. Pidlubnyi  *A,E,F, V. S. Makoid  B,C,D

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical 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

Depressive disorders are among the most widespread forms of mental pathology with significant medical and social consequences and require adequate and timely medical assistance. It is known that algorithms are effective methods of optimizing the provision of psychiatric care in order to prevent the development of therapy-resistant forms of mental pathology and reduce their treatment costs, which is particularly relevant in the case of a primary depressive episode (PDE).

The aim of the work is to develop algorithms for rapid diagnosis and therapy of the PDE.

Materials and methods. During 2018–2021, 131 patients (49 men and 82 women) with the PDE who sought outpatient psychiatric help were clinically examined. All subjects were tested to determine the level of depressive disorder, according to the unified clinical protocol of highly specialized medical care, according to the Hamilton Rating Scale for Depression, Hamilton Anxiety Rating Scale, and the Clinical Global Impressions Scale. The clinical-ethological description consisted of three stages: at the first stage, at a patients' first visit, a general description within the framework of a clinical and psychopathological examinations; at the second stage, the clinical-ethological characteristics of non-verbal behavior were studied; at the last, third stage, non-verbal behavior was recoded into ethological elements according to A. A. Korobov's glossary (1991). Statistical analysis was performed using the Statistica 10 license package of application programs.

Results. An algorithm for the PDE diagnosis has been developed based upon four stages: the first one – the symptomatic state diagnosis; the second – clinical-ethological analysis of depressive phenomenon signs and a neurophysiological electroencephalographic (EEG) examination; the third – psycho-experimental examinations using appropriate tools; the fourth – structuring of the obtained diagnostic data, diagnosis verification and development of therapeutic intervention tactics. A therapeutic algorithm for the PDE treatment was also developed and proposed: at the first stage – use of existing antidepressants with proven clinical effectiveness; at the second – switching from a drug in case of its ineffectiveness within 3–4 weeks to another drug with a different mechanism of action; at the third – in case of the previous stage ineffectiveness, using a combination antidepressant therapy (combining drugs of different groups); at the fourth – application of therapeutic schemes using diuretics, pathogenetic psychotherapy and electroconvulsive therapy.

Conclusions. The proposed diagnostic and treatment algorithms are reliable enough to detect and treat such a category as the primary depressive episode. The effectiveness of personalized comprehensive diagnostic and treatment methods for these conditions should be based on the principles of phasing, comprehensiveness, using integrated approaches, combining therapies aimed at developing an adequate attitude to a disease state, mitigating the intensity of negative emotions, restoring internal and external resources of patients.

Key words:

depression, mental disorders, psychiatry, psychotherapy, diagnosis, therapy.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 333-338

*E-mail: pvl5473@gmail.com

Алгоритми діагностики та терапії первинного депресивного епізоду

В. Л. Підлубний, В. С. Макоїд

Депресивні розлади належать до найпоширеніших форм психічної патології з суттєвими медико-соціальними наслідками, потребують адекватної та своєчасної медичної допомоги. Відомо, що саме алгоритми є ефективними методами оптимізації надання психіатричної допомоги для запобігання виникненню резистентних до терапії форм психічної патології та зниження витрат на їх лікування. Це особливо актуально для вперше діагностованих депресивних проявів.

Мета роботи – розроблення алгоритмів швидкої діагностики та терапії первинного депресивного епізоду.

Матеріали та методи. Протягом 2018–2021 рр. клінічно обстежили 131 хворого (49 чоловіків і 82 жінки) з первинним депресивним епізодом, які звернулися за амбулаторною психіатричною допомогою. Всім обстеженим здійснили тестування для визначення рівня депресивного розладу за уніфікованим клінічним протоколом високоспеціалізованої медичної допомоги, за госпітальною шкалою тривоги та депресії Гамільтона, шкалою загального клінічного враження (CGI-S). Клініко-етологічний опис передбачав три етапи: на першому під час первинного звернення здійснювали загальний опис у межах клініко-психопатологічного дослідження; на другому етапі вивчали клініко-етологічні характеристики невербальної поведінки; на третьому здійснювали перекодування невербальної поведінки в етологічні елементи згідно з глосарієм А. А. Коробова (1991). Статистичний аналіз здійснили, застосувавши ліцензійний пакет прикладних програм Statistica 10.

Результати. Розроблено алгоритм діагностики первинного депресивного епізоду, що передбачає чотири етапи: перший – діагностика симптоматичного стану; другий – клініко-етологічний аналіз ознак депресивного феномену та нейрофізіологічне EEG-обстеження; третій – психоекспериментальне дослідження з використанням відповідного інструментарію; четвертий – структуризація діагностичних даних, верифікація діагнозу та розроблення тактики терапевтичного втручання.

Розробили та запропонували терапевтичний алгоритм лікування первинного депресивного епізоду: на першому етапі – призначення антидепресантів із доведеною клінічною ефективністю; на другому – зміна препарату, якщо він не ефективний протягом 3–4 тижнів, на препарат з іншим механізмом дії; на третьому, – у разі неефективності попереднього етапу, треба

Ключові слова:

депресія, психічні розлади, психіатрія, психотерапія, діагностика, терапія.

Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 4(139). С. 333-338

призначати комбіновану терапію антидепресантами (поєднання препаратів різних груп); на четвертому – застосовувати схеми лікування, що включають діуретичні засоби, патогенетичну психотерапію та електросудомну терапію.

Висновки. Запропоновані алгоритми діагностики та лікування доволі надійні під час визначення та терапії пацієнтів із первинним депресивним епізодом. Ефективність методу персоналізованої комплексної діагностики та терапії цих станів ґрунтується на принципах етапності, комплексності, використанні інтегрованих підходів, поєднанні методів терапії, що спрямована на формування адекватного ставлення до хворобливого стану, пом'якшення інтенсивності негативних емоцій, відновлення внутрішніх і зовнішніх ресурсів пацієнта.

Depressive disorders are among the most widespread forms of mental pathology with significant medical and social consequences that require adequate and timely medical care [1,2,3]. According to modern concepts, prompt diagnosis and prescribing therapy, which should be comprehensive and include pharmac- and psychotherapy, as well as psychosocial measures, need to begin as early as possible and take into account the main clinical symptoms to avoid the risk of a disease chronic course, reduce the risk of suicide, improve the quality of life and to prevent relapses and exacerbations [4,5,6,7].

It is well known that algorithms are effective methods of optimizing the provision of psychiatric care in order to prevent the development of treatment-resistant depression [8,9,10] and reduce its treatment costs [11]. At the same time, it is necessary to notice that each variant of such an algorithm must be evaluated on the basis of credibility or the level of evidence on its effectiveness, as well as with regard to the risk / effectiveness ratio, that is, not only the proven effectiveness should be considered, but also the frequency and severity of side effects, possible drug interactions and an accordance with general practical expediency.

Diagnostic and treatment errors in the management of depression lead to aggravation of the disease course, increase the risk of suicide, form resistant to therapy conditions and, finally, disability in patients.

Aim

Considering the above, the purpose of this study was to develop algorithms for rapid diagnosis and therapy of a primary depressive episode.

Materials and methods

Following the principles of bioethics, on the basis of informed consent, 131 patients (49 men and 82 women) with the primary depressive episode (PDE), who sought outpatient psychiatric help, were clinically examined in 2018–2021. The mean age of the examined patients at the time of symptom onset was 32.4 ± 3.5 years. The illness duration in patients varied from one to three months (on average 1.9 ± 1.1 months). Diagnostic conclusions were made in accordance with the criteria of ICD-10. At the time of examinations, the patients did not receive drug therapy, had no signs of psychotic disorders and signs of organic damage to the central nervous system. All subjects were tested to determine the level of depressive disorder according to the unified clinical protocol of highly specialized medical care approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 25, 2014 No. 1003, with the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), and The Clinical Global Impressions Scale (CGI-S).

The clinical-ethological description consisted of three stages using the following methods: at the first stage, at a patients' first visit for medical help, a general description within the framework of a clinical and psychopathological examinations; at the second stage, the clinical and ethological characteristics of non-verbal behavior (NB) were studied; at the last, third stage, NB was recoded into ethological elements according to A. A. Korobov's glossary (1991).

Subsequently, after the completion of examinations and procedures for formulating a clinical diagnosis according to ICD-10, the distribution of patients into groups of endogenous and psychogenic origin was carried out, and the results were processed.

Electroencephalography (EEG) was recorded on a 16-channel computer electroencephalograph "Neurokom 19"; 16 monopolar leads were used. The recording was conducted in a state of rest with closed eyes. The average duration of observation was 20 minutes. After removing the artifacts using a specified diagnostic complex software, spectral analysis of EEG signals and estimation of the average EEG amplitude for each lead was done.

Statistical analysis was performed using the Statistica 10 license package of application programs.

Results

At the initial stage of the examination, the symptomatic condition was diagnosed. For this, we used a generally accepted clinical-phenomenological method that allowed us to find out the main directions of conducting psychophenomenological diagnostics and to form a picture reflecting the pathodynamic aspect of the disease activity, the phase of its development, the nature and expressiveness of the basic disintegration, the presence of disontogenesis signs, in the light of the study on social aspects of functional diagnosis. It helped to reveal external conditions of maladaptation caused by the meaningful environment influence (family, professional environments, microsocial groups, social institutions) – somato-biological prerequisites for the formation of compensatory and adaptive process violations.

At the second stage of the diagnostic process, clinical and ethological analyses of the depressive phenomenon signs and neurophysiological EEG examinations of the neural activity parameters in PDE were carried out followed by the formation of a preliminary identification of its etiological aspect.

The third stage of the diagnostic process was based on the application of a psycho-experimental analysis using the HRSD, HARS, CGI-S and aimed at confirming the data of the clinical-phenomenological approach to make a diagnosis and determining the degree of PDE course severity at the time of the examination for modeling further therapeutic strategies.

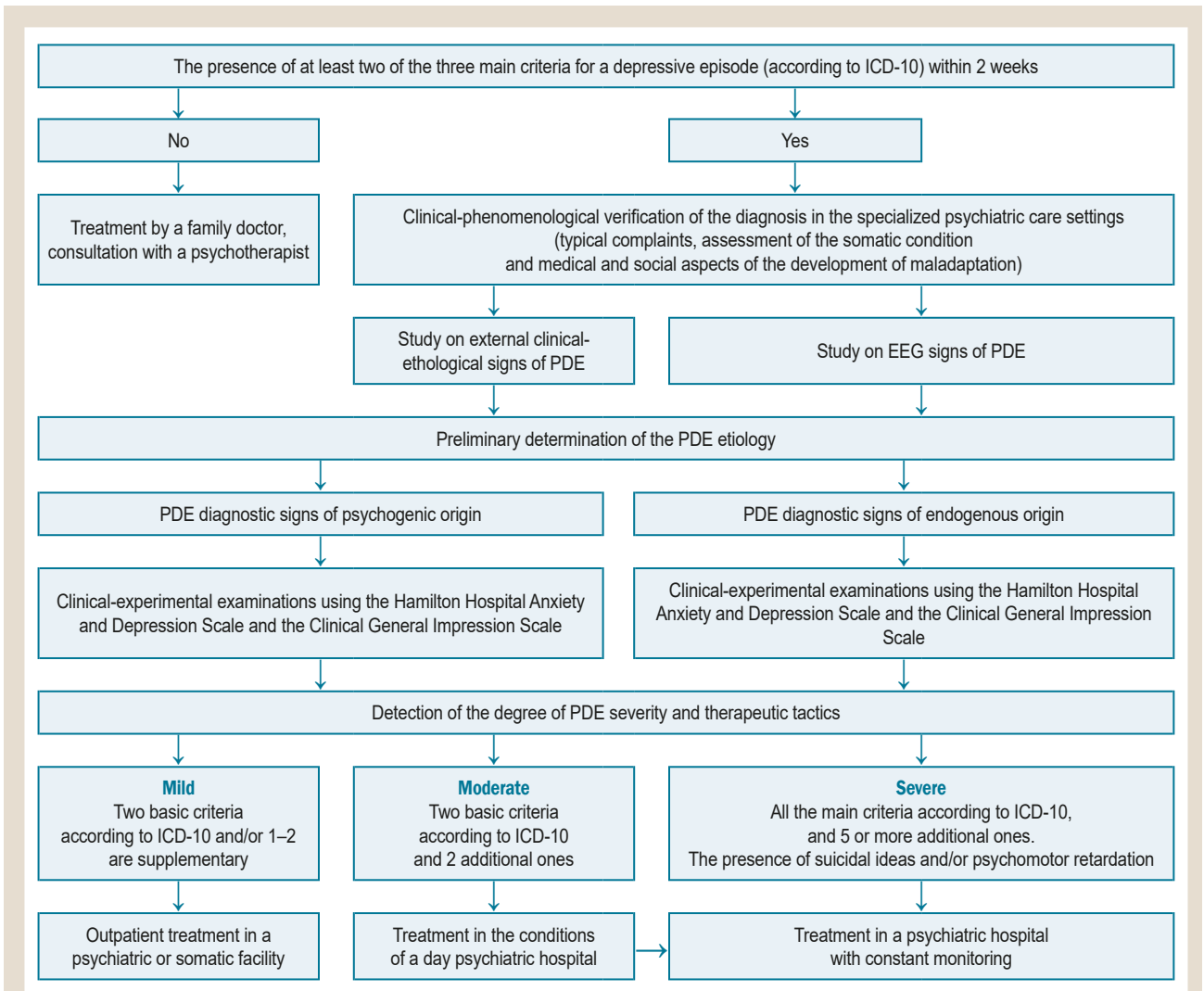


Fig. 1. Algorithm for diagnosis of a primary depressive episode.

At the fourth stage, the obtained diagnostic data structuring, verification of the diagnosis and the development of therapeutic intervention tactics were carried out (Fig. 1).

The diagnosis and initial evaluation of the depressive syndrome, which also included a thorough somatic examination of patients, were conducted in the conditions of a specialized psychiatric care facility. At the final stage of the diagnostic algorithm, before the start of the therapy, an individual treatment plan was drawn up taking into account the sequence of different stages of therapy, clinical features of the condition, the severity of manifestations and the risk of suicide, patient compliance, the presence of concomitant diseases and related therapies.

Treatment for mild PDE should usually be done on an outpatient basis within the primary psychiatric or physical care settings. Depending on the individual characteristics and/or requests of patients, a prescription of antidepressants was quite effective. In some cases, PDE of psychogenic origin could be confined to the use of psychotherapeutic, psychoeducational or social rehabilitation methods.

Treatment of patients with moderate PDE, depending on the characteristics and social conditions, was usually

carried out in a day hospital or, in case of rapid deterioration, in a psychiatric hospital. When choosing treatment tactics, it was mandatory to consider social factors, such as a high risk of sudden changes in the status of patients living alone, as well as a possible rising of suicidal ideation, the treatment for such patients was preferable to apply in hospital settings.

Treatment of patients with severe PDE was carried out exclusively in inpatient department settings, sometimes, even without a consent of patients with suicidal ideation, in accordance with the current legislation by a court decision. Patients with a high suicidal risk required particularly careful management and special psychological correction. In the case of suicidal intent that persisted for a long time and not amenable to medical correction, it was necessary to consider the possibility of rapid electroconvulsive therapy (ECT).

Based on the results of our study, the use of the proposed diagnostic algorithm has allowed to optimize the psychiatric examination in case of suspected PDE in comparison with the classical clinical-phenomenological approach which only assesses the mental state detecting

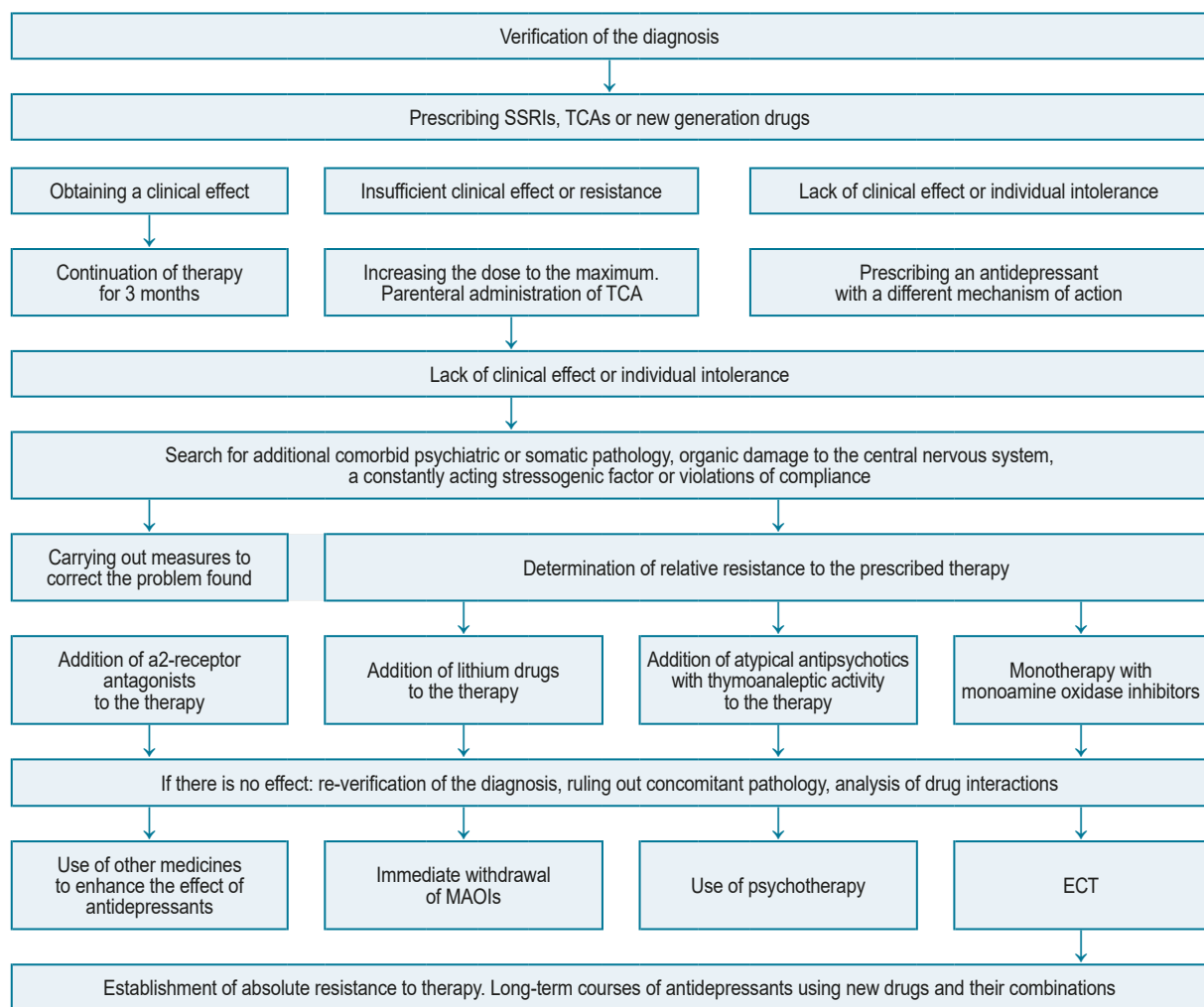


Fig. 2. Algorithm for the treatment of a primary depressive episode.

signs sufficient for the developed syndrome diagnosis. Our proposed multi-level diagnostic algorithm has increased the accuracy of diagnosis by 36.4 % and has led to the assumption about the causes of the disorder, assessment of the condition severity level at the time of examinations considering external and neurophysiological signs and prediction of potential directions for therapy and psychophylaxis.

The treatment results of patients with the diagnosis of PDE were catamnesticly evaluated over the course of a year, enabling us to develop and propose the therapeutic algorithm for the treatment of PDE (Fig. 2) without psychotic symptoms and syndromic features of depression. It involved the consistent implementation of the following strategies.

At the first stage, we used existing antidepressants with proven clinical efficacy to initiate PDE therapy. However, for the treatment of severe depression, it was advisable to immediately choose a drug with a wide spectrum of neurochemical mechanism of action (SNRIs, TCAs). For the treatment of moderately expressed depression, preference was given to SSRIs and other new generation antidepres-

sants. If there was an effect within 3–4 weeks, the therapy was continued until reaching a remission. In the absence of dynamics or insufficient effect (the degree of symptom reduction of less than 50 %), patients were switched to the second course or stage of therapy: drug changes or dose escalation to the maximum in cases of suspected resistance, or partial administration of parenteral TCA. An ineffective antidepressant was usually replaced by a drug with a different action mechanism.

According to some literary sources [12], a small but statistically significant advantage of using a drug replacement with a different mechanism of action has been shown. There is no more convincing evidence of such replacement effectiveness compared with switching to another drug from the same group.

Nevertheless, current definitions of therapeutic-resistant depression assume the ineffectiveness (i. e., the reduction of symptoms according to the Hamilton scale of no more than 50 %) of two consecutive courses of adequate monotherapy lasting an average of 3–4 weeks with pharmacologically different antidepressants in terms of structure and neurochemical action [13,14,15].

In case of insufficient clinical effect and the absence of defined reasons for such ineffectiveness, including erroneous or incomplete diagnosis, non-compliance, comorbid mental and somatic diseases and other factors, it was necessary to treat this situation as a relative resistance and proceed to the third stage including:

- therapy with a combination of antidepressants;
- combination antidepressant therapy with lithium or triiodothyronine;
- combination therapy of antidepressants and antipsychotics with a thymoanaleptic effect;
- a course of MAOI monotherapy.

At the same time, depending on the situation, any option of therapy with a course duration of 3–4 weeks could be chosen, but preference was given to agents with proven effectiveness, good tolerability and possible drug interactions, including those resulting from competitive hepatic metabolism, that was also considered. The negative aspects of such a strategy included an increased risk of drug interactions, side effects, and higher costs.

In the case of the mentioned measures ineffectiveness, there was a transition to the fourth stage, which also included several options:

- application of unused combinations of the third stage;
- immediate withdrawal of the therapy with the use of diuretics;
- addition of pathogenetic psychotherapy (cognitive-behavior therapy (CBT), suggestion, etc.);
- standardized course of ECT procedures.

The main point of this stage and the most powerful method of overcoming therapeutic resistance was a course of ECT in the form of monotherapy or alongside antidepressants use. The effectiveness of a 6-session course of ECT (2 weeks, 3 sessions per week every other day) was 68 % and exceeded the effectiveness of all other options for overcoming resistance in our study on the example of 11 patients.

Therefore, in our opinion, preference should be given to ECT over other methods of this stage in the absence of contraindications in order to counteract the further chronicity of depression.

In case of ineffectiveness of all the planned stages, and especially the course of ECT, absolute resistance should have been considered proceeding to the fifth stage consisting in long-term courses of previously not used antidepressants, new options for combined therapy, including the combination of presynaptic reuptake inhibitors with MAOIs. Upon reaching the effect of overcoming resistance, it was necessary to continue the selected therapy for at least 6 months in order to ensure a complete reduction of residual symptoms and achieve a stable remission [16,17].

During the study result analysis, the most common diagnostic and medication errors in PDE have been identified:

- incorrect interpretation of mood disorder symptoms as a diagnosis of PDE;
- prescription of antidepressants with stimulant effect as the first course of therapy for PDE with anxiety syndrome;
- prescription of sedative antidepressants as the first course of therapy for PDE with the presence of psychomotor retardation;
- inadequate duration of antidepressant treatment courses;

- use of antidepressants at low or medium therapeutic doses;
- untimely detection and/or lack of adequate therapy for comorbid mental and somatic disorders;
- early withdrawal of effective therapy by a doctor or patient due to insufficient compliance.

Discussion

It should be noted that the obtained results do not contradict the conclusions of previous studies by national and foreign scientists and once again confirm that the use of PDE diagnostic algorithms are quite reliable in identifying and treating such a category as “depressive episode” [1,3,7]. The step-by-step approach in the management of PDE with a continuous assessment of its therapeutic resistance degree is the most effective, which has been repeatedly proven [2,13,15].

Using this approach formalizes the process of patient management and makes therapy more available. The PDE algorithm proposed in the framework of our study corresponds to the current criteria of modern diagnostic and therapeutic tools [16,17].

Prospects for further research are to create an integrative system for diagnosis and treatment of PDE using data from neurophysiological, clinical, ethological and experimental-psychological components.

Conclusions

1. The proposed diagnostic and treatment algorithms are reliable enough to detect and treat such a category as the primary depressive episode.

2. The effectiveness of personalized comprehensive diagnostic and treatment methods for these conditions should be based on the principles of phasing, comprehensiveness, using integrated approaches, combining therapies aimed at developing an adequate attitude to a disease state, mitigating the intensity of negative emotions, restoring internal and external resources of patients.

Funding

The work was performed as a part of the research work of Zaporizhzhia State Medical University: “Comorbidity of mental and other pathology”, state registration No. 0117U006966 (2017–2021).

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

Надійшла до редакції / Received: 15.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 18.11.2022

Схвалено до друку / Accepted: 13.12.2022

Information about the authors:

Pidlubnyi V. L., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9371-9855

Макоід В. С., MD, PhD student of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology

and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

ORCID ID: 0000-0002-1534-8320

Відомості про авторів:

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

Макоїд В. С., аспірант каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Adli, M., Rush, A. J., Möller, H. J., & Bauer, M. (2003). Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry*, 36(Suppl 3), S222-S229. <https://doi.org/10.1055/s-2003-45134>
- Mann, J. J. (2005). The medical management of depression. *The New England Journal of Medicine*, 353(17), 1819-1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050730>
- Bauer, M., Pfennig, A., Linden, M., Smolka, M. N., Neu, P., & Adli, M. (2009). Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(4), 327-333. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181ac4839>
- Ricken, R., Wiethoff, K., Reinhold, T., Schietsch, K., Stamm, T., Kiermeir, J., Neu, P., Heinz, A., Bauer, M., & Adli, M. (2011). Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs—results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 249-256. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.053>
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*, 163(11), 1905-1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Richardson, K., & Barkham, M. (2020). Recovery from depression: a systematic review of perceptions and associated factors. *Journal of mental health*, 29(1), 103-115. <https://doi.org/10.1080/09638237.2017.1370629>
- Maruta, N. O., & Zhupanova, D. O. (2016). Kliniko-psykholohichni osoblyvosti khvorykh na depresiiu z riznym rinvnem medykamentoznoho komplaiensu (diahnostyka i korektsiia) [Clinical-psychological peculiarities of patients with depression and different levels of medication compliance (diagnosis and correction)]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*, 24(1), 5-11. [in Ukrainian].
- Bennabi, D., Aouizerate, B., El-Hage, W., Doumy, O., Moliere, F., Courtet, P., Nieto, I., Bellivier, F., Bubrovsky, M., Vaiva, G., Holzmann, J., Bougerol, T., Richieri, R., Lancon, C., Camus, V., Saba, G., Haesbaert, F., d'Amato, T., Charpeaud, T., Llorca, P. M., ... Haffen, E. (2015). Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 171, 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.020>
- Lamers, F., de Jonge, P., Nolen, W. A., Smit, J. H., Zitman, F. G., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2010). Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1582-1589. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05398blu>
- Troyan, O. S., Levada, O. A. (2021). Ageadjusted normative data and discriminative validity of cognitive tests in the Ukrainian adult patients with major depressive disorder. *Modern Medical Technology*, (2), 4-14. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.1](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.1)
- Maruta, N. A., Yavdak, Y. A., & Cheredniakova, E. S. (2017). Otsenka neirotroficheskoi terapii depressii [Evaluation the neurotrophic therapy of depression]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*, (3), 29-38. [in Russian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.3.89.2017.104240>
- Papakostas, G. I., Fava, M., & Thase, M. E. (2008). Treatment of SSRI-Resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within- Versus Across-Class Switches. *Biological Psychiatry*, 63(7), 699-704. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.08.010>
- Ricken, R., Wiethoff, K., Reinhold, T., Schietsch, K., Stamm, T., Kiermeir, J., Neu, P., Heinz, A., Bauer, M., & Adli, M. (2011). Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs—results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII). *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 249-256. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.053>
- Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Quitkin, F., Warden, D., Ritz, L., Nierenberg, A. A., Lebowitz, B. D., Biggs, M. M., Luther, J. F., Shores-Wilson, K., Rush, A. J., & STAR*D Study Team (2006). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354(12), 1243-1252. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052964>
- Davies, P., Ijaz, S., Williams, C. J., Kessler, D., Lewis, G., & Wiles, N. (2019). Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD010557. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2>
- Kupfer, D. J. (1993). Management of recurrent depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 54(2, Suppl), 29-33.
- Rush, A. J., & Kupfer, D. J. (2001). Strategies and tactics in the treatment of depression. In G. O. Gabbard (Ed.), *Treatment of Psychiatric Disorders* (p. 1417-1439). American Psychiatric Publishing, Inc.

Хірургічне лікування ізольованих вогнепальних осколкових поранень м'яких тканин шляхом поєднання первинно відтермінованих швів з ін'єкціями в рану збагаченої тромбоцитами аутоплазми при мінно-вибуховій травмі

С. М. Завгородній¹, О. І. Котенко², М. Б. Данилюк³, М. А. Кубрак⁴

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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 лікування пацієнтів з ізольованими вогнепальними осколковими пораненнями м'яких тканин шляхом накладання первинно відтермінованих швів у комбінації з ін'єкціями в рану збагаченої тромбоцитами аутоплазми при мінно-вибуховій травмі.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 60 пацієнтів із вогнепальними осколковими пораненнями м'яких тканин. Поранених поділили на дві групи: група порівняння – 30 (50,0 %) пацієнтів, які надійшли в стаціонар із накладеними первинно відтермінованими швами (6–7 доба); основна – 30 (50,0 %) поранених, модифікація місцевого лікування яких полягала в комбінації накладання первинно відтермінованих швів із введенням збагаченої тромбоцитами аутоплазми в рану. Перебіг ранового процесу в рані під швами оцінювали на 8, 11–14 добу від моменту поранення за допомогою візуального огляду, лінійного вимірювання та діагностичної ультразвукової системи (Mindray M6, 220A).

Результати. В ургентному порядку на третій етап медичної евакуації госпіталізовані та 60 (100,0 %) пацієнтів, проліковані згідно зі стандартними протоколами лікування цієї патології на третьому етапі евакуації. Структура групи порівняння (n = 30, 50,00 %) за локалізацією ранового дефекту: поранення нижніх кінцівок – у 22 (73,33 %) пацієнтів, верхніх кінцівок – у 6 (20,00 %), тулуба – у 2 (6,67 %). В основній групі – поранені (n = 30, 50,00 %), лікування яких на третьому етапі медичної евакуації модифіковано з використанням комбінації первинно відтермінованих швів та ін'єкції збагаченої тромбоцитами аутоплазми. На 8 добу від моменту поранення під час візуального огляду ран в обох групах не виявили гіперемію та нагноєння рани. Протягом візуального огляду рани на 11,0 ± 3,9 доби від моменту поранення в групі порівняння виявили ускладнення в 24 (80,00 %) випадках: сероми формувались у 17 (56,67 %), гематоми з нагноєнням рани – у 7 (23,33 %). В основній групі зафіксували 2 (6,67 %) випадки нагноєння рани (U = 120,00, p = 0,000001).

Основні параметри лінійного вимірювання рани, за даними діагностично-ультразвукової системи, на 11–14 добу від моменту поранення після накладання первинно відтермінованих швів у групі порівняння з пораненнями верхньої кінцівки: S (мм²) – 43,3 ± 12,6, V (мм³) – 53,3 ± 13,9; нижньої кінцівки: S (мм²) – 194,7 ± 50,7, V (мм³) – 706,3 ± 190,4; тулуба: S (мм²) – 20,5 ± 7,2; V (мм³) – 22,5 ± 5,4. Показники, що зафіксували в основній групі з пораненнями верхньої кінцівки: S (мм²) – 28,2 ± 8,5, V (мм³) – 23,2 ± 7,1; нижньої кінцівки: S (мм²) – 56,4 ± 19,6, V (мм³) – 102,4 ± 21,1; тулуба: S (мм²) – 12,3 ± 3,2, V (мм³) – 10,4 ± 2,9. Загальна тривалість стаціонарного лікування на 3 етапі медичної евакуації поранених групи порівняння становила 30,0 ± 2,3 доби, в основній групі – 12,0 ± 3,1 доби (U = 290,00, p = 0,0354).

Висновки. У структурі вогнепальних осколкових поранень в обох групах травматичні ушкодження нижніх кінцівок становлять 71,76 % (43 випадки), верхніх кінцівок – 18,33 % (11 випадків), тулуба – 10,00 % (6 випадків). Використання насиченої тромбоцитами аутоплазми в комбінації з накладанням первинно відтермінованих швів стимулює загоєння рани та пришвидшує процеси репарації, про що свідчить значне зменшення площі та об'єму ранового дефекту на 11–14 добу від моменту поранення в основній групі щодо параметрів групи порівняння. Розроблена методика лікування вогнепальних осколкових поранень знижує частоту виникнення післяопераційних ускладнень: у групі порівняння ускладнення виявили в 24 (80,00 %) пацієнтів, в основній – тільки 2 (6,67 %) випадки (U = 120,00 p = 0,00001). Застосування насиченої тромбоцитами аутоплазми дає змогу скоротити терміни перебування пацієнтів у стаціонарі на 3 етапі медичної евакуації: в групі порівняння – 30,0 ± 2,3 доби, в основній – 12,0 ± 3,1 доби (U = 290,00, p = 0,0354).

Ключові слова:

ізолювані вогнепальні осколкові поранення, хірургічне лікування, збагачена тромбоцитами аутоплазма, первинно відтерміновані шви, мінно-вибухова травма.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 4(139).
С. 339-345

*E-mail:
alexkotenko199422@gmail.com

Surgical treatment of isolated soft tissue gunshot shrapnel injuries by combining primary delayed sutures with platelet-rich autoplasm injections into mine-explosive wounds

S. M. Zavorodnii, O. I. Kotenko, M. B. Danyliuk, M. A. Kubrak

Aim: to assess the treatment effectiveness in patients with soft tissue gunshot shrapnel injuries by applying primary delayed sutures in combination with platelet-rich autoplasm injections into wounds.

Materials and methods. The study included 60 (100.0 %) patients with soft tissue gunshot shrapnel wounds. All wounded were divided into two groups. The comparison group consisted of 30 (50.0 %) patients admitted to a hospital with primary delayed sutures (6–7 days). The main group included 30 (50.0 %) patients whose local treatment modification consisted in a combination of primary delayed suturing with platelet-rich autoplasm injection into a wound. A wound channel was observed on the 8th, 11th–14th days from the moment of injury using visual inspection, linear measurements and diagnostic ultrasound system (Mindray M6, 220A).

Key words:

isolated gunshot shrapnel injuries, combined surgical treatment, platelet-rich autoplasm, primary delayed sutures, mine-explosive trauma.

Zaporozhye medical journal,
2023. 25(4), 339-345

Results. 60 (100.0 %) patients were urgently hospitalized to the third stage of medical evacuation and treated according to standard treatment protocols for this pathology at the third stage of evacuation. According to a wound defect localization, the wounded of the comparison groups, 30 (50.00 %), were distributed as follows: a lower limb wound – 22 (73.33 %) patients, an upper limb wound – 6 (20.00 %), and a trunk wound – 2 (6.67 %). The main group also included 30 (50.00 %) wounded, whose treatment at the third stage of medical evacuation was modified by using a combination of primary delayed sutures and platelet-rich autoplasm injection. On the 8th day after an injury, a visual inspection of the wounds detected no hyperemia or suppuration in both groups. The visual inspection of wounds in the comparison group at 11.0 ± 3.9 days post-injury revealed 24 (80.00 %) patients with complications such as seromas in 17 (56.67 %) cases, hematomas with wound suppuration – in 7 (23.33 %). In the main group, 2 (6.67 %) cases of wound suppuration were detected ($U = 120.00, p = 0.000001$). The basic parameters of wound linear measurements according to the diagnostic ultrasound system data at the 11th–14th day post-injury after primary and delayed suturing in the studied groups: in the comparison group, upper limb wounds – S (mm²) 43.3 ± 12.6 , V (mm³) 53.3 ± 13.9 ; lower limb wounds – S (mm²) 194.7 ± 50.7 , V (mm³) 706.3 ± 190.4 ; trunk wounds – S (mm²) 20.5 ± 7.2 , V (mm³) 22.5 ± 5.4 . In the main group, upper limb wounds – S (mm²) 28.2 ± 8.5 , V (mm³) 23.2 ± 7.1 ; lower limb wounds – S (mm²) 56.4 ± 19.6 , V (mm³) 102.4 ± 21.1 ; trunk wounds – S (mm²) 12.3 ± 3.2 , V (mm³) 10.4 ± 2.9 . The total duration of inpatient treatment at the 3rd stage of medical evacuation in the comparison group wounded was 30.0 ± 2.3 days, and in the main group it was 12.0 ± 3.1 days ($U = 290.00, p = 0.0354$).

Conclusions. In the structure of gunshot shrapnel wounds in both groups, there were 43 (71.67 %) lower limb traumatic injuries, 11 (18.33 %) upper limb, and 6 (10.00 %) trunk injuries. The use of platelet-rich autoplasm in combination with primary delayed suturing stimulated wound healing and accelerated wound-healing process as evidenced by a significant decrease in the wound defect area and volume on the 11th–14th day post-injury in the main group compared to the comparison group. The method for treatment of gunshot shrapnel wounds developed by us reduced the frequency of postoperative complications since 24 (80.00 %) patients were diagnosed with complications in the comparison group, while only 2 (6.67 %) patients in the main group ($U = 120.00, p = 0.00001$). The use of platelet-rich autoplasm made it possible to reduce the length of hospital stay for patients at the third stage of medical evacuation: in the comparison group, this period was 30.0 ± 2.3 days, and in the main group, 12.0 ± 3.1 days ($U = 290.00, p = 0.0354$).

У сучасному світі зростає кількість локальних військових конфліктів із застосуванням міно-осколкового озброєння. Аналіз вогнепальних ушкоджень м'яких тканин під час сучасних військових конфліктів показав: частка сліпих осколково-вогнепальних ран сягає 80,0–85,0 % від загальної кількості поранень [1,3,9,16].

За період ведення бойових дій в Україні з 2014 до 2018 року майже 67,0 % випадків – із пораненнями верхніх та нижніх кінцівок [1,15]. Залежно від фази та активності ведення військових дій фіксували різні ушкодження кінцівок: осколкові поранення – 80,4 % випадків, кульові ураження – 13,0 %, інші – 6,5 % [2,3].

Згідно з сучасними концепціями лікування вогнепальних поранень, загоєння рани можна досягти такими методами: вторинним натягом, накладанням вторинних швів через 8–15 діб у разі неускладненого перебігу поранення, накладанням VAC системи із загоєнням надалі вторинним натягом, накладанням VAC системи та згодом вторинних швів, шкірною пластикою різних видів [4,5,14,19].

Враховуючи головні аспекти ранового процесу в разі вогнепального поранення (складний анатомічний характер рани із вмістом чужорідних тіл, бактерій, крові, наявністю зони некротичних тканин навколо ранового каналу (первинний некроз); утворенням нових вогнищ некрозу в найближчі години та дні після поранення (вторинний некроз у зоні молекулярного струсу); нерівномірною протяжністю пошкоджених та омертвілих тканин за межами ранового каналу внаслідок складності його архітектоники (первинні та вторинні девіації); частою наявністю чужорідних тіл у тканинах, що оточують рановий канал), вогнепальна рана відрізняється від ран іншого походження (колотих, різаних, рубаних тощо) та потребує додаткової уваги [5,6,8,20,21].

Особливості лікування вогнепальних осколкових поранень зумовлені наявністю зони вторинного некрозу, що формується внаслідок дії енергії бічного удару снаряду й утворення тимчасової пульсуючої порожнини.

Вона має мозаїчний характер: макроскопічно характеризується осередковими крововиливами, зниженою кровоточивістю та яскравістю, втратою скоротливості й еластичності тканин; мікроскопічно – порушенням мікроциркуляції (спазм і паретична дилатація дрібних судин), стазом формених елементів крові, деструкцією клітин і внутрішньоклітинних структур із формуванням вогнищ вторинного некрозу та нагноєння [5,7]. Тому на перших етапах медичної евакуації під час первинної хірургічної обробки рану залишають відкритою, без накладання первинних швів [6,8].

Зважаючи на наведені особливості ранового процесу при вогнепальних осколкових пораненнях, необхідно чітко розрізняти вторинні та первинно відтерміновані шви. Так, первинно відтерміновані шви – ті, що накладають на рановий дефект до появи грануляцій, коли виключено нагноєння ран (на 6–7 добу) [4,6]. Вторинні шви накладають після появи грануляцій. Розрізняють вторинні ранні шви, що накладають після появи грануляцій до виникнення рубця (на 8–15 добу), та вторинні пізні, які накладають після початку рубцювання з висіченням рубцевої тканини та грануляцій (на 16–30 добу) [4,9,10].

Закриття дефекту тканин будь-якої локалізації залишається складною проблемою реконструктивної хірургії [5,7,10]. З одного боку, потрібне швидке закриття тканинного дефекту для запобігання виникненню ускладнень і максимально повного відновлення функції ушкодженої зони, з іншого боку, визначальним фактором є готовність рани до закриття. Тому розроблення нових методів лікування вогнепальних, осколкових поранень залишається актуальною проблемою, адже від правильного лікування залежать терміни реабілітації та відновлення боєздатності військовослужбовців.

Мета роботи

Оцінити ефективність лікування пацієнтів з ізольованими вогнепальними осколковими пораненнями м'яких

тканин шляхом накладання первинно відтермінованих швів у комбінації з ін'єкціями в рану збагаченої тромбоцитами аутоплазми при мінно-вибуховій травмі.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в хірургічному відділенні КНП «Міська лікарня № 7» ЗМП (м. Запоріжжя), що є базою кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

У дослідження залучили 60 пацієнтів із вогнепальними осколковими пораненнями м'яких тканин. Поранених поділили на дві групи. У групу порівняння залучили 30 (50,0 %) пацієнтів, яким виконали первинну хірургічну обробку на 2 етапі медичної евакуації; вони надійшли в стаціонар із накладеними первинно відтермінованими швами (6–7 доба), продовжили консервативну терапію та щоденні перев'язки за чинними стандартами лікування вогнепальних ран. В основній групі – 30 (50,0 %) поранених, прооперованих на 3 етапі медичної евакуації; модифікація місцевого лікування в них передбачала комбінацію накладання первинно відтермінованих швів і введення збагаченої тромбоцитами аутоплазми в рану. Усі 60 (100,0 %) пацієнтів – чоловіки; середній вік у групі порівняння – $34,8 \pm 3,6$ року, в основній групі – $36,2 \pm 3,1$ року ($U = 380,00$, $p = 0,0895$).

Критерії залучення – вік від 18 до 60 років; осколкові сліпі або дотичні поранення м'яких тканин передпліччя, плеча, стегна, задньої поверхні гомілки, передньої черевної стінки, передньої поверхні грудної клітки; непроникний характер ушкодження; відсутність ушкодження магістральних судин і великих нервових стовбурів, кісткових структур, суглобів; підписана інформована згода на участь у дослідженні. Для отримання достовірних даних у дослідження залучили пацієнтів з ізольованими пораненнями названих зон. Пацієнти з множинними або комбінованими пораненнями виключені.

До етапу накладання швів в обох групах лікування призначали за чинними стандартами лікування вогнепальних ран: санація рани – щоденні перев'язки з розчинами антисептиків 1 раз на добу (р-н Бетадин, Хлоргесидин); антибактеріальна терапія – цефалоспорино III покоління (Цефтріаксон 1,0 г, в/м 2 р/д, 6 днів); мультимодальна протизапальна й знеболювальна терапія (Дексалгін 2,0 мл, в/м, 3 р/д; Парацетамол 100,0 мл, в/в крапельно, 1 р/д, 10 днів); блокатори протонної помпи (Омепразол 40 мг, 1 табл., 1 р/д, 10–14 днів); профілактика НПЗП-гастропатії на фоні приймання лікарських засобів [3,6,7].

Підходи до обстеження поранених із груп дослідження ідентичні: ультразвукове обстеження ранового каналу (ультразвукова діагностична система Mindray M6, 220A), рентгенографія кінцівок, органів грудної клітки (система рентгенівська діагностична REX-650RF), загальний аналіз крові (гематологічний аналізатор MYTHIC 18, Orphee), біохімічний аналіз крові, показники коагулограми, а саме загальний білок, С-реактивний білок, креатинін, сечовина, протромбіновий індекс, фібриноген В (біохімічний аналізатор FLEXOR E, VITALAB).

За характером ушкоджень групи спостереження статистично вірогідно не відрізнялися. Дефекти м'яких

тканин у межах шкіри-підшкірної клітковини зафіксували у 45 (75,00 %) випадках, у 15 (25,00 %) – сліпі ранові канали з пошкодженням поверхневих і глибоких м'язів. За локалізацією ушкоджень групи порівняння зіставні. Найбільшу кількість ушкоджень зареєстрували в ділянці нижніх кінцівок: 22 (73,33 %) випадки в основній групі, 21 (70,00 %) – у групі порівняння ($p = 0,8302$). У ділянці верхніх кінцівок і тулуба зафіксували 8 (26,67 %) і 9 (30,00 %) випадків відповідно за групами ($p = 0,6627$).

У всіх пацієнтів із групи порівняння закриття ранового дефекту первинно відтермінованими швами виконали на попередньому етапі медичної евакуації на $6,0 \pm 1,2$ доби від моменту отримання травми, тобто до надходження пораненого у стаціонар хірургічного відділення КНП «Міська лікарня № 7» ЗМП, де ми продовжили лікування (щоденні перев'язки з розчинами антисептиків, протизапальна та знеболювальна терапія).

Лікування поранених основної групи передбачало накладання первинно відтермінованих швів на $6,0 \pm 1,1$ доби від моменту отримання поранення (як і в групі порівняння), але в комбінації з введенням збагаченої тромбоцитами аутоплазми в рану. Її одержували шляхом взяття з кубітальної вени пацієнта 18–36 мл цільної крові в вакуумну пробірку з натрій гепарином із розрахунку 15 МО на 1 мл крові та роздільним гелем (0,5 мл); далі пробірку з матеріалом центрифугували протягом 15 хв зі швидкістю 3200 об./хв. У результаті центрифугування отримали 3 частини матеріалу: перший шар (осадний) під роздільним гелем – еритроцитарна маса; другий шар (надосадний) над роздільним гелем – збагачена тромбоцитами аутоплазма (Platelet-Rich Plasma, PRP); третій шар – власне плазма (Platelet Poor Plasma, PPP). За допомогою інфільтраційної анестезії 0,5 % розчином новокаїну в об'ємі 5–20 мл пошарово знеболювали ділянку поранення. Надосадну частину матеріалу, одержану після центрифугування, вводили в краї рани в об'ємі 9–18 мл залежно від її розміру: виконували кругове обколювання країв рани по 1 мл з частотою 10 мм, додатково вводили 5 мл в дно рани. Для накладання первинно відтермінованих швів використовували вузловий адаптувальний П-подібний (петлеподібний) шов за Донаті хірургічною ниткою поліамід USP 3/0. Рану не дренивали.

Післяопераційне лікування в основній групі передбачало призначення цефалоспоринів III покоління (Цефтріаксон 1,0 г, в/м, 2 р/д, 5 днів), мультимодальної протизапальної та знеболювальної терапії (Дексалгін 2,0 мл, в/м, 3 р/д; Парацетамол 100,0 мл, в/в крапельно, 1 р/д, 10–14 днів), блокаторів протонної помпи (Омепразол 40 мг, 1 табл., 1 р/д, 10–14 днів), профілактику НПЗП-гастропатії на фоні приймання лікарських засобів. Якщо виявляли зміни загального аналізу крові (зсув лейкоцитарної форми до юних форм), температуру тіла пораненого понад $38,0^{\circ}\text{C}$, антибіотикотерапію продовжували (терміном до трьох днів) із наступним контролем загального аналізу крові.

У групі порівняння на час госпіталізації в хірургічне відділення пацієнти вже отримали повний курс антибіотикотерапії. Втім, оскільки в 24 (80,00 %) пацієнтів виникли гнійні ускладнення, їм призначили повторний курс терапії фторхінолонами (Левофлоксацин 500,0 мг, 1 табл., 2 р/д., 5 днів). Решті 6 (20,00 %) пораненим

Таблиця 1. Структура груп дослідження залежно від локалізації поранення (n = 60)

| Місце поранення | Група порівняння, n = 30 | | Основна група, n = 30 | | p | |
|-----------------|--------------------------|----|-----------------------|----|-------|--------|
| | абс. | % | абс. | % | | |
| Верхня кінцівка | передпліччя | 2 | 6,67 | 2 | 6,67 | 0,8302 |
| | плече | 4 | 13,33 | 3 | 10,00 | |
| Загалом | | 6 | 20,00 | 5 | 16,67 | |
| Нижня кінцівка | сідниця | 5 | 16,67 | 4 | 13,33 | 0,8387 |
| | стегно | 13 | 43,33 | 14 | 46,67 | |
| | гомілка | 4 | 13,33 | 3 | 10,00 | |
| Загалом | | 22 | 73,33 | 21 | 70,00 | |
| Тулуб | грудна клітка | 1 | 3,33 | 2 | 6,67 | 0,6627 |
| | спина | 1 | 3,33 | 2 | 6,67 | |
| Загалом | | 2 | 6,66 | 4 | 13,34 | |

Таблиця 2. Параметри лінійного вимірювання рани на 8 добу від моменту поранення та після накладання первинно відтермінованих швів

| Зона поранення | Група порівняння, n = 30 | | Основна група, n = 30 | | p (S) | p (V) |
|-----------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------|--------|
| | S, мм ² | V, мм ³ | S, мм ² | V, мм ³ | | |
| Верхня кінцівка | 95,0 ± 25,2 | 221,6 ± 65,2 | 96,1 ± 24,2 | 244,5 ± 67,7 | 0,9373 | 0,9434 |
| Нижня кінцівка | 194,7 ± 50,7 | 706,3 ± 190,4 | 193,5 ± 48,7 | 732,6 ± 188,9 | 0,6098 | 0,6079 |
| Тулуб | 50,0 ± 13,9 | 80,0 ± 29,4 | 46,4 ± 12,3 | 77,3 ± 21,9 | 0,8553 | 0,8562 |

S: площа рани, V: об'єм рани.

Таблиця 3. Параметри лінійного вимірювання рани на 11–14 добу від моменту поранення та після накладання первинно відтермінованих швів

| Зона поранення | Група порівняння, n = 30 | | Основна група, n = 30 | | p (S) | p (V) |
|-----------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------|--------|
| | S, мм ² | V, мм ³ | S, мм ² | V, мм ³ | | |
| Верхня кінцівка | 43,3 ± 12,6 | 53,3 ± 13,9 | 28,2 ± 8,5 | 23,2 ± 7,1 | 0,0435 | 0,0457 |
| Нижня кінцівка | 84,7 ± 28,1 | 190,5 ± 56,5 | 56,4 ± 19,6 | 102,4 ± 21,1 | 0,0344 | 0,0377 |
| Тулуб | 20,5 ± 7,2 | 22,5 ± 5,4 | 12,3 ± 3,2 | 10,4 ± 2,9 | 0,0245 | 0,0268 |

S: площа рани, V: об'єм рани.

призначили місцеве лікування (щоденні перев'язки з розчинами антисептиків) і знеболювальні засоби (Дексалгін 2,0 мл, в/м, 3 р/д, 10–14 днів).

Враховуючи фази ранового процесу внаслідок вогнепальних осколкових поранень, доцільним вважали оцінювання перебігу ранового процесу під швами на 8, 11–14 добу від моменту поранення (візуальний огляд, лінійне вимірювання, обстеження із застосуванням діагностичної ультразвукової системи (Mindray M6, 220 A)). Під час обстеження застосовували лінійний датчик із частотою 7,5 MHz у реальному масштабі та часі; це дало змогу визначити лінійні параметри рани (площа, глибина, об'єм) і оцінити ознаки запалення в рані (вільна рідина, периферична інфільтрація).

Статистично результати опрацювали за допомогою пакетів прикладних програм Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404), використавши параметричні та непараметричні критерії. Для оцінювання достовірності різниці показників у групах застосували непараметричні методи статистичного аналізу – Манна–Вітні (U) для непов'язаних груп. Дані в тексті та таблицях наведено як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення), якщо визначили нормальний розподіл показників, Me (Q1; Q3) (медіана вибірки, верхній (75 %) і нижній (25 %) квартилі), – якщо розподіл відрізнявся від нормального. Статистично значущими результати вважали при $p < 0,05$.

Результати

Усі 60 (100,0 %) пацієнтів госпіталізовані в ургентному порядку на третій етап медичної евакуації, одержали лікування згідно зі стандартними протоколами лікування цієї патології на третьому етапі евакуації. Структура групи порівняння за локалізацією ранового дефекту: поранення нижньої кінцівки – 22 (73,33 %) випадки, верхньої кінцівки – 6 (20,00 %), тулуба – 2 (6,67 %) пацієнти. В основну групу залучили поранених, лікування яких на третьому етапі медичної евакуації модифікували, використавши комбінацію первинно відтермінованих швів та ін'єкції збагаченої тромбоцитами аутоплазми. Локалізація поранень в основній групі зівставна з такою в групі порівняння: нижньої кінцівки – 21 (70,0 %) випадок, верхньої кінцівки – 5 (16,67 %), тулуба – 4 (13,33 %) поранених. За даними, що наведені в *таблиці 1*, групи поранених зівставні за кількістю випадків щодо зони ураження ($U = 420,00$, $p = 0,8344$).

На 8 добу від моменту поранення під час візуального огляду ран у пацієнтів обох груп не виявили ознаки гіперемії, нагноєння рани. Результати лінійного вимірювання, зокрема показники площі та об'єму ранової поверхні, що одержали із застосуванням діагностичної ультразвукової системи, наведено в *таблиці 2*. Встановили, що групи пацієнтів зівставні за площею та об'ємом ранової поверхні; це дало змогу ефективніше оцінити результати модифікованого лікування.

Процес загоєння рани в пацієнтів обох груп оцінювали на 11–14 добу від моменту поранення. Здійснили

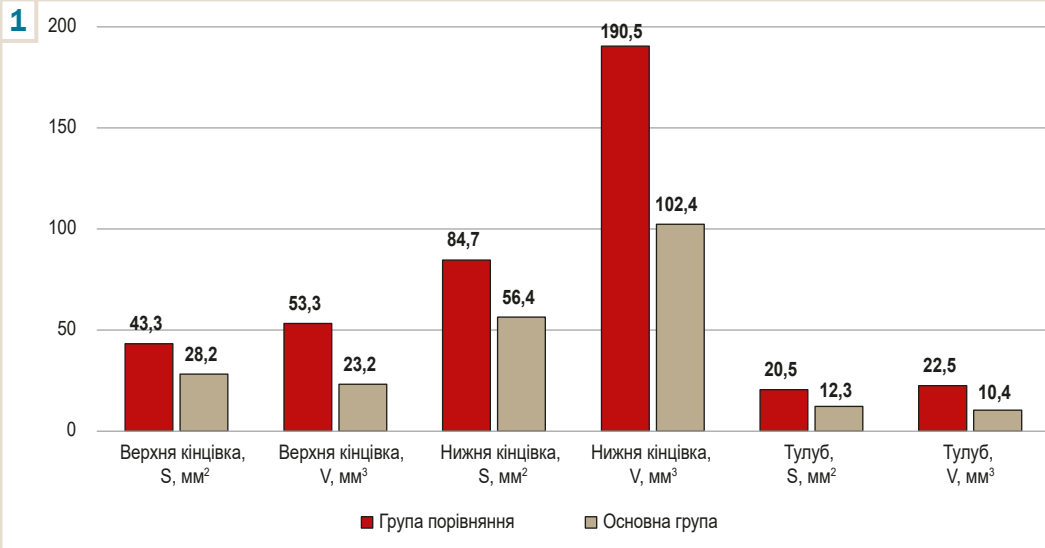
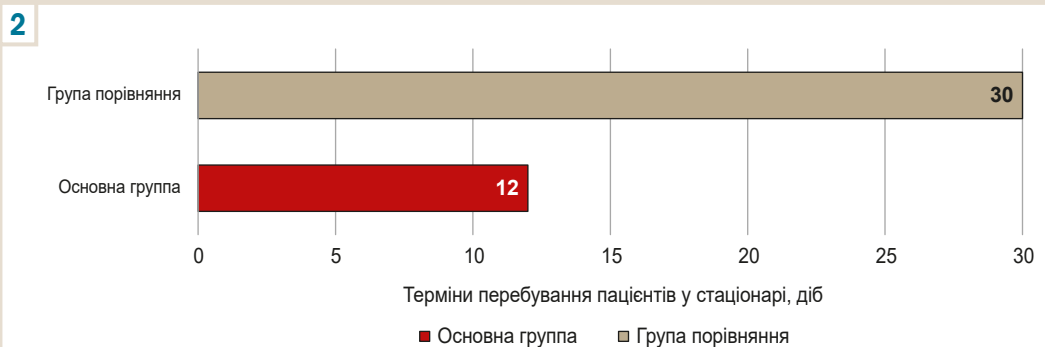


Рис. 1. Результати лінійного вимірювання рани на 11–14 добу після накладання первинно відтермінованих швів.

Рис. 2. Терміни лікування пацієнтів на третьому етапі медичної евакуації.



візуальний огляд рани, лінійне вимірювання площі ранового дефекту та УЗД-оцінювання об'єму ран (табл. 3).

Під час візуального огляду рани на $11,0 \pm 3,9$ доби від моменту поранення в групі порівняння ускладнення зафіксували в 24 (80,00 %) пацієнтів: сероми формувалися в 17 (56,67 %) випадках, гематоми з нагноєнням рани – в 7 (23,33 %). В основній групі виявили 2 (6,67 %) випадки нагноєння рани ($U = 120,00$, $p = 0,000001$).

Загальна тривалість стаціонарного лікування на 3 етапі медичної евакуації поранених із групи порівняння становила $30,0 \pm 2,3$ доби, в основній групі – $12,0 \pm 3,1$ доби ($U = 290,00$, $p = 0,0354$). Усі поранені одужали.

Обговорення

Аналізуючи дані щодо локалізації поранення, визначили: переважна більшість поранень в обох групах припадає на нижні кінцівки – 43 (71,67 %), значно рідше фіксували випадки поранень верхньої кінцівки ($n = 11$, 18,33 %) та тулуба ($n = 6$, 10,00 %). Площа поверхні ураження значно переважала саме на нижніх кінцівках ($U = 310,00$, $p = 0,0392$); це зумовлено характером поранень при мінно-вибуховій травмі, меншою захищеністю цих частин тіла. Ці дані збігаються з відомостями фахової літератури [10, 13, 18].

Поранені з обох груп дослідження зіставні за характером ранової поверхні та об'ємом рани, що підтверджено її лінійним вимірюванням і за допомогою УЗД.

Результати дослідження показали вірогідне пришвидшення загоєння ран після використання збагаченої тромбоцитами аутоплазми під час накладання первинно відтермінованих швів. За даними, що наведені на рис. 1, на $12,0 \pm 3,2$ післяопераційну добу в пацієнтів основної групи зафіксовано значно менші площу та об'єм рани, ніж у групі порівняння.

Частота запальних ускладнень у групі порівняння становить 80,00 %, а в основній – лише 6,67 % випадків ($U = 120,00$, $p = 0,000001$). Аналізуючи характер ускладнень, формування сером визначили у 17 (56,67 %) випадках, гематоми з нагноєнням рани – у 7 (23,33 %). Це спричинило зміну тактики лікування та збільшило строки перебування пораненого в стаціонарі. Така значна кількість ускладнень пов'язана з особливостями перебігу вогнепально-осколкових поранень, зокрема відсутністю грануляційної тканини в ділянці ранового дефекту при накладанні первинно відтермінованих швів, а застосування збагаченої тромбоцитами аутоплазми (ЗТА) пришвидшує ріст грануляційної тканини. Механізм дії ЗТА передбачає здатність тромбоцитів виділяти зі своїх α -гранул фактори росту [12]. Тромбоцити містять пули зберігання факторів росту, включаючи отриманий із тромбоцитів фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF- β), тромбоцитарний епідермальний фактор росту (PDEGF), судинний фактор ендотеліального росту (VEGF), інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), фібробластичний фактор росту (FGF), епідер-

мальний фактор росту (EGF) [12,13]. Альфа-гранули є також джерелом цитокінів, хемокінів і багатьох інших білків, що по-різному беруть участь у стимулюванні хемотаксису, проліферації клітин і дозріванні, модуляції підбурювальних молекул і залученні лейкоцитів. Тромбоцити зберігають антибактеріальні та фунгіцидні білки, що здатні запобігати інфекціям, протеази, як-от металопротеаза-4, і фактори коагуляції, запобігаючи виникненню бактеріальних ускладнень [11,12,13,17].

Використання розробленого підходу до лікування вогнепальних осколкових поранень дали змогу скоротити терміни лікування пацієнтів на третьому етапі медичної евакуації. Так, у групі порівняння він становив $30,0 \pm 2,3$ доби, в основній – $12,0 \pm 3,1$ доби ($U = 290,00$, $p = 0,0354$). Отже, можна загалом скоротити строки реабілітації військовослужбовців (рис. 2).

Висновки

1. У структурі вогнепальних осколкових поранень в обох групах травматичні ушкодження нижніх кінцівок становлять 71,76 % (43 випадки), верхніх кінцівок – 18,33 % (11 випадків), тулуба – 10,00 % (6 випадків).

2. Використання насиченої тромбоцитами аутоплазми в комбінації з накладанням первинно відтермінованих швів стимулює загоєння рани та пришвидшує процеси репарації, про що свідчить значне зменшення площі та об'єму ранового дефекту на 11–14 добу від моменту поранення в основній групі щодо параметрів групи порівняння.

3. Впровадження в клінічну практику розробленої методики лікування ізольованих вогнепальних осколкових поранень знижує частоту виникнення післяопераційних ускладнень: у групі порівняння ускладнення виявили в 24 (80,00 %) пацієнтів, в основній – тільки 2 (6,67 %) випадки ($U = 120,00$, $p = 0,00001$).

4. Застосування насиченої тромбоцитами аутоплазми дає змогу скоротити терміни перебування пацієнтів у стаціонарі на 3 етапі медичної евакуації: в групі порівняння – $30,0 \pm 2,3$ доби, в основній – $12,0 \pm 3,1$ доби ($U = 290,00$, $p = 0,0354$).

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні й впровадженні нових, ефективніших методів лікування пацієнтів із вогнепальними осколковими пораненнями м'яких тканин. Комбінація стандартних методів лікування ранового дефекту (VAC-терапія, аутодермопластика) із введенням у рану збагаченої тромбоцитами аутоплазми дасть змогу зменшити частоту післяопераційних ускладнень і скоротити строки перебування пораненого у стаціонарі.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Модифікація хірургічних аспектів лікування пацієнтів різних вікових груп у мирний та військовий час», держреєстрація № 0122U201230 (2022–2026).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 24.05.2023

Відомості про авторів:

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

Котенко О. І., аспірант денної форми навчання каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0253-5610

Данилюк М. Б., канд. мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

Кубрак М. А., д-р філософії (PhD), каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4051-9336

Information about the authors:

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

Kotenko O. I., MD, Postgraduate Student of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

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

References

1. Cabinet of Ministers of Ukraine. (2018, October 31). *Pro zatverdzhennia Voienno-medychnoi doktryny Ukrainy* [On the approval of the Military Medical Doctrine of Ukraine (No. 910)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/910-2018-%D0%BF?lang=en#Text>
2. Goregliad, A. N., & Naumenko, L. Yu. (2018). *Kompleksnyi analiz perebihu zahoiennia skladnykh polistrakturnykh ran kintsivok pid dieiu lokalnoho zastosuvannia nehatyvnoho tysku* [Complex Analysis of Healing Complex Poly-Structural Wounds of Limbs with Local Application of Negative Pressure]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 3(3), 78–82. [in Ukrainian].
3. Guryev, S. E., Lysun, D. M., Maksymenko, M. A., & Kurachenko, I. P. (2021). Kliniko-epidemiolohichni kharakterystyky postrazhdalychk unasilok ATO na skhodi Ukrainy, yakym bulo nadano dopomohu na dohospitalnomu (taktichnomu) ta rannomu hospitalnomu etapi [Clinical and epidemiological characteristics of patients injured due to anti-terrorist operation in the Eastern Ukraine who received medical care at the prehospital (tactical) and early hospital stage]. *Trauma*, 19(2), 20–23. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.2.19.2018.130648>
4. Zazimyi, I. M., Kravchenko, D. D., & Andreev, Atanas. (2020). Likuvannia ran pry nehatyvnomu tysku (VAC) v ortopedychnii khirurgii (Ohliad) [Negative Pressure Wound Therapy in Orthopedic Surgery (Review)]. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuvannia*, (2), 52–60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2020-105-2-52-60>
5. Zarutskiy, Ya. L., Aslanian, S. A., & Kompaniets, A. O. (2018). Zastosuvannia vakuum-terapii pry poranenniakh i travmakh riznoi lokalizatsii [The use of vacuum therapy for wounds and injuries of various localization]. *Plastychna, rekonstruktyvna i estetychna khirurgiia*, (4), 40–47. [in Ukrainian].
6. Khomenko, I. P., Korol, S. O., & Matviichuk, B. V. (2021). Klinichno-orhanizatsiini osoblyvosti nadannia travmatolohichno dopomohy poranenyim iz defektamy miakyykh tkanyh pry vognepalnykh ta minno-vybuchovykh ushkozheniakh kintsivok [Clinical and organizational peculiarities of providing trauma care to the patients with soft tissue defects in gunshot and mine blast injuries of the limbs]. *Trauma*, 19(5), 125–129. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.5.19.2018.146655>

7. Strafun S. S., Kurinnyi, I. M., Borzykh, N. O., Tsybaliuk, Ya., V. & Shypunov, V. G. (2021). Takyka khirurhichnoho likuvannya poranenykh iz vohnepalnymi travmamy verkhnoi kintsivky v suchasnykh umovakh [Tactics of Surgical Treatment of Wounded with Gunshot Injuries of the Upper Limb in Modern Conditions]. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuvannya*, (2), 10-17. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.37647/0132-2486-2021-109-2-10-17>
8. Teplyi, V. V., & Grebchenko, K. M. (2018). Metodyka vykorystannia vakuumnoi terapii dlia pryskorennia zakryt'ia ran, yaki zahoiuiutsia vtorynym natiahom, ta profilaktyky patolohichnoho rubtsiuвання [Vacuum-assisted therapy for wound closure acceleration in second intention healing and prophylaxis of pathological scarring]. *Khirurgiia Ukrainy*, (4), 48-53. [in Ukrainian].
9. Khomenko, I. P., Gumeniuk, K. V., Korol, S. O., Tsema, E. V., Mikhaylusov, R. M., Maidanyuk, V. P., Tertyshnyi, S. V., & Popova, O. N. (2021). Vyznachennia providnoho vydu urazhen viiskovosluzhbovtiv v suchasnykh viiskovykh konfliktakh [Determination of the leading type of improvements of servicemants in modern military conflicts]. *Kharkivska khirurhichna shkola*, (2), 128-133. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2021.23>
10. Tsybaliuk, V., Khomenko, I., Lurin, I., Usenko, O. & Boiko, V. (Eds.). (2018). Patomorfoz vohnepalnykh ran miakyykh tkanyh [Pathomorphosis of gunshot wounds of soft tissues] (pp. 168-175). Kharkiv: Kolehium. [in Ukrainian].
11. Shvets, A. V., Horishna, O. V., Deputat, Yu. M., Rychka, O. V., Zhaldak, A. Yu., & Kikh, A. Yu. (2022). Prohnostychna otsinka potreby u medychnii reabilitatsii viiskovosluzhbovtiv Zbroinykh Syl Ukrainy na osnovi danykh struktury yikh boiovoi travmy [Prognostic assessment of the need for medical rehabilitation among military officers of the armed forces of Ukraine based on the structure of their combat trauma]. *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 3(3), 110-117. [in Ukrainian].
12. Yakimova, T. P., Nehoduiko, V. V. Patomorfoz miakyykh tkanyh v diliansi stronnoho tila vohnepalnoho pokhodzhennia v rizni terminy [Pathomorphosis of soft tissues in the area of a foreign body of gunshot origin in different terms]. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia*, 48, 290-297. [in Ukrainian].
13. Campbell, P., Pope, R., Simas, V., Canetti, E., Schram, B., & Orr, R. (2022). The Effects of Early Physiotherapy Treatment on Musculoskeletal Injury Outcomes in Military Personnel: A Narrative Review. *International journal of environmental research and public health*, 19(20), 13416. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013416>
14. Ezzati, K., Laakso, E. L., Salari, A., Hasannejad, A., Fekrazad, R., & Aris, A. (2020). The Beneficial Effects of High-Intensity Laser Therapy and Co-Interventions on Musculoskeletal Pain Management: A Systematic Review. *Journal of lasers in medical sciences*, 11(1), 81-90. <https://doi.org/10.15171/jjms.2020.14>
15. Jakovljevic, M., Al Ahdab, S., Jurisevic, M., & Mouselli, S. (2018). Antibiotic Resistance in Syria: A Local Problem Turns Into a Global Threat. *Frontiers in public health*, 6, 212. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00212>
16. Mosleh, M., Dalal, K., Aljeesh, Y., & Svanström, L. (2018). Correction to: The burden of war-injury in the Palestinian health care sector in Gaza Strip. *BMC international health and human rights*, 18(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12914-018-0171-5>
17. Pietramaggiori, G., Kaipainen, A., Czacuzaga, J. M., Wagner, C. T., & Orgill, D. P. (2006). Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds. *Wound repair and regeneration*, 14(5), 573-580. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00164.x>
18. Reginelli, A., Russo, A., Maresca, D., Martiniello, C., Cappabianca, S., & Brunese, L. (2015). Imaging assessment of gunshot wounds. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 36(1), 57-67. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2014.10.005>
19. Talaber, I., Koron, N., Bucik, M., Baños, J., Sing, R. V., Štrumbelj, T., & Hreljac, I. (2021). Introduction to High Intensity Tesla Stimulation (HITS) with StarFormer® and Review of Electro-Magnetic Field Device clinical applications. *Laser and Health Academy*, 2021(1), 1-13. https://www.laserandhealthacademy.com/media/uploads/laha/docs/2021/articles/onlinefirst_talaber_laha2021.pdf
20. Yoshino, Y., Ohtsuka, M., Kawaguchi, M., Sakai, K., Hashimoto, A., Hayashi, M., Madokoro, N., Asano, Y., Abe, M., Ishii, T., Isei, T., Ito, T., Inoue, Y., Imafuku, S., Irisawa, R., Ohtsuka, M., Ogawa, F., Kadono, T., Kawakami, T., Kukino, R., ... Wound/Burn Guidelines Committee (2016). The wound/burn guidelines – 6: Guidelines for the management of burns. *The Journal of dermatology*, 43(9), 989-1010. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13288>
21. Fomin, O. O., Kovalchuk, V. P., Fomina, N. S., Zheliba, M. D., Dobrovanov, O., & Kralinsky, K. (2019). Likuvannya hniino-zapalnykh uskladnen pry boiovi vohnepalni travmi [Treatment of purulent-inflammatory complications in a combat gunshot trauma]. *Modern Medical Technology*, (2), 34-39. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(4\).2019.35](https://doi.org/10.34287/MMT.2(4).2019.35)

Vasoactive intestinal polypeptide level in gastroesophageal reflux disease before and after surgical treatment

Ye. I. Haidarzhii^{ID}*A-F, M. H. Holovko^{ID}E,F, H. I. Okhrimenko^{ID}F

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical 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:
gastroesophageal
reflux disease,
vasoactive intestinal
peptide.

Zaporozhye
medical journal,
2023. 25(4), 346-351

*E-mail:
eig1981@yahoo.com

From year to year, wide spread of gastroesophageal reflux disease (GERD) is attracting greater attention of specialists in the field of this pathology diagnosis and treatment. In-depth studies on etiological and pathogenetic factors in the GERD development are being conducted. Of particular interest is the role of humoral factors, one of which is vasoactive intestinal peptide (VIP). There are currently no data on the dynamics of this hormone during surgical treatment of GERD.

The aim of the study was to examine the dynamics of plasma VIP during surgical treatment of GERD and its influence on the lower esophageal sphincter (LES) function.

Materials and methods. Surgical treatment in the Nissen modification was performed for 35 patients with GERD. There were 26 women (74.3 %), men – 9 (25.7 %), mean age – 55.3 ± 11.3 years. Comparison group – 20 apparently healthy individuals: women – 14 (70.0 %); men – 6 (30.0 %), mean age – 56.7 ± 10.6 years. VIP was measured in venous blood plasma by an enzyme immunoassay (Vasoactive intestinal peptide ELISA, S-1201, BCM Diagnostics) using an immunoenzyme complex ImmunoChem-2100 (USA). The sampling of the studied samples in the main group was carried out before the operation and 2–3 months post-surgery.

Results. In the main group before the surgery, the level of VIP was 3.1 ± 1.1 ng/ml, after the surgery – 2.2 ± 1.0 ng/ml. In the comparison group, VIP was determined at the level of 2.1 ± 1.1 ng/ml. In GERD before the surgery, the VIP level was statistically different from the indicators in the comparison group and from postoperative values. After surgical treatment, VIP values were decreased to the level of apparently healthy individuals. There was a positive correlation between the VIP level and acid exposure time (AET), the total number of refluxes, the number of reflux events longer than 5 minutes, the maximum duration of refluxes and the degree of esophageal inflammation.

Conclusions. In the surgical treatment of GERD, the statistically significant decrease in the VIP level to that of apparently healthy individuals is determined. The moderate positive correlation between the levels of VIP, AET, the average number of refluxes, the number of reflux events longer than 5 minutes, and the maximum duration of refluxes confirms the inhibitory effect of VIP on LES tone. The relationship between the degree of esophageal inflammation and the VIP level confirms the indirect, through the action of VIP, inhibitory effect of the esophagitis severity on the LES tone.

Ключові слова:
гастроєзофагеальна
рефлюксна
хвороба,
вазоактивний
інтестинальний
пептид.

Запорізький
медичний журнал,
2023. Т. 25, № 4(139).
С. 346-351

Рівень вазоактивного інтестинального пептиду при гастроєзофагеальній рефлюксійній хворобі до та після хірургічного лікування

Є. І. Гайдаржі, М. Г. Головка, Г. І. Охріменко

Істотне поширення гастроєзофагеальної рефлюксійної хвороби (ГЕРХ) з кожним роком привертає дедалі більше уваги фахівців у галузі діагностики та лікування цієї патології. Здійснюють ґрунтовні дослідження етіологічних і патогенетичних факторів виникнення ГЕРХ. Окремий інтерес викликає роль гуморальних факторів, один із них – вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП). Відомостей про динаміку цього гормону при хірургічному лікуванні ГЕРХ нині недостатньо.

Мета роботи – вивчити динаміку ВІП у сироватці крові при хірургічному лікуванні ГЕРХ та його вплив на функцію нижнього стравохідного сфінктера (НПС).

Матеріали та методи. Хірургічне лікування в модифікації Nissen здійснили 35 пацієнтам із ГЕРХ: 26 (74,3 %) жінок, 9 (25,7 %) чоловіків (середній вік – $55,3 \pm 11,3$ року). Група порівняння – 20 практично здорових осіб: 14 (70,0 %) жінок, 6 (30,0 %) чоловіків (середній вік – $56,7 \pm 10,6$ року). Дослідження ВІП здійснили шляхом імуноферментного аналізу в плазмі венозної крові. Зразки крові в пацієнтів основної групи брали перед операцією та через 2–3 місяці після неї. ВІП (Vasoactive intestinal peptide ELISA, S-1201, BCM Diagnostics) визначали на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (США).

Результати. В основній групі до операції рівень ВІП становив $3,1 \pm 1,1$ нг/мл, після втручання – $2,2 \pm 1,0$ нг/мл. У групі порівняння ВІП визначили на рівні $2,1 \pm 1,1$ нг/мл. При ГЕРХ до операції рівень ВІП статистично відрізнявся від показника у групі порівняння та від післяопераційних значень. Після хірургічного лікування значення ВІП знизилися до рівня практично здорових пацієнтів. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ВІП і часом кислотної експозиції в стравоході, загальною кількістю рефлюксів, кількістю рефлюксів тривалістю понад 5 хвилин, максимальною тривалістю рефлюксів і ступенем запалення стравоходу.

Висновки. При хірургічному лікуванні ГЕРХ виявили статистично значуще зниження рівня ВІП до рівня практично здорових осіб. Помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ВІП, часом кислотної експозиції в стравоході, середньою кількістю рефлюксів, кількістю рефлюксів тривалістю понад 5 хвилин і максимальною тривалістю рефлюксів підтверджує інгібувальну дію ВІП на тонус нижнього стравохідного сфінктера. Взаємозв'язок ступеня запалення стравоходу та рівня ВІП підтверджує опосередкований (через дію ВІП) інгібувальний вплив ступеня тяжкості езофагіту на тонус нижнього стравохідного сфінктера. Підтверджено активну роль ВІП у патогенезі ГЕРХ і досягненні стійких результатів хірургічного лікування.

From year to year, wide spread of gastroesophageal reflux disease (GERD) is attracting greater attention of specialists in the field of this pathology diagnosis and treatment [1,2,3,4,5]. An active work continues on the development of new and improvement of already known treatment and diagnostic protocols aimed at preventing complications of GERD and improving the quality of life in patients [6,7,8]. Along with this, in-depth studies on the etiological and pathogenetic factors in the development of GERD are being conducted everywhere, the results of which will help solve some problematic issues in achieving a stable positive therapeutic effect [9,10,11]. One of particular interest is the role of humoral influence on the GERD pathogenesis and the possibility of using the obtained data to improve the results of both medical and surgical treatment [12,13].

Today, a number of hormones are known to regulate the functioning of the upper gastrointestinal tract muscles and also affect both the contraction and relaxation of the lower esophageal sphincter, the dysfunction of which plays one of the decisive roles in the development of GERD [14,15,16,17]. Among them, a special place is occupied by vasoactive intestinal peptide (VIP), which is one of the important neurotransmitters and neuromodulator that inhibits the reaction of the lower esophageal sphincter (LES) to various stimuli and, thus, contributes to its relaxation [13,18,19,20].

However, data on this hormone dynamics in the surgical treatment of GERD, one of the stages of which is the strengthening of the LES by crurorrhaphy and total fundoplication, are currently absent. The study on this influence will allow answering the question of achieving a stable postoperative positive effect and predicting the effectiveness of surgical treatment.

Aim

To study the dynamics of serum VIP during surgical treatment of GERD and its effect on the LES function.

Materials and methods

Laparoscopic crurorrhaphy and total fundoplication with Nissen modification were performed for 35 patients with GERD. There were 26 (74.3 %) women, men – 9 (25.7 %), aged 55.3 ± 11.3 years. The comparison group included 20 apparently healthy persons, among whom, there were 14 women (70.0 %) and 6 men (30.0 %), the mean age was 56.7 ± 10.6 . The studied groups were comparable in terms of sex ($p = 0.73$) and age ($p = 0.7$). The diagnosis of GERD was confirmed or ruled out using video gastroduodenoscopy (VGDS) and daily pH-impedancemetry, as well as questionnaires were filled out by all the patients. Inclusion criteria: presence of GERD, surgical treatment, no contraindications to surgery. Exclusion criteria – absence of GERD, exacerbation of other gastroenterological diseases, acute surgical pathology, patient preference of only drug treatments.

Measurements of VIP were carried out with the help of enzyme immunoassay in blood plasma, which was stored in a freezer at a temperature of -80°C . Venous blood samples were collected for analysis from the main group patients 2–3 weeks before and 2–3 months after the operation. Plasma VIP was measured (Vasoactive intestinal peptide

ELISA, S-1201, BCM Diagnostics) by an immunoenzymatic assay in an ImmunoChem-2100 immunoenzymatic complex (USA) at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. VIP concentrations were expressed in ng/ml [21].

Statistical interpretation of the study results was performed using the Statistica for Windows 13 software package (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). The obtained results with normal distribution were presented as an arithmetic mean and a mean square deviation, $M \pm s$. Non-normally distributed data were described by the median (x) and interquartile range (25th (a) to 75th (b) percentiles). The data were expressed in the form of x (a; b). Differences and relationships between groups were assessed with non-parametric methods using the Mann–Whitney test, the Kruskal–Wallis test, the Wilcoxon test, the Spearman test, as well as using the “Differential tests” submodule in the “Basic Statistics and Tables” module. Statistical significance of the differences was set at $p < 0.05$.

Results

In the main group, the level of VIP was 3.1 ± 1.1 ng/ml before the operation, and it was decreased to 2.2 ± 1.0 ng/ml postoperatively. In the comparison group, in apparently healthy people, VIP was detected at the level of 2.1 ± 1.1 ng/ml. In patients with GERD, the preoperative level of VIP was statistically different from that in the control group and the postoperative values. At the same time, postoperative VIP values after successful surgical treatment decreased to the level of apparently healthy persons (Table 1).

We studied the features of refluxes, acid exposure time (AET), their relationship with the level of VIP in the studied groups, the dynamics before and after the surgery, determined during daily pH-impedance monitoring (Table 2).

Table 2 shows that AET before the surgery significantly exceeded normal values and statistically significantly decreased after surgical treatment to the level of healthy individuals in the control group. At the same time, there was a moderate correlation between the level of VIP and AET (Fig. 1).

The total number of refluxes before the surgery was also higher than physiological values and statistically significantly decreased post-surgery to the level of healthy individuals (Table 2). In this case, there was also a moderate correlation between the VIP level and the number of refluxes (Fig. 2).

The same trend was observed when analyzing the dynamics of reflux events longer than 5 minutes before and after the surgery in comparison with the control group (Table 2). At the same time, there was a moderate correlation between the VIP level and the number of these refluxes (Fig. 3).

The maximum reflux duration before the surgery in patients with GERD was 26.0 (9.0; 46.0) minutes, while it was decreased to 5.0 (2.0; 11.0) minutes post-surgery, that practically did not differ from the maximum reflux duration in the group of healthy people (Table 2). Meanwhile, the correlation analysis between the maximum reflux duration and the VIP level also showed a moderate correlation in the study (Fig. 4).

The mean reflux duration in GERD patients before the surgery was 4.1 (2.0; 5.0) minutes and decreased

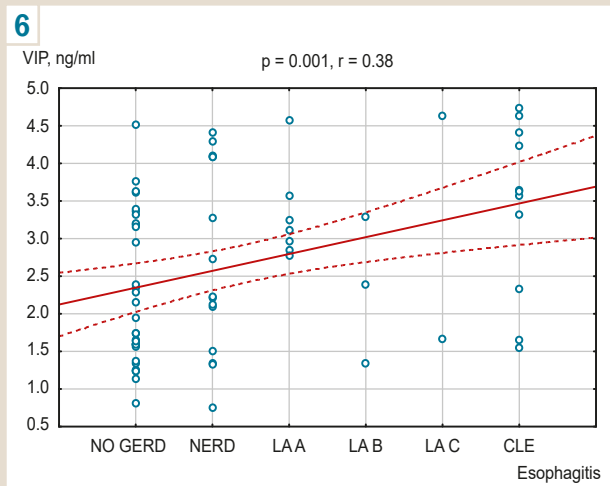
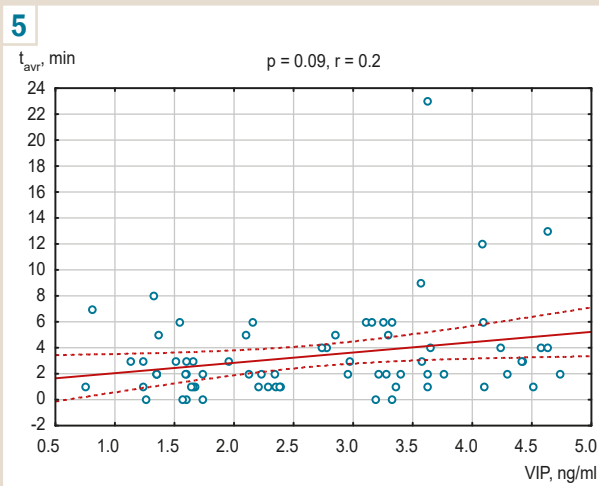
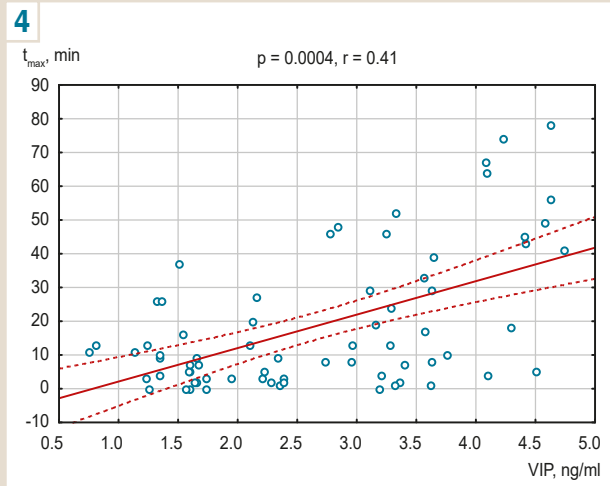
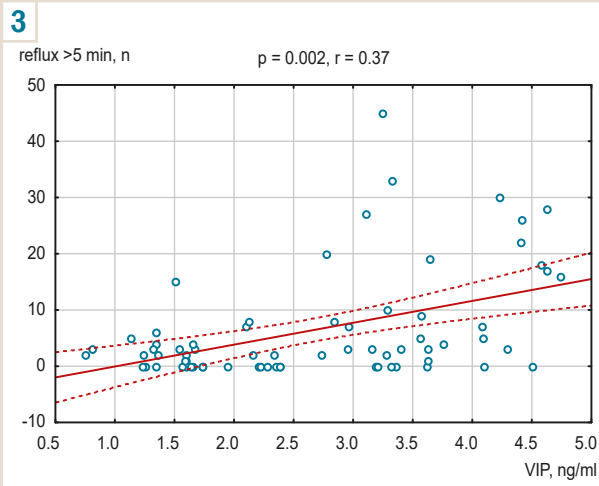
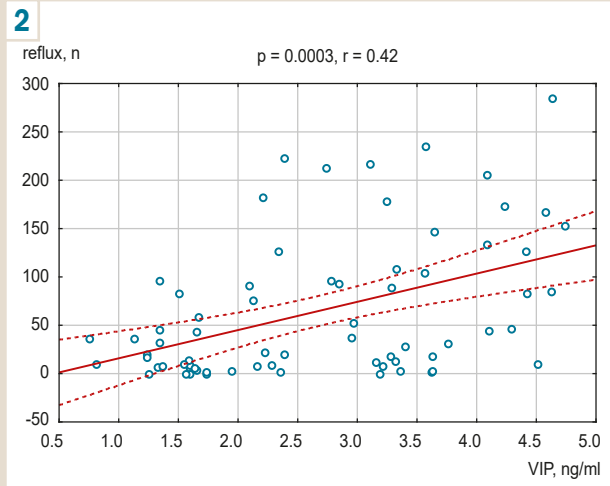
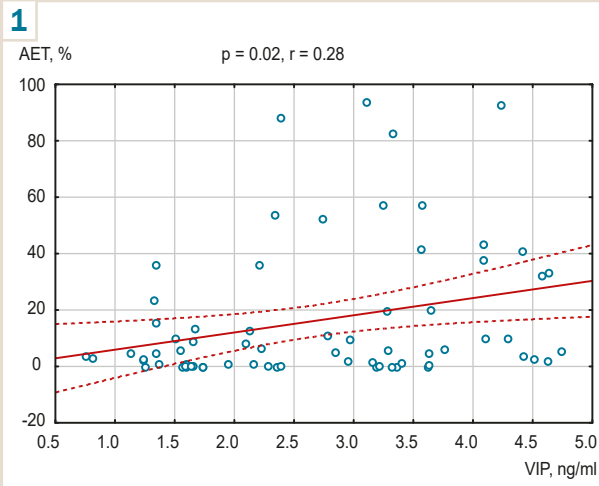


Fig.1. Correlation between acid exposure time in the lower third of the esophagus and the VIP level.

Fig. 2. Correlation between the average number of refluxes and the VIP level.

Fig. 3. Correlation between the number of reflux events longer than 5 minutes and the VIP level.

Fig. 4. Correlation between the maximum reflux duration and the VIP level in GERD.

Fig. 5. Correlation between the mean reflux duration and VIP level.

Fig. 6. Correlation between the VIP level and the inflammation severity of the lower third esophageal mucosa.

Table 1. The level of VIP in the main and control groups of patients

| Parameter, units of measurement | Control group (n = 20) | GERD group (n = 35) | |
|---------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|
| | | Before the operation | After the operation |
| VIP, ng/ml | 2.1 ± 1.1 | 3.1 ± 1.1* | 2.2 ± 1.0** |

*: p < 0.05 in comparison with the control group and postoperative data; **: p < 0.05 in comparison with preoperative data; p: value of statistical significance.

Table 2. VIP level, acid exposure time in the esophagus, features of reflux in patients of both groups

| Parameter, units of measurement | Control group (n = 20) | GERD group (n = 35) | |
|--|------------------------|---------------------|-------------------|
| | | Before the surgery | After the surgery |
| VIP, ng/ml | 2.1 ± 1.1 | 3.1 ± 1.1* | 2.2 ± 1.0** |
| Acid exposure time, % | 0.2 (0.0; 1.5) | 20.0 (9.5; 43.2)* | 0.7 (0.0; 2.5)** |
| Total number of refluxes, n | 9.0 (2.0; 19.0) | 96.0 (59.0; 173.0)* | 9.0 (3.0; 18.0)** |
| Number of reflux events longer than 5 minutes, n | 0.0 (0.0; 1.5) | 7.0 (3.0; 19.0)* | 0.0 (0.0; 3.0)** |
| Maximum reflux duration, min | 3.0 (2.0; 8.0) | 26.0 (9.0; 46.0)* | 5.0 (2.0; 11.0)** |
| Mean reflux duration, min | 2.0 (1.0; 2.0) | 4.1 (2.0; 5.0)* | 2.0 (1.0; 3.0)** |

*: p < 0.05 in comparison with the control group and postoperative data; **: p < 0.05 in comparison with preoperative data; p: value of statistical significance.

Table 3. Characteristics of the VIP level and the number of patients with reflux esophagitis / CLE in the studied groups

| Parameter, units of measurement | Control group (n = 20) | GERD group (n = 35) | |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| | | Before the surgery | After the surgery |
| VIP, ng/ml | 2.1 ± 1.1 | 3.1 ± 1.1* | 2.2 ± 1.0** |
| Reflux-esophagitis / CLE | no | 21* | 2** |

*: p < 0.05 in comparison with the control group and postoperative data; **: p < 0.05 in comparison with preoperative data; p: value of statistical significance.

Table 4. Comparative characteristics of the VIP level before surgery depending on the form of esophageal inflammation

| Parameter | Control group (n = 20) | | GERD group (n = 35) | |
|---------------------------------|------------------------|-----------|---------------------|------------|
| | Number of patients | VIP | Number of patients | VIP |
| No GERD | 20 (100 %) | 2.1 ± 1.1 | – | – |
| GERD | – | – | 14 (40.0 %) | 2.8 ± 1.2* |
| Erosive esophagitis (LAA, B, C) | – | – | 12 (34.3 %) | 3.0 ± 1.0* |
| CLE | – | – | 9 (25.7 %) | 3.6 ± 1.1* |

*: p < 0.05 in comparison with the control group; p: value of statistical significance.

to 2.0 (1.0; 3.0) minutes post-surgery, that did not differ from the group of apparently healthy individuals (Table 2). However, there was no statistically significant correlation between these variables (Fig. 5).

Table 3 shows that simultaneously with the decrease in the number of patients with esophagitis / Columnar Lined Esophagus (CLE) after surgery, the VIP level also decreased.

Correlation analysis between the lower third esophageal mucous membrane inflammation and the VIP level in the studied patients of the main group showed a moderate positive correlation between the VIP level and the degree of esophageal inflammation (Fig. 6).

The level of VIP was increased statistically significantly with an increase in the severity of esophagitis and was different from that level in the controls, which is clearly shown in Table 4.

Discussion

The gastrointestinal tract is one of the organs most susceptible to hormonal influences, both in terms of the variety of hormones acting on it and the range of effects. In recent years, a number of biologically active peptides has also been proven, which, not being classical hormones, act on the gastrointestinal tract in the same way as hormones. Among them are many important neurohormones that have

different effects on the LES tone, which plays a leading role in the development of GERD. Some hormones only modulate the LES response to various stimuli. But both of them are actively involved in the pathogenesis of GERD and play an essential role in the development and implementation of effective treatments for this disease [14].

VIP is one of the most principal neurotransmitters that affect the functioning of the stomach muscles and LES [18,22,23].

The inhibitory effect of this hormone on the LES tone contributes to the development of pathological gastroesophageal reflux [14,15,19,24].

In the course of our study, the plasma VIP level in GERD patient before surgical treatment was statistically higher than that in apparently healthy patients. After surgical treatment (total fundoplication and crurorrhaphy), the plasma level of VIP in patients did not differ from the level of apparently healthy individuals. A similar trend was previously noted by us in the study on the prostaglandin E2 dynamics, which also has an inhibitory effect on LES [25]. The effectiveness of surgical treatment was confirmed by both questioning and assessing the quality of patient life, as well as instrumentally by performing VGDS, histological examination of biopsy material and daily pH-impedancemetry. The mechanism of reducing VIP after effective treatment to the level of apparently healthy individuals has not been fully studied to date and requires continued work in this direction. However,

given the known data on its effect on the LES tone, it can be assumed that a decrease in this hormone after surgery reduces its inhibitory effect on the LES tone, thereby contributing to an increase in its basal tone and a decrease in spontaneous relaxation. All the above has a positive effect on the effectiveness of GERD treatment, resulting in the achievement of a stable effect after surgical treatment.

So, as a study result, we have obtained the positive correlation between the VIP level and AET, showing a positive effect of the VIP level on increasing AET in the esophagus during a day. Similarly, the positive moderate correlation was noted between the total number of refluxes, the number of reflux events longer than 5 minutes, the maximum duration of refluxes, demonstrating the influence of VIP on a decrease in the LES basal tone and, at the same time, on an increase in its spontaneous relaxation, leading to an increase in AET and the number of refluxes. And the inhibitory effect of VIP on the stomach smooth muscles enhanced this effect, slowing down the evacuation from the stomach and contributing to an increase in intragastric pressure [19]. During surgical treatment, pathological reflux was eliminated, and the LES tone was increased, due to which the esophageal mucosa was restored in almost all patients. The level of VIP was also decreased to the level of apparently healthy individuals (Table 3). There was the positive moderate correlation between the level of VIP and the degree of esophageal inflammation indicating the increased VIP level with higher degree of inflammation in GERD (Fig. 6). This confirms the data on the active involvement of VIP in the inflammatory process [20,24,26].

In our study, this shows the key role of VIP in the light of understanding its impact on the pathogenetic vicious circle of GERD development: reflux – inflammation – increased VIP level – increased LES hypotension/increased gastric hypotension – increased reflux. Surgical elimination of reflux leads to the esophageal mucosa restoration and consequently to the decrease in the level of VIP, thus reducing the inhibitory effect of VIP on the LES tone and stomach muscles, contributing to improved effectiveness and duration of successful surgical treatment for GERD.

Conclusions

1. The statistically significant decrease in the VIP level to that observed in the group of apparently healthy individuals has been determined after the surgery with the effective elimination of gastroesophageal reflux compared with the preoperative data.

2. The moderate positive correlation between the level of VIP, AET, the average number of refluxes, the number of reflux events longer than 5 minutes and the maximum duration of refluxes has confirmed the inhibitory effect of VIP on the LES tone, the resting tone and spontaneous relaxation of which play a decisive role in the development of refluxes and the reflux of gastric contents into esophagus in GERD.

3. The relationship between the degree of esophageal inflammation and the level of VIP has confirmed this hormone involvement in the inflammatory process and shown the indirect, through the influence of VIP, inhibitory effect of the esophagitis severity on the LES tone.

4. The obtained study data have confirmed the important role of VIP in the pathogenesis of GERD and the achievement of stable effective results in the surgical treatment of this disease.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 28.04.2023

Схвалено до друку / Accepted: 09.05.2023

Information about the authors:

Haidarzi Ye. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7211-1795

Holovko M. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1424-5554

Okhrimenko H. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-0217-3549

Відомості про авторів:

Гайдаржі Є. І., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Головко М. Г., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Охрімченко Г. І., канд. мед. наук, асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Sandhu, D. S., & Fass, R. (2018). Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*, 12(1), 7-16. <https://doi.org/10.5009/gnl16615>
- Katzka, D. A., & Kahrlas, P. J. (2020). Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m3786. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3786>
- Slater, B. J., Dirks, R. C., McKinley, S. K., Ansari, M. T., Kohn, G. P., Thosani, N., Qumseya, B., Billmeier, S., Daly, S., Crawford, C., P Ehlers, A., Hollands, C., Palazzo, F., Rodriguez, N., Train, A., Wassenaar, E., Walsh, D., Pryor, A. D., & Stefanidis, D. (2021). SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surgical endoscopy*, 35(9), 4903-4917. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08625-5>
- Richter, J. E., & Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 154(2), 267-276. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>
- Horgan, S., & Fuchs, K. -H. (2020). *Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Surgical and Therapeutic Innovations*. Springer Nature Switzerland AG. <http://doi.org/10.1007/978-3-030-48009-7>
- Yadlapati, R., Gyawali, C. P., Pandolfino, J. E., & CGIT GERD Consensus Conference Participants (2022). AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 20(5), 984-994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>
- Chen, S., Du, F., Zhong, C., Liu, C., Wang, X., Chen, Y., Wang, G., Gao, X., Zhang, L., Li, L., & Wu, W. (2021). Gastroesophageal reflux disease: recent innovations in endoscopic assessment and treatment. *Gastroenterology report*, 9(5), 383-391. <https://doi.org/10.1093/gastro/goab029>
- Schoppmann, S. F., & Riegler, M. (Eds.). (2021). *Multidisciplinary Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7>
- Fuchs, K. H., & Meining, A. (2021). Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*, 116(5), 515-523. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.5.515>

10. Fuchs, K. H., Lee, A. M., Breithaupt, W., Varga, G., Babic, B., & Horgan, S. (2021). Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important?. *Translational gastroenterology and hepatology*, 6, 53. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.12>
11. Chen, J., & Brady, P. (2019). Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology nursing*, 42(1), 20-28. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000359>
12. Singhartinger, F. X., Wahl, L., Weitzendorfer, M., Gantschnigg, A., Koch, O. O., & Emmanuel, K. (2022). The role of hormones in symptoms and pathophysiology of reflux and esophageal motility disorders. Die Rolle von Hormonen bei Symptomen und Pathophysiologie von Reflux und Ösophagusmotilitätsstörungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 10.1055/a-1833-9494. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/a-1833-9494>
13. Sadatomi, D., Kono, T., Mogami, S., & Fujitsuka, N. (2020). Weak acids induce PGE₂ production in human oesophageal cells: novel mechanisms underlying GERD symptoms. *Scientific reports*, 10(1), 20775. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77495-z>
14. Giulii, R., Siewert, J. R., Couturier, D., & Scarpignato, C. (Eds.). (2003). Barrett's esophagus (vol. 1). John Libbey Eurotext.
15. Pouderoux, P., Verdier, E., & Kahrilas, P. J. (2003). Patterns of esophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation, and transient LES relaxation. Lower esophageal sphincter. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 284(2), G242-G247. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00301.2002>
16. Fuchs, K. H., Babic, B., & Fuchs, H. F. (2019). Esophageal Sphincters in Health and Disease. In C. J. Yeo, S. R. DeMeester, & D. W. McFadden (Eds.), *Shackelford's Surgery of the Alimentary* (8th ed., Vol. 2, pp. 2-10). Elsevier.
17. Bai, X., Ihara, E., Otsuka, Y., Tsuruta, S., Hirano, K., Tanaka, Y., Ogino, H., Hirano, M., Chinen, T., Akiho, H., Nakamura, K., Oda, Y., & Ogawa, Y. (2019). Involvement of different receptor subtypes in prostaglandin E2-induced contraction and relaxation in the lower esophageal sphincter and esophageal body. *European journal of pharmacology*, 857, 172405. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172405>
18. Umetsu, Y., Tenno, T., Goda, N., Shirakawa, M., Ikegami, T., & Hiroaki, H. (2011). Structural difference of vasoactive intestinal peptide in two distinct membrane-mimicking environments. *Biochimica et biophysica acta*, 1814(5), 724-730. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.03.009>
19. Tobias, A., & Sadiq, N. M. (2022). Physiology, Gastrointestinal Nervous Control. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
20. Iwasaki, M., Akiba, Y., & Kaunitz, J. D. (2019). Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-1629. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18039.1>
21. Allan, V. J. (2000) Basic immunofluorescence. Protein localization by fluorescence microscopy: a practical approach (pp. 1-26). Oxford University Press.
22. Tsukada, T., Horovitch, S. J., Montminy, M. R., Mandel, G., & Goodman, R. H. (1985). Structure of the human vasoactive intestinal polypeptide gene. *DNA (Mary Ann Liebert, Inc.)*, 4(4), 293-300. <https://doi.org/10.1089/dna.1985.4.293>
23. Said, S. I., & Rosenberg, R. N. (1976). Vasoactive intestinal polypeptide: abundant immunoreactivity in neural cell lines and normal nervous tissue. *Science (New York, N. Y.)*, 192(4242), 907-908. <https://doi.org/10.1126/science.1273576>
24. Delgado, M., Pozo, D., & Ganea, D. (2004). The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacological reviews*, 56(2), 249-290. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.7>
25. Haidarzhi, Ye. I. (2023). Dynamics of prostaglandin E2 in the surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Pathologia*, 20(1), 58-62. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.1.273146>
26. Martinez, C., Delgado, M., Abad, C., Gomariz, R. P., Ganea, D., & Leceta, J. (1999). Regulation of VIP production and secretion by murine lymphocytes. *Journal of neuroimmunology*, 93(1-2), 126-138. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(98\)00216-1](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(98)00216-1)

Preclinical evaluation of a gel composition based on a flavonoid complex for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients

O. V. Hodovanyi^{ID}*^{A,B,C,D,F}, N. L. Chukhray^{ID}^{E,F}, O. I. Mrochko^{ID}^{E,F}, O. I. Martovlos^{ID}^{E,F}

Danylo Halytsky Lviv National 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:

experiment, laboratory animals, periodontal gel composition, flavonoids, toxicological studies, sensitization, lipid peroxidation, orthodontic patients.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 352-359

*E-mail: ohodovanyi@gmail.com

The aim of the work was a preclinical assessment of acute toxicity, skin resorptive, irritant effects, cumulative and catalase activity, as well as sensitizing properties of the local gel composition "Benzidafaziverdine" (GCB) used for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients.

Materials and methods. 119 animals were involved in the experiment, assigned to seven main and two control groups. GCB was administered intragastrically in doses of 300–600 mg/kg and intradermally of 200 µg into the outer surface of the ear. The native solution of GCB was applied to the skin and mucous membranes, administered orally by the method of "subchronic toxicity" and to the surface of the chorioallantoic membrane (CAM) of chicken embryos. The intensity of lipid peroxidation (LPO) was assessed by the level of diene conjugates (DCs) and malondialdehyde (MDA), and the antioxidant system by catalase activity. The specific leukocyte agglomeration reaction (SLAR), the specific leukocyte lysis reaction, and neutrophil damage indicators were used.

Results. The median lethal dose LD₅₀ for rats and mice of both sexes exceeded 5000 mg/kg. The irritant effect of GCB on the mucous membranes was manifested by hyperemia on the second day. Symptoms of irritation disappeared after 3–4 days without medical intervention. An analysis of the CAM blood vessels after exposure to GCB in two observations at the 120th second showed the beginning of hemorrhages. In one observation, GCB caused minor hemorrhages at the 300th second of the experiment.

It was found that the coefficient of GCB irritant action was 5 (the mean score of Me (Q1; Q3) was 5 (4; 5)). The coefficient of cumulation (K_{сум}) exceeded 8.2. An insignificant increase in the median or mean values of catalase enzyme activity, DCs, and the amount of LPO end product such as MDA was observed compared to the control group animals. The SLAR test indicated the development of a delayed-type allergic reaction under the influence of GCB in a 1:10 dilution. One-hundred-fold dilution did not cause significant changes in the indicator in the main group compared to the control one.

Conclusions. GCB belongs to the 4th class of toxicity – practically non-toxic substances, does not have sex- and species sensitivity, has weak cumulative activity, minimal effect on the system of LPO. GCB can be recommended for the use in clinical periodontology for medical support of orthodontic patients.

Ключові слова:

експеримент, лабораторні тварини, пародонтальна гелева композиція, флавоноїди, токсикологічні дослідження, сенсibilізація, перекисне окиснення ліпідів, ортодонтичні пацієнти.

Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 4(139). С. 352-359

Доклінічне оцінювання гелевої композиції на основі флавоноїдного комплексу для лікування захворювань пародонта в ортодонтичних пацієнтів

О. В. Годований, Н. Л. Чухрай, О. І. Мрочко, О. І. Мартовлос

Мета роботи – доклінічне оцінювання гострої токсичності, шкірно-резорбтивної, іритативної та подразнювальної дії, кумулятивної та каталазної активності, а також сенсibilізувальних властивостей гелевої композиції місцевого застосування «Бензидафазівердин» (ГКБ) для лікування захворювань пародонта в ортодонтичних пацієнтів.

Матеріали та методи. В експеримент залучено 119 тварин, яких поділили на 7 основних і 2 контрольні групи. ГКБ вводили внутрішньошлунково у дозах 300–600 мг/кг та внутрішньошкірно 200 мкг у зовнішню поверхню вуха. Робили аплікації нативного розчину ГКБ на шкіру та слизові оболонки, перорально вводили за методом «субхронічної токсичності» та наносили на поверхню хоріоаллантоїсної оболонки (ХАО) курячих ембріонів.

Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, антиоксидантну систему – за активністю каталази. Використовували реакцію специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ), реакцію специфічного лізису лейкоцитів і показники пошкодження нейтрофілів.

Результати. Середня летальна доза LD₅₀ для щурів і мишей обох статей перевищувала 5000 мг/кг. Іритативну дію ГКБ на слизові оболонки спостерігали на другу добу як гіперемію. Симптоми подразнення зникали через 3–4 доби без медикаментозного втручання. Аналіз судин ХАО після впливу ГКБ у двох спостереженнях на 120 секунд показав початок крововиливу. В одному спостереженні ГКБ викликала дрібні крововиливи на 300 секунд експерименту.

Встановлено, що коефіцієнт подразнювальної дії ГКБ становив 5 (середній бал Me (Q1; Q3) дорівнював 5 (4; 5)). Коефіцієнт кумуляції перевищував (K_{сум} >8,2). Спостерігали недостовірне збільшення медіанних або середніх значень активності ферменту каталази, дієнових кон'югатів і кількості кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду порівняно з тваринами контрольної групи. Тест РСАЛ показав виникнення алергічної реакції сповільненого типу під впливом ГКБ у розведенні 1:10. Розведення у 100 разів не викликало достовірних змін показника в основній групі порівняно з контролем.

Висновки. ГКБ належить до 4 класу токсичності – майже нетоксичні речовини, не характеризується статевою та видовою чутливістю, має слабку кумулятивну активність, мінімальний вплив на систему ПОЛ. ГКБ можна рекомендувати для використання у клінічній пародонтології для медикаментозного супроводу ортодонтичних пацієнтів.

Increasing the treatment effectiveness of maxillofacial anomalies will continue to be an urgent problem of modern dentistry. However, over the years, numerous studies have established a high percentage (68 %) of the risk of developing periodontal tissue diseases against the background of maxillofacial anomalies among patients of various ages. In approximately 80 % of cases, such patients undergo orthodontic treatment with the use of fixed appliances, during which the severity of the pathological process course in the periodontal complex tissues only worsens [1,2,3].

Under the influence of a local stressor effect of a bracket system on the periodontium, there is a focal loosening of the epithelium, leukocyte infiltration, edema and dilation of blood vessels. According to some researchers, in the realization of damaging mechanisms to periodontal soft tissues under local stress, hypoxia plays a leading role, which is associated with disturbances in external respiration and gas exchange, transport and utilization of oxygen [4]. In turn, the inflammatory process, stress reaction, and hypoxia cause a loss of balance between lipid peroxidation (LPO) and antioxidant systems (AOS), which is one of the important links in the pathogenesis of many diseases, particularly periodontal tissues.

Oxidative stress occurs when intracellular concentrations of reactive oxygen forms exceed physiological values [5]. It is during orthodontic treatment that two different situations coexist potentiating the occurrence of inflammatory processes and oxidative stress: on the one hand, it is bracket systems, and on the other hand, the biomechanics of tooth movement [6]. Thus, violations of oxygen transport and utilization, respiratory functions of mitochondria, prooxidant-antioxidant homeostasis in soft and hard periodontal tissues, as well as the occurrence of oxidative stress when using bracket systems are the basis for using local pharmacological agents with anti-inflammatory, analgesic, anti-hypoxic and antioxidant effects.

The data of numerous studies indicate that flavonoids have a pronounced antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant effects – their phenolic structure enables molecules to interact with free radicals, reducing the intensity of lipids, resulting in inhibition of the main negative factor formation – malondialdehyde (MDA) [7,8]. Thus, the drug “Proteflazid®” (“ECOFARM,” Ukraine) based on flavonoid glycosides (liquid extract 1:1), obtained from a mixture of *Deschampsia caespitosa herba* and *Calamagrostis epigeios herba*, has pronounced antioxidant and immunotropic properties, protects mucous membranes, normalizing indicators of local immunity (lactoferrin, secretory immunoglobulin A, lysozyme and complement component 3).

Also, among the drugs used in dentistry, a non-steroidal low-toxic drug benzydamine hydrochloride with antimicrobial, analgesic and anti-exudative properties and an active anti-inflammatory activity, is also effective. On the basis of the above-mentioned medicinal products as active components in the composition of the gel base (sodium alginate, nipagin and water for injections), an extemporaneous gel composition “Benzidaflaziverdine” (GCB) was developed for a local use for periodontal dressings in the treatment of gingivitis and periodontitis in orthodontic patients before and during active orthodontic treatment to eliminate signs of inflammation and reduce oxidative stress from the loading effect of bracket systems [9].

Aim

The aim of the work was a preclinical assessment of acute toxicity, skin resorptive, irritant effects, cumulative and catalase activity, as well as sensitizing properties of the local GCB gel composition used for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients.

Materials and methods

To carry out toxicological studies of GCB for compliance with the requirements of DSanPiN 2.2.9.027-99 [10], four types of laboratory animals of both sexes were used equally: 54 non-linear sexually mature rats (weighing 180–200 g), 34 white sexually mature mice (weighing 17–23 g), 30 light-colored guinea pigs (weighing 300–350 g) and one rabbit (male, weighing 560 g), which were kept in vivarium conditions at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (LNMU) on a standard diet [11].

During animal research, the principles of bioethics, legal norms and requirements in accordance with the principles of humanity set forth in the Directive of the European Community [12], in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), as well as the General Ethical Principles of Animal Experiments adopted at the First National Congress on Bioethics (September 20, 2004, Kyiv, Ukraine) were followed. The study was approved by Protocol No. 8 of the Committee on the Ethics of Scientific Research, Experimental Developments and Scientific Works of Danylo Halytskyi LNMU dated October 18, 2021.

Each group of experimental animals was formed by compiling ranked rows and numbering and labeling according to initial body weight. The results obtained during the research were compared with standard reference indicators of 20 intact animals that made up the control groups [13]. Anesthesia was performed by intramuscular injection of 2 % “Xylazine” (Alfasan, the Netherlands) at a dose of 5 mg/kg of body weight and “Zoletil 50” (Virbac, France) at a dose of 0.5 mg/kg of body weight. The studied material was collected during the experiments by cardiac puncture under anesthesia.

Acute toxicity was determined in rats ($n = 24$) and mice ($n = 24$) by intragastric administration of GCB in doses of 3000–6000 mg/kg followed by determination of the degree and nature of acute oral toxicity. For 14 days, after the drug administration, the animals were followed up daily to register the presence of toxicity clinical signs or death. The following indicators were evaluated: lethality (death dates of animals in each group, daily); manifestations of toxicity (daily), including appearance; body weight dynamics. The criterion of GCB acute toxicity was the median lethal dose (LD_{50}). After the end of the experiment, euthanasia, dissection and macroscopy of internal organs were performed in randomly selected 5 animals [14].

The assessment of the skin resorptive and irritative effect of GCB consisted in studying changes in the structural and functional state of the skin and mucous membrane with an assessment of the risk of acute manifestations on their surface under laboratory conditions. The study was conducted by immersing mouse tails ($n = 10$) into a native solution of GCB 10 times for 4 hours (exposures of 4 hours

per day 5 days a week) and applying this agent to the mouse skin ($n = 10$). A conclusion was made based on toxicological indicators: lethal effect, time and degree of intoxication sign manifestations, changes in body weight. The irritant effect was examined by applying GCB to the conjunctival sac of rabbit eyes [15].

The chorioallantoic membrane (CAM) of 9-day-old chicken embryos was used to determine the irritating effect of GCB [16]. Fresh chicken eggs (up to seven days after oviposition) weighing from 50 g to 60 g. Incubation in an inverter incubator was carried out at a temperature of 38.3 ± 0.2 °C. In order to provide a base level when evaluating the experimental results, sterile 0.9 % sodium chloride (NaCl) solution was tested as a negative control. As a positive control, a 1 % solution of sodium dodecyl sulfate was used as a generally recognized irritant based on the results of *in vivo* experiments. Three eggs were taken to study each substance. To avoid a traumatic reaction, eggs were incubated for 30 minutes, the inner membrane was pre-moistened with a 0.9 % NaCl solution, and then it was removed with tweezers. GCB was assessed in the native state by applying 0.3 ml directly to the CAM surface using a disposable glass pipette.

Reactions to CAM were monitored for 300 seconds using a micro-camera endoscope. The following reactions and changes in CAM were monitored and recorded in points with mandatory photo-fixation after 30, 120 and 300 seconds from the time of substance application: 1 – vascular lysis (breakdown of blood vessels): 30 seconds – 5 points; 120 seconds – 3 points; 300 seconds – 1 point; 2 – hemorrhages (bleeding from blood vessels): 30 seconds – 7 points; 120 seconds – 5 points; 300 seconds – 3 points; 3 – coagulation (intra- and extravascular protein denaturation): 30 seconds – 9 points; 120 seconds – 7 points; 300 seconds – 5 points.

The irritation index was calculated as the median value from the total scores of all test repetitions. The ratio of the numerical values of the irritating effect (irritation index) and the risk category of developing an irritating effect was as follows: 0.0–0.9 – not causing an irritating effect; 1.0–4.9 – weak irritating action; 5.0–8.9 – moderate irritating effect; 9–21 – pronounced irritating effect.

The presence of a toxic-cumulative effect upon GCB oral administration into rat bodies ($n = 10$) – the severity degree of the toxic “accumulation” effect in a living organism (cumulation coefficient – K_{cum}) – was determined by the method of “subchronic toxicity” [17, 18]. GCB was administered in its native form, starting with a dose of 600 mg/kg with a dose increase of 1.5 times every 4 days. Animals were removed from the experiment after 28 days.

The state of lipid peroxidation (LPO) was determined in rats ($n = 10$) of the main group by the content of active thiobarbituric acid (TBK-AP) products in the blood via reaction with thiobarbituric acid [19]. The intensity of LPO processes was assessed with diene conjugates (DCs) – by the intensity of heptane fraction and secondary products – MDA light absorption [20]. The antioxidant system state was assessed by the main enzyme of antioxidant protection – catalase activity [21]. The control group consisted of intact rats ($n = 10$).

The sensitizing properties of GCB were evaluated during complex sensitization of the main group guinea pigs ($n = 10$), which was carried out by intradermal injection of

200 µg (in 0.02 ml) of the agent into the outer surface of the ear [22]. Animals of the control group ($n = 10$) were injected with 0.02 ml of solvent (physiological solution). The gel was then applied to the left half of the animal bodies for 10 days. The degree of sensitization was defined after conducting intradermal tests at dilutions 1:10, 1:100. The body reaction was evaluated by visual examination of the skin surface at the place of sample injection after 20–30 minutes, 4–5 hours and 24 hours after administration and according to the results of clinical and immunological tests.

After completion of the experiment, changes in peripheral blood parameters were studied: content and qualitative composition. The obtained data were expressed in percentages and in absolute units per 1 liter of blood ($10^9/l$) [23]. We calculated the lymphocyte-monocyte ratio index (LMRI), the neutrophil-monocyte ratio index (NMRI), and the neutrophil-eosinophil ratio index (NERI). After sensitization of the animals, a method for detecting the reaction of blood cells to the allergen “*in vitro*” was used for its quantitative assessment – the specific leukocyte agglomeration reaction (SLAR), the specific leukocyte lysis reaction (SLLR) and indicators of neutrophil damage (IND) [23].

Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Excel package. Compliance of the obtained data with the normal distribution law was checked using the Shapiro–Wilk test. Provided the normality of the distribution was met, the significance of the obtained differences in the compared values was assessed using the Student’s test or the Mann–Whitney test in cases where there was a non-parametric data distribution. Non-normally distributed data were presented in the form of Me (Q1; Q3), where Me was the median and (Q1; Q3) were the upper and lower quartiles. Changes with a level of more than 95 % ($p < 0.05$) were considered significant [24].

Results

The study on the GCB acute toxic effect nature within 14 days made it possible to reveal that after a single intragastric administration of the agent, no signs of intoxication were observed in the experimental animals. The animals were active, responded to light and sound stimuli, urination and defecation processes were normal, there was no respiratory disturbance, reflex excitability was preserved. The body weight dynamics of the animals that received the studied drug was within the physiological norm. There were no fatal cases during the entire follow-up period, after which, at an autopsy of 5 randomly selected animals, no abnormalities were noted in the internal organs. LD_{50} for rats and mice of both sexes exceeded 5000 mg/kg. According to the toxicological classification, the developed GCB was assigned to the 4th class of toxicity – practically non-toxic substances. It was also found that GCB did not have sex- and species-related sensitivity.

In the study on the skin resorptive effect, no symptoms of intoxication were noted after the application of the studied GCB to the guinea pig skin. When examining the treated skin area of the white mouse tails, no signs of irritation were seen. It was detected that functional changes such as the appearance of erythema, edema, and cracks did not occur after the GCB application to the intact skin of experimental animals.

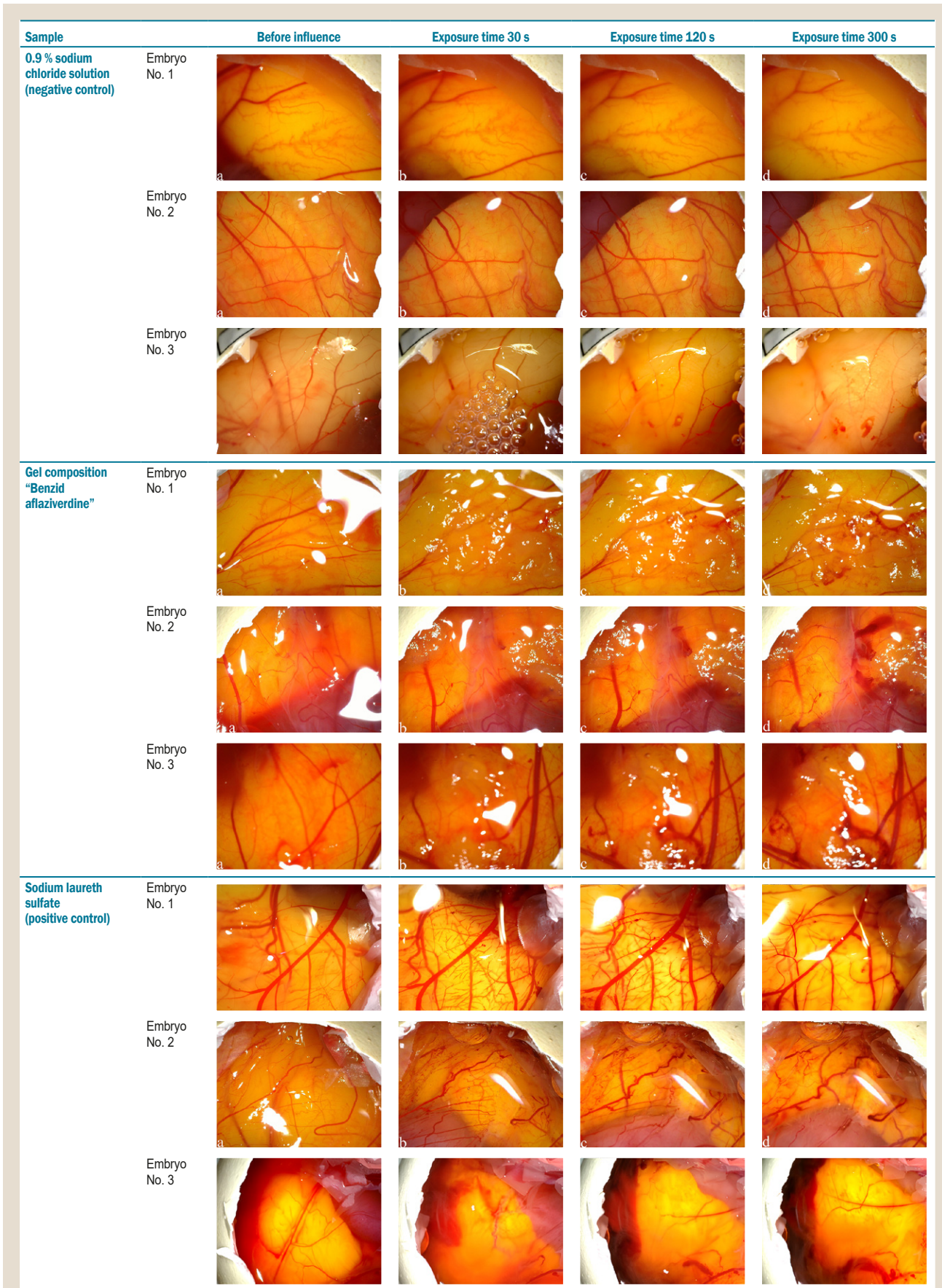


Fig. 1. Photofixation of irritating effect of gel composition "Benzidafaziverdine" on the chicken embryo chorioallantoic membrane (macrophoto).

Table 1. Manifestations of irritant action on the chicken embryo chorioallantoic membrane

| Effect/experiment | Lysis (points) | | | Hemorrhages (points) | | | Coagulation (points) | | | Total score |
|--|----------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|--------------|
| | 30 s | 120 s | 300 s | 30 s | 120 s | 300 s | 30 s | 120 s | 300 s | |
| Physiological solution (0.9 % sodium chloride solution). Negative control | | | | | | | | | | |
| Observation 1 | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 0 |
| Observation 2 | – | – | 1 | – | – | – | – | – | – | 1 |
| Observation 3 | – | – | – | – | – | – | – | – | – | 0 |
| Irritation index Me (Q1; Q3) | | | | | | | | | | 0 (0.0; 0.5) |
| Gel composition "Benzidafaziverdine" in its native state | | | | | | | | | | |
| Observation 1 | – | – | – | – | – | 3 | – | – | – | 3 |
| Observation 2 | – | – | – | – | 5 | – | – | – | – | 5 |
| Observation 3 | – | – | – | – | 5 | – | – | – | – | 5 |
| Irritation index Me (Q1; Q3) | | | | | | | | | | 5 (4; 5) |
| Sodium laureth sulfate (1 % solution of sodium dodecyl sulfate). Positive control | | | | | | | | | | |
| Observation 1 | 5 | – | – | 7 | – | – | – | – | – | 12 |
| Observation 2 | 5 | – | – | 7 | – | – | – | – | – | 12 |
| Observation 3 | 5 | – | – | 7 | – | – | – | – | – | 12 |
| Irritation index Me (Q1; Q3) | | | | | | | | | | 12 (12; 12) |

| Days of administration | 1–4 | 5–8 | 9–12 | 13–16 | 17–20 | 21–24 | 25–28 |
|---|-----|------|------|-------|-------|-------|-------|
| An administered daily dose LD ₅₀ | 0.1 | 0.15 | 0.22 | 0.34 | 0.5 | 0.75 | 1.12 |
| Total dose for 4 days LD ₅₀ | 0.4 | 0.6 | 0.88 | 1.36 | 2.0 | 3.0 | 4.5 |
| Total dose for the periods | | 1.0 | | | | | |
| | | | 1.88 | | | | |
| | | | | 3.24 | | | |
| | | | | | 5.24 | | |
| | | | | | | 8.24 | |
| | | | | | | | 12.74 |

Fig. 2. Scheme of conducting the "subchronic toxicity" test.

The irritant effect of GCB on the rabbit conjunctiva was manifested on the second day by hyperemia of the mucous membrane (intensity 0–1 points), edema (0 points), secretions (0 points). Symptoms of irritation disappeared after 3–4 days without medical intervention.

The study on the GCB irritating effect using an alternative model – the chicken embryo CAM allowed us to obtain the following results (Fig. 1, Table 1). Physical testing solution (0.9 % sodium chloride solution) as a negative control demonstrated vessel lysis at the 300th second in one experimental observation. Analysis of the CAM blood vessels after exposure to GCB showed the beginning of hemorrhage in two observations at the 120th second. In one observation, small hemorrhages were caused by the tested agent at the 300th second of the experiment.

Testing of sodium laureth sulfate (1 % solution of sodium dodecyl sulfate) as a positive control showed hemorrhage and lysis of vessels at the 30th second in all experimental observations (Fig. 1, Table 1).

The obtained results of recording negative changes in the CAM for a given time period are presented in Table 1.

The obtained irritation index served as a criterion for classifying the irritative activity of the studied GCB. The compound was considered to have a moderate irritant effect on mucous membranes based on the detected coefficient of irritation.

Cumulation coefficient – K_{cum} was determined by the method of "subchronic toxicity" [20] in a subacute experiment with repeated administration of increasing doses

(starting with a dose of 0.1 LD₅₀ to 0.5 LD₅₀) by 1.5 times every 4 days according to the relevant scheme (Fig. 2).

A subchronic experiment to determine the GCB cumulative properties made it possible to show satisfactory general condition and behavior of rats throughout the experiment; the animals consumed food and water, responded adequately to external stimuli, and an increase in body weight was observed. No deaths of experimental animals were registered. The K_{cum} exceeded 8.2, which indicated a weak GCB cumulative activity.

After the subchronic administration of GCB, the results of blood analysis in experimental animals based on LPO indicators – catalase activity, concentrations of MDA and DCs were as follows. The catalase index (nmol H₂O₂/ml × min) in the experimental group animals was on average 3.4 (2.3; 5.0) in comparison with the index of 2.27 (2.1; 3.2) in the control group animals (a p value significance of 0.18) (Me (Q1; Q3); M ± m). The level of MDA in the experimental group animals was on average 89.38 ± 46.10 mmol/l in comparison with the level of 62.24 ± 11.60 mmol/l in the control group animals (a p value significance of 0.088). The index of DCs in the experimental group animals was on average 1.61 ± 0.68 units of A/ml in comparison with the indicator of 1.28 ± 0.25 units of A/ml in the control group animals (a p value significance of 0.162).

The study results showed a slight and insignificant increase in the median or mean values of the enzyme activity of catalase, DCs and the MDA amount, an end product of LPO, in the experimental animals compared to those in the control group animals. This testified to the minimal effect of GCB components on the LPO system.

When conducting intradermal tests in sensitized guinea pigs, GCB in doses of 1:10 and 1:100 (solvent – physiological solution) did not cause changes on the skin surface. As can be seen from the data presented in Table 2, the values of leukocyte absolute number and the percentage content and absolute number of basophils, eosinophils, neutrophils, monocytes and lymphocytes in the experimental group animals did not change significantly compared to those in the control group.

The sensitizing effect of GCB was manifested by an increase in the SLLR value. In animals exposed to the agent at a dilution of 1:10, a persistent tendency to increase leu-

kolysis was noted. Exceeding its critical value of 10 % was observed in 70 % of experimental animals. In the control, it almost did not exceed the critical 10 %. The mean group values of this indicator in the experimental animals exceeded the control indicators by two times, which characterized the development of allergic cytotoxic-type reaction in their body. At the same time, at a 1:100 dilution, the lysis values in the experimental group indicated the absence of allergic reactions (Table 3).

The phenomenon of leukocyte agglomeration is the first phase of allergic reaction. The SLAR test results indicated the development of a delayed-type hypersensitivity under the influence of GCB at a 1:10 dilution. One-hundred-fold dilution did not cause significant changes in the indicator of the main group compared to the control.

For IND in the group for which the 1:10 dilution was analyzed, fluctuations in the value from 0.05 to 0.07 were noted (exceeding the critical value of 0.05 was noted in 50 % of animals from the main group), while the median IND in this group was within normal limits. In a dilution of 1:100 and in the control group animals, this indicator did not exceed 0.05 in all experimental guinea pigs. An increase in IND observed in some experimental animals under the influence of GCB in a dilution of 1:10 was due to the effect on the maturation of neutrophilic granulocytes which have amoeboid activity, indicating the potential of GCB for specific sensitization of the organism.

Discussion

Thus, the conducted experimental studies indicate the absence of toxic effects and the relative safety of the developed GCB due to the two active components. This is benzydamine hydrochloride for the local use in the oral cavity, which belongs to non-steroidal anti-inflammatory drugs, which are inferior to steroids in terms of their mechanism of action but have a very low toxicity. At the same time, benzydamine hydrochloride is characterized by high virucidal effect as well as antimicrobial activity against periodontopathogens [25].

The drug "Proteflazid[®]" is characterized by significant antioxidant activity associated with the presence of free and glycosidated flavonoids, an important property of which is the involvement in redox reactions as donors or acceptors of electrons and protons [26]. "Proteflazid[®]" has a wide spectrum of biological effects on numerous pathogenetic links of hypoxic tissue damage, including preventing blockage of microcirculation vessels by leukocyte plugs, inhibiting the synthesis of leukotrienes from arachidonic acid, reducing capillary permeability, restoring the sensitivity of platelets and increasing their duration of action, reducing the adhesive property of blood elements, protects endotheliocytes from damage, reduces perivascular edema [27]. In addition, this drug has a positive effect on the gastrointestinal tract state, normalizes peristalsis, vegetative-vascular disorders, increases the body non-specific resistance due to the induction of endogenous α - and γ -interferons, as well as a detoxifying effect [26,27].

The low sensitizing potential of GCB was revealed using such tests as SLAR, SLLR and IND, which made it possible to detect a delayed type of allergic reaction. SLLR is based on the change of sensitized cells under the action of a specific

Table 2. The results of hematological parameters of guinea pigs with percutaneous exposure to gel composition "Benzidaflaziverdine" (Me (Q1; Q3); M \pm m)

| Parameters, units of measurement | Control animals (n = 10) | Sensitized animals (n = 10) | The significance value, p |
|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Leukocytes, g/l | 12.96 \pm 2.60 | 12.40 \pm 1.99 | 0.59 |
| Basophils, % | 0 (0; 0) | 0 (0; 1) | 0.65 |
| Basophils, g/l | 0.00 (0.00; 0.00) | 0 (0.00; 0.12) | 0.69 |
| Eosinophils, % | 3 (2; 3) | 3 (2; 4) | 0.18 |
| Eosinophils, g/l | 0.33 \pm 0.04 | 0.43 \pm 0.15 | 0.07 |
| Neutrophils, % | 17.0 (15.0; 23.0) | 17.5 (16.0; 21.0) | 0.82 |
| Neutrophils, g/l | 1.93 (1.80; 3.24) | 2.35 (2.30; 2.47) | 0.31 |
| Monocytes, % | 3 (2; 3) | 3 (2; 3) | 0.56 |
| Monocytes, g/l | 0.35 \pm 0.10 | 0.38 \pm 0.14 | 0.54 |
| Lymphocytes, % | 75.9 \pm 4.9 | 74.5 \pm 5.8 | 0.57 |
| Lymphocytes, g/l | 9.80 \pm 1.60 | 9.70 \pm 1.97 | 0.96 |
| LMRI | 26.4 (23.3; 39.0) | 25.4 (24.5; 32.3) | 0.57 |
| NMRI | 7.8 (5.7; 8.6) | 6.2 (5.7; 7.1) | 0.54 |
| NERI | 6.36 (5.70; 8.00) | 5.33 (4.60; 8.50) | 0.18 |

Table 3. Assessment of the sensitizing effect of gel composition "Benzidaflaziverdine" (GCB) in the experimental animals and *in vitro* allergy tests

| Parameters | | Control | GCB | |
|------------|---|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | | | 1:10 dilution | 1:100 dilution |
| SLLR | N | 1/10 | 7/10 | 0/10 |
| | % | 6.18 \pm 2.70 | 11.09 \pm 1.90* (p = 0.0002) | 6.98 \pm 2.0 |
| SLAR | N | 0/10 | 4/10 | 0/10 |
| | % | 1.20 \pm 0.07 | 1.4 \pm 0.1 | 0.89 \pm 0.2 |
| IND | N | 0/10 | 5/10 | 0/10 |
| | % | 0.025 \pm 0.008 | 0.045 \pm 0.008* (p = 0.00005) | 0.020 \pm 0.001 |

N: numerator – the number of animals with positive (supernormal) results, denominator – all in the experiment; *: significant differences compared to the control, p > 0.05 (Tukey's HSD test) and its value was omitted in the table.

allergen and is associated with the complement involvement in the implementation of the immune complex formation on the cell surface resulting in their damage and lysis. The SLAR is based on the effect of strengthening the blood cell adhesion when a specific allergen is added to it, which is one of the first phases of the specific allergic reaction of blood cells. The IND reflects the increase in their mobility under the influence of an allergen and serves to assess the early phase of the allergic reaction of blood cells [23].

As there is convincing evidence that inflammation of periodontal tissue is one of the main sources of reactive oxygen species (ROS) in the oral cavity [5] coupled with the activation of aggressive periodontopathogenic microorganisms [28], it is likely to indicate that aseptic inflammation in orthodontic patients may also be related to damage caused by oxidative stress.

Finally, it is a proven fact that fixed orthodontic appliances are a source of corrosion, and due to the simultaneous influence of deformation, friction and mechanical action, the degradation of orthodontic brackets and arches occurs causing higher concentrations of metal ions in the oral cavity. Corroded appliances induce the release of metal ions, which can cause increased levels of ROS through metal-catalyzed free radical reactions. Chromium, iron, nickel, cobalt, titanium and molybdenum are a group of transition metals that can undergo redox reactions with the ROS formation [29].

Therefore, it is decisive to include GCB in the drug

“Proteflazid[®]” as an inducer of the endogenous α - and γ -interferon synthesis up to a physiologically active level, which increases the non-specific body resistance to viral and bacterial infections, has antioxidant properties, does not have an immunotoxic effect, does not cause refractoriness (hyporeactivity) of the immune system. The drug inhibits the course of free radical processes, prevents the accumulation of LPO products, increases the antioxidant status of cells, and thus reduces stressor intoxication [5]. In this study, it has been confirmed by the main enzyme of antioxidant protection activity – catalase and the studied level of primary LPO products – DCs, secondary products – MDA, which are responsible for damage to cell membranes and vessel walls, as one of the leading factors in the development of inflammatory process and its chronicity [20].

Therefore, the developed and preclinically evaluated GCB is a novel approach to the local treatment of periodontal tissue diseases in orthodontic patients with the aim of avoiding oxidative stress by means of the synergistic antioxidant action of the flavonoid complex and the non-steroidal drug antimicrobial properties.

Conclusions

Through the experimentally detected toxicity parameters, the effect of periodontal gel composition “Benzidafaziverdine”, based on the flavonoid complex and benzydamine hydrochloride, on the body of warm-blooded animals was analyzed. It has been proven that this gel composition:

1) is classified as the 4th class of toxicity – practically non-toxic substances. LD₅₀ for white rats and white mice exceeds 5000 mg/kg; does not have sex and species sensitivity;

2) has weak cumulative activity, the cumulation coefficient exceeds 8.2;

3) does not have skin-resorptive and local-irritating effects when applied to the skin;

4) has a minimal effect on the lipid peroxidation system, which suggests the ability of GCB to reduce oxidative stress in periodontal tissues of orthodontic patients.

5) may cause an allergy and insignificant changes in peripheral blood when experimental animals are sensitized;

6) has a moderate irritating effect on mucous membranes.

Prospects for further research are to continue the study on the developed gel composition “Benzidafaziverdine” when used in clinical settings as a means of local direction for the treatment of inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases of periodontal tissues in orthodontic patients.

Funding

The study is a fragment of scientific research work of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University “Dental health status and its correction on the basis of systematic analysis of clinical and laboratory, radiological, morphological, functional, aesthetic parameters in persons of all ages”, state registration No. 0120U002143 (2020–2024).

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

Надійшла до редакції / Received: 03.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 18.04.2023

Прийнято до друку / Accepted: 28.04.2023

Information about the authors:

Hodovanyi O. V., MD, PhD student, Assistant of the Department of Orthodontics, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3821-3365

Chukhray N. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Orthodontics, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9585-2326

Mrochko O. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Dentistry of the Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9545-7297

Martovlos O. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Dentistry of the Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4833-8935

Відомості про авторів:

Годований О. В., асистент, PhD-аспірант каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Чухрай Н. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Мрочко О. І., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Мартовлос О. І., д-р мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

References

- Pini Prato, G. P., & Chambrone, L. (2020). Orthodontic treatment in periodontal patients: The use of periodontal gold standards to overcome the “grey zone”. *Journal of periodontology*, 91(4), 437-441. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0306>
- Reynolds, I., & Duane, B. (2018). Periodontal disease has an impact on patients' quality of life. *Evidence-based dentistry*, 19(1), 14-15. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401287>
- Danko, E. M., Panto, V. V. & Nesterenko, M. L. (2022). Otsinka faktoriv ryzyku u patsientiv iz zakhvoriuvanniamy tkanyh parodonta [Evaluation of risk factors in patients with periodontal tissue diseases]. *Visnyk problem biologii i medytsyny – Bulletin of problems biology and medicine*, (2Suppl), 81-82. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-81-82>
- Li, Y., Zhan, Q., Bao, M., Yi, J., & Li, Y. (2021). Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. *International journal of oral science*, 13(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00125-5>
- Sczepanik, F. S. C., Grossi, M. L., Casati, M., Goldberg, M., Glogauer, M., Fine, N., & Tenenbaum, H. C. (2020). Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology 2000*, 84(1), 45-68. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>
- López-Mateos, C. M., López-Mateos, M. L. M., Aguilar-Salvatierra, A., Gómez-Moreno, G., Carreño, J. C., Khaldy, H., & Menéndez-Núñez, M. (2022). Salivary Markers of Oxidative Stress in Patients Undergoing Orthodontic Treatment with Clear Aligners versus Self-Ligating Brackets: A Non-Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/jcm11123531>
- Zeng, Y., Song, J., Zhang, M., Wang, H., Zhang, Y., & Suo, H. (2020). Comparison of In Vitro and In Vivo Antioxidant Activities of Six Flavonoids with Similar Structures. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(8), 732. <https://doi.org/10.3390/antiox9080732>
- Abou Baker, D. H. (2022). An ethnopharmacological review on the therapeutical properties of flavonoids and their mechanisms of actions: A comprehensive review based on up to date knowledge. *Toxicology reports*, 9, 445-469. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.011>

9. Hodovanyi, O. V., Hodovana, O. I., Shandra, M. S., Kliuchivska, O. Yu., & Stoika, R. S. (2022). *Zasib u formi helevoi kompozytsii "Benzidaflaziverdyn" z prolonhovanoiui dieiui dlia likuvannia zakhvoriuvan tkanyr parodontu* (Patent Ukrainy na vynakhid No. 125272) [Remedy in the form of a gel composition "Benzidaflaziverdine" with a prolonged action for the treatment of periodontal tissue diseases. Ukraine Patent UA No. 125272]. <https://sis.ukrpatent.org/en/search/detail/1677320/>
10. Ministry of Health of Ukraine. (1999, July 1). *Derzhavni sanitarni pravyla i normy bezpeky produktiv parfumerno-kosmetychnoi promyslovosti* [State sanitary rules and product safety standards of the perfumery and cosmetics industry (No. 27)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0027588-99#Text>
11. Zadorozhna, H. O., & Khomenko, O. M. (2019). *Metodychnyi posibnyk dlia vykonannia eksperymentalnykh robiv iz vykorystanniam shchuriv* [Methodical guide for conducting experimental works with the use of rats]. Dnipro. [in Ukrainian]. <https://www.biochemistry-dnu.dp.ua/wp-content/downloads/metodichki/eksper-rob-z-vykor-schuriv.pdf>
12. Directive 2010/63. *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes*. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26>
13. Maksymenko, Yu., & Vyskushenko, D. (2022). *Bioetyka ta biobezpeka* [Bioethics and biosafety]. Zhytomyr. [in Ukrainian].
14. Gutiérrez-Sánchez, M., Romero-Castro, A., Correa-Basurto, J., Rosales-Hernández, M. C., Padilla-Martínez, I. I., & Mendieta-Wejbe, J. E. (2021). Preclinical Pharmacokinetics and Acute Toxicity in Rats of 5-[[[(2E)-3-Bromo-3-carboxyprop-2-enoyl]amino]-2-hydroxybenzoic Acid: A Novel 5-Aminosalicylic Acid Derivative with Potent Anti-Inflammatory Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(22), 6801. <https://doi.org/10.3390/molecules26226801>
15. Pinheiro, A. C., Ombredane, A. S., Pinheiro, W. O., Andrade, L. R., Silva, V. R. P., Felice, G. J., Alves, D. S., Albernaz, A. F., Silveira, A. P., Lima, M. C. F., Veiga-Junior, V. F., Gomes, T. F. S., Damasceno, E. A. M., Veiga-Souza, F. H., Souza, P. E. N., Bão, S. N., Duarte, E. C. B., Carneiro, M. L. B., Azevedo, R. B., Funez, M. I., ... Joanitti, G. A. (2022). Evaluation of Biocompatibility, Anti-Inflammatory, and Antinociceptive Activities of Pequi Oil-Based Nanoemulsions in In Vitro and In Vivo Models. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 12(23), 4260. <https://doi.org/10.3390/nano12234260>
16. Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2022). The Chick Embryo Chorioallantoic Membrane Model: A Research Approach for Ex Vivo and In Vivo Experiments. *Current medicinal chemistry*, 29(10), 1702-1717. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210625105438>
17. Lim, M. K., Kim, J. Y., Jeong, J., Han, E. H., Lee, S. H., Lee, S., Kim, S. D., & Lee, J. (2021). Evaluation of Subchronic Toxicity and Genotoxicity of Ethanolic Extract of *Aster glehni* Leaves and Stems. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2021, 1018101. <https://doi.org/10.1155/2021/1018101>
18. Murugan, S., Solanki, H., Purusothaman, D., Bethapudi, B., Ravalli, M., & Mundkinajeddu, D. (2021). Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NR-INF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. *BioMed research international*, 2021, 6671853. <https://doi.org/10.1155/2021/6671853>
19. Sirman, Y. V., Savytskyi, I. V., & Preis, N. I. (2020). Dynamika rivniu malonovoho dialdehidu pry eksperymentalni diabetichnii retinopatii ta sposobakh yii korektsii [Dynamics of the malondialdehyde levels in experimental diabetic retinopathy and methods of its correction]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 20(4), 95-100. [in Ukrainian].
20. Tang, Q., Su, Y. W., & Xian, C. J. (2019). Determining Oxidative Damage by Lipid Peroxidation Assay in Rat Serum. *Bio-protocol*, 9(12), e3263. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3263>
21. Chukwuebuka, N. B., Elias, D. T. M., Ijogo, A. E., Peggy, O. E., Ejime, A. C., Omeru, O., Yabrade T., Eke Chidinma N., & Ikemefune, E. E. (2021). Changes in Antioxidant Enzymes Activities and Lipid Peroxidase Level in Tissues of Stress-induced Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 14(2), 583-596. <https://doi.org/10.13005/bpj/2161>
22. Barbaud, A., Weinborn, M., Garvey, L. H., Testi, S., Kvedariene, V., Bavbek, S., Mosbech, H., Gomes, E., Aberer, W., Elberink, H. N. G. O., Torres, M. J., Ponvert, C., Ayav, C., Gooi, J., & Brockow, K. (2020). Intradermal Tests With Drugs: An Approach to Standardization. *Frontiers in medicine*, 7, 156. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00156>
23. Laposata, M. (Eds.). (2018). *Laposata's Laboratory Medicine Diagnosis of Disease in Clinical Laboratory*. New York: McGraw Hill/Medical.
24. Welsby, P. D., & Weatherall, M. (2022). Statistics: an introduction to basic principles. *Postgraduate medical journal*, 98(1164), 793-798. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139446>
25. Passali, D., Barat, V., Cadevall, O., Freire, H. M., Grattagliano, I., Gutu, I., Mösges, R., & Pavlysh, A. (2022). International Delphi-based consensus on the appropriate use and effect of Benzylamine hydrochloride in the treatment of sore throat. *BMC primary care*, 23(1), 296. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01901-w>
26. Beketova, G., Kuznetsova, L., Grynevych, O., Broun, T., Momotiuk, L., Motuzka, O., & Yashchenko, L. (2021). Analysis of the clinical trial results of the flavonoid effects on some cellular immunity indicators in children and adults. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 49(289), 44-53.
27. Matyash, V., Grynevych, O., & Broun, T. (2019). PROTEFLAZID®: clinical studies as evidence base of its antiviral activity. *Polski merkuriusz lekarski*, 46(271), 30-31.
28. Marincak Vrankova, Z., Rousi, M., Cvanova, M., Gachova, D., Ruzicka, F., Hola, V., Lochman J., Izakovicova Holla L., Brysova A., & Borilova Linhartova, P. (2022). Effect of fixed orthodontic appliances on gingival status and oral microbiota: a pilot study. *BMC Oral Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02511-9>
29. Primožič, J., Poljšak, B., Jamnik, P., Kovač, V., Čanadi Jurešič, G., & Spalj, S. (2021). Risk Assessment of Oxidative Stress Induced by Metal Ions Released from Fixed Orthodontic Appliances during Treatment and Indications for Supportive Antioxidant Therapy: A Narrative Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(9), 1359. <https://doi.org/10.3390/antiox10091359>

Етіопатогенетичні особливості перебігу рецидивного афтозного стоматиту: сучасні підходи до профілактики та лікування

К. С. Ганчев^{id}*A,B,D,E, О. О. Кокар^{id}B,C,D,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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:

афтозний стоматит, рецидив, лікування, стоматологічна профілактика, афти, виразки ротової порожнини.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 4(139).
С. 360-364

*E-mail:
kirillganchev@gmail.com

Рецидивний афтозний стоматит (РАС) – запальне захворювання слизової оболонки ротової порожнини, що має хронічний перебіг із періодами ремісії і загострень. РАС потребує здійснення належної діагностики для призначення оптимального лікування.

Вивчення РАС протягом багатьох років не втрачає актуальності, залишається пріоритетним напрямом у сучасній стоматології. Незважаючи на різноманітність досліджень, етіологія та патогенез захворювання є предметом численних дискусій.

Мета роботи – аналіз відомостей фахової літератури щодо патогенетичних варіантів рецидивного афтозного стоматиту та підходів до його лікування, профілактики.

Здійснили огляд сучасних досліджень щодо основних етіопатогенетичних механізмів виникнення та прогресування захворювання, навели чинні рекомендації щодо терапевтичних підходів до лікування та профілактики.

Висновки. Досі немає єдиної лікувальної терапії рецидивного афтозного стоматиту, тому доцільними є систематизація, дослідження методик профілактики та лікування цієї патології, зокрема щодо полегшення болю, прискорення загоєння виразок, зменшення частоти та полегшення тяжкості його епізодів.

Враховуючи етіопатогенетичний варіант розвитку захворювання (метаболічні порушення, стрес, алергії тощо), профілактичні заходи повинні бути комплексними, передбачати гігієну ротової порожнини, щадну дієту, призначення полівітамінних, мікро- та макроелементних комплексів тощо.

Key words:

aphtho us
stomatitis,
recurrence,
treatment, dental
prophylaxis,
aphthae, mouth
ulcers.

Zaporozhye
medical journal,
2023. 25(4), 360-364

Etiopathogenetic features of recurrent aphthous stomatitis: modern approaches to prevention and treatment

K. S. Hanchev, O. O. Kokar

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is an inflammatory disease of the oral mucosa, which has a chronic course with periods of remission and exacerbations. RAS requires adequate diagnosis for the purposes of properly treating.

The study on RAS remains relevant over many years and continues to be a priority in modern dentistry.

The aim of the work is to analyze the information in the professional literature on pathogenetic variants of RAS and approaches to its treatment and prevention.

Despite the variety of studies, the etiology and pathogenesis of the disease remain the subject of numerous discussions.

This article provides a review of current research on the main etiopathogenetic mechanisms of the disease development and progression, specifies current recommendations for therapeutic approaches to treatment and prevention.

Conclusions. To date, there is no definitive therapeutic tactic for recurrent aphthous stomatitis, so it is advisable to systematize and study methods for the prevention and treatment of this pathology, including pain relief, acceleration of ulcer healing and reduction of its episode frequency and severity.

Considering the etiopathogenetic variant of the disease development (metabolic disorders, stress, allergies, etc.), preventive measures should be comprehensive and include oral hygiene, a sparing diet, multivitamin and micro-, macroelement complexes, etc.

Рецидивний афтозний стоматит (РАС) – хронічне запальне захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР), що характеризується появою афт і має перебіг із періодичними ремісіями та частими загостреннями.

Аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел за останні роки показав, що природа РАС досі остаточно не з'ясована. Вважають, що провідна роль у патогенезі захворювання належить змінам імунної системи, порушенням гормонального, генетичного стану. Часто афти на СОПР виявляють при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Серед причин виникнення РАС визначають віруси та бактерії, що посилюють перебіг запалення та хронізують процес. Фахівці припускають, що РАС також спричиняють стрес, порушення балансу вітамінів, мікроелементів, а також харчові чинники. Певну роль відіграють механічні травми СОПР.

Для захворювання характерний тривалий перебіг, часті рецидиви та резистентність до лікування.

Незважаючи на різноманітність методів лікування рецидивного афтозного стоматиту, проблеми ефективності лікувальних підходів і профілактичних заходів залишаються досить гострими.

Мета роботи

Аналіз відомостей фахової літератури щодо патогенетичних варіантів рецидивного афтозного стоматиту та підходів до його лікування, профілактики.

За даними наукової літератури, РАС уражає 5–25 % населення, хоча поширеність може коливатися від 5 % до 60 % залежно від популяції, факторів довкілля або діагностичних критеріїв дослідження. Пік захворювання припадає на вік від 10 до 19 років. Не виявили суттєві відмінності за поширеністю залежно від статі [2,3,4,30].

Етіологія та патогенез. Описуючи патогенетичні варіанти РАС, необхідно зазначити: більшість науковців визначають його у групу хронічних запальних захворювань СОПР [1,2,3,4]. Нині немає єдиної концепції щодо етіопатогенезу захворювання. Більшість дослідників вважають РАС поліетіологічним і мультифакторним захворюванням [8,10,11]. Сучасні уявлення щодо основних етіопатогенетичних варіантів РАС визначають їхній «сумаційний» вплив, що зумовлює хронізацію процесу, обтяження перебігу та зниження ефективності лікування [5,7,9]. Незважаючи на поліетіологічність і мультифакторність РАС, в клінічній практиці лікарі-стоматологи роблять акцент на необхідності виявлення кожного окремого фактора. Такий підхід дає змогу визначити варіант формування захворювання, що домінує, та розробити індивідуалізований лікувально-профілактичний комплекс [27].

У науковій літературі описані різні фактори, що спричиняють захворювання (рис. 1).

Нині більшість науковців підтримують думку про провідну роль імунної системи в патогенезі захворювання. Наголошують, що у пацієнтів із РАС функція імунної системи змінюється у відповідь на певний тип тригера: бактеріальні або вірусні антигени, стрес тощо [11,14]. Вважають, що обидва типи імунної відповіді: вроджена та набута (гуморальна та клітинна) – по-різному змінені в пацієнтів із РАС. Чимало авторів вважають, що відповідь Th1 відіграє найважливішу роль у виникненні захворювання [3].

Встановили, що РАС частіше діагностують у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією. Імовірно, це пов'язано зі зміною співвідношення CD4/CD8 і зниженням кількості нейтрофілів [8,10].

Одним з факторів виникнення РАС ряд авторів вважають бактеріальні та вірусні чинники, що є обов'язковими компонентами пошкодження СОПР. Тому були спроби пов'язати різні мікроорганізми СОПР із РАС. Здійснили дослідження зі встановлення зв'язку РАС із бактеріями роду *Streptococcus*, особливо з *S. sanguinis* 2A, *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus*, а також з Епштейна–Барр вірусною інфекцією. Втім, результати не показали чіткої причинно-наслідкової зв'язок [15].

Виявили, що в багатьох випадках РАС виникає на тлі основних системних захворювань. У клінічних дослідженнях [18] показано: виразки частіше з'являються у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (хворобою Крона та виразковим колітом) і целиакією.

Алергію також вважають однією з причин РАС. Гіперчутливість до певних речовин, харчових продуктів, мікроорганізмів порожнини рота, як-от *S. sanguinis*, або до білків теплового шоку вважають факторами

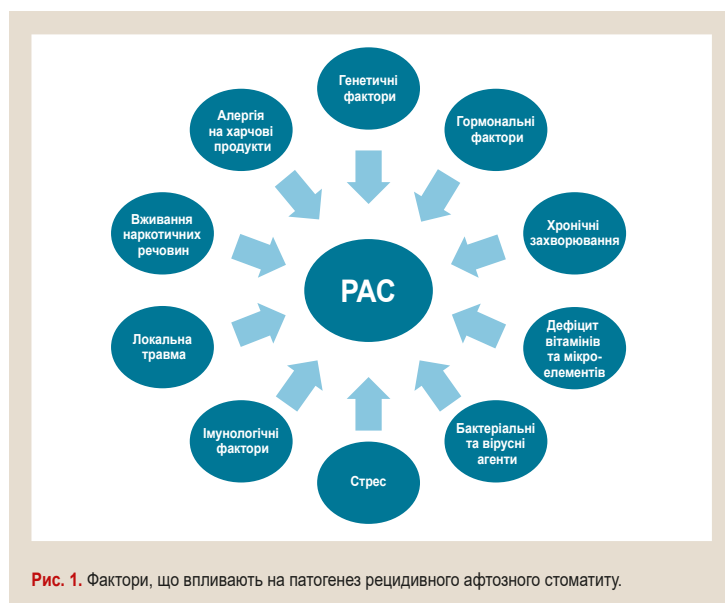


Рис. 1. Фактори, що впливають на патогенез рецидивного афтозного стоматиту.

виникнення захворювання. Проте досі немає переконливих доказів того, що вони є провідною причиною захворювання [20].

Визначено вплив хронічних стресів. Так, у дослідженні Y. Abiko et al. [14] зроблено висновок: психологічний стрес більшою мірою пов'язаний з епізодичними проявами РАС, ніж фізичний стрес, а останній більше асоційований з виникненням епізодів, ніж із тривалістю РАС.

Гормональні порушення також можуть стати тригерами РАС. В одному з останніх досліджень показано зв'язок між появою афт і менструальними циклами у жінок. Встановили, що виразки частіше виникають у лютеїновій фазі циклу або під час менопаузи. Рідше афти виявляють під час вагітності та протягом лікування гормональними контрацептивами [22].

Вивчали також зв'язок РАС і різних дефіцитних станів. Так, у 5–10 % хворих на РАС виявлено дефіцит вітамінів і мікроелементів. Найчастіше визначали низький рівень заліза, фолієвої кислоти, цинку, вітамінів B₁, B₂, B₆ і B₁₂. Дефіцит вітамінів і мікроелементів пов'язують з основними захворюваннями: мальабсорбцією, залізодефіцитною анемією, глютенною ентеропатією тощо [13].

Певне значення у виникненні захворювання мають спадкові фактори. Припускають, що у генетично схильних пацієнтів вплив названих чинників (рис. 1) активує імунну систему та вироблення її клітинами цілого каскаду прозапальних цитокінів, спрямованих проти певних ділянок слизової оболонки порожнини рота [6]. З іншого боку, доведено наявність генетичних факторів ризику, що змінюють індивідуальну сприйнятливість до РАС, наприклад різні поліморфізми ДНК, які поширені в генах людини та особливо пов'язані з метаболізмом інтерлейкінів (IL-1бета, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), інтерферону-гамма та фактора некрозу пухлини (TNF)-альфа [23].

Важливий етіологічний фактор РАС – місцева травма. Місцеві травмувальні чинники створюють умови для виникнення РАС, спричиняючи набряк і ранне запалення клітин разом зі збільшенням в'язкості позаклітинного матриксу підслизової оболонки порожнини рота.

Таблиця 1. Клінічна класифікація рецидивного афтозного стоматиту

| Особливості | Малі афти при РАС | Великі афти при РАС | Герпетиформний РАС |
|----------------------------|--|---|--|
| Переваги залежно від статі | чоловіки / жінки | чоловіки / жінки | частіше у жінок |
| Розмір виразки | <10 мм | >10 мм | 2–3 мм |
| Кількість виразок | 1–5 | 1–10 | 10–100 |
| Морфологія | кругла або овальна виразка, вкрита жовто-сірим нальотом, оточена вузьким обідком гіперемії | кратероподібної форми виразка з еритематозними краями | невеликі виразки, вкриті сіро-білим нальотом |
| Локалізація | губи, щоки, язик | м'яке піднебіння, губи, щоки, язик, глотка | губи, щоки, язик, дно порожнини рота, ясна |
| Загоєння | 4–14 днів, без утворення рубців | понад 6 тижнів, з утворенням рубців | <30 днів, без утворення рубців |

Адаптовано з [28]



Рис. 2. Малі афти на губі (А) та слизовій оболонці нижньої губи (В) дитини при РАС [29].

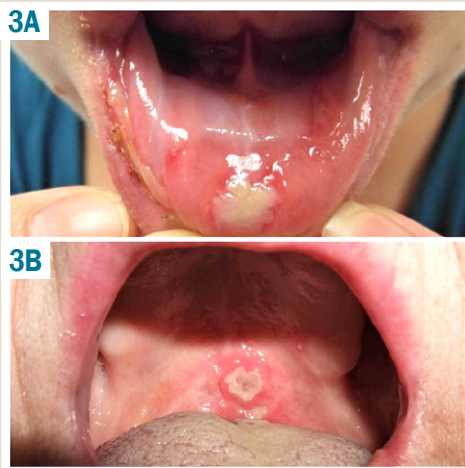


Рис. 3. Великі афти на слизовій оболонці нижньої губи (А) та в ділянці м'якого піднебіння (В) при РАС [29].



Рис. 4. Герпетиформні афти на слизовій оболонці нижньої губи (за R. P. Langlais [25]).

Встановили, що у пацієнтів з ортопедичними конструкціями та у курців афти утворюються рідше [10].

Клініка. Клінічні прояви різних форм РАС відрізняються за морфологією, поширенням, тяжкістю та прогнозом (табл. 1).

Малий РАС (рис. 2) – найпоширеніша форма захворювання, яку визначають у майже 80 % пацієнтів. Еволюція малого РАС відбувається без утворення рубців, на відміну від великого РАС (рис. 3), коли виразки загоюються довше, залишаючи рубці та навіть залишкові синехії. Герпетиформний РАС (рис. 4) – найменш поширений тип РАС, коли одночасно може бути до 100 виразок, що можуть зливатися, утворюючи більші виразки з нерівними краями [25].

Діагностика РАС ґрунтується на анамнезі та фізичному огляді пацієнта. При першій появі виразки завжди слід виключати основну системну причину та здійснювати обстеження у фахівців. Комплекс діагностичних засобів також включає:

1. Пункційну або інцизійну біопсію, яку треба виконувати з краю ураження, включаючи ділянку виразки та прилеглу слизову;

2. Патогістологічне дослідження афти: інфільтрація лейкоцитами, що може змінюватись залежно від тривалості та тяжкості захворювання. У початкових фазах, що передують утворенню виразки, переважає запальний інфільтрат із Т-лімфоцитів і моноцитів разом із поодинокими опасистими та плазматичними клітинами, які накопичуються під базальним шаром. На пізніших стадіях поліморфноядерні лейкоцити переважають у центрі виразки, мононуклеари – на периферії. Цей тип запалення не є специфічним для РАС, можливе при інших виразках: багатоформній ексудативній еритемі, хворобі Бехчета, червоному вовчаку, травматичних виразках.

В окремих випадках рекомендовано здійснювати додаткові дослідження для виявлення бактеріальних, вірусних, грибкових агентів, а також щодо наявності атіпових клітин. Зокрема, коли діагностована виразка невідомого походження, що зберігається понад 2 тижні без ознак загоєння; виразка ймовірної етіології (після виконання відповідних діагностичних досліджень), що не реагує на лікування протягом 2 тижнів; виразка не загоюється через 2 тижні після усунення факторів, що її викликали.

Основні принципи лікування РАС. Успіх лікування РАС забезпечується шляхом призначення індивідуальної комплексної патогенетичної фармакотерапії, враховуючи перебіг захворювання та загальносоматичний стан пацієнта [1,26].

Найважливіший захід, що забезпечує успіх лікування, – клініко-морфологічне обстеження для виявлення, а потім і лікування супутньої патології, насамперед захворювань шлунково-кишкового тракту та печінки, фокальної інфекції, інфекційної алергії, а також ліквідації Т-клітинного дефіциту [5].

Терапевтичний підхід та обсяг лікування мають ґрунтуватися на клінічній тяжкості захворювання, частоті та тривалості загострень, історії хвороби пацієнта та його здатності переносити ліки.

Пацієнтам, у яких визначають окремі епізоди появи афти, що тривають лише кілька днів, буде достатньо застосування місцевого знеболювання, спрямованого на зменшення інтенсивності больових відчуттів, застосування засобів для прискорення епітелізації афти і запобігання вторинній інфекції [22]. Раціональним є використання антисептиків для полоскання порожнини рота, протизапальної терапії, нестероїдних протизапальних паст [12,21,24,27].

Обов'язковий етап – професійна гігієна, усунення травмувальних факторів і санація хронічних вогнищ інфекцій [26]. Рекомендовано використовувати м'яку зубну щітку, зубну пасту, що не містить лаурилсульфат натрію, а також рідину для полоскання рота без спирту [16,24].

Крім того, призначають засоби, що покращують травлення (мінеральна вода, ферментні препарати) [19].

Системна терапія показана пацієнтам, які мають кілька епізодів РАС та/або у тяжких випадках із тривалим перебігом захворювання.

Враховуючи дисбаланс імунної системи, обґрунтованим є включення в комплексне лікування імунокорегувальних препаратів.

Важливий компонент патогенетичної терапії пацієнтів, у яких визначили зміни мікробіологічного статусу, – призначення еубіотиків [20].

Одним із провідних напрямів лікування РАС є гіпосенсибілізуюча терапія. В разі виявлення в пацієнта підвищеної чутливості до бактеріального алергену, необхідно призначити специфічну гіпосенсибілізуючу терапію цим алергеном.

Важливе місце в лікуванні хронічного РАС (ХРАС) належить вітамінотерапії (зокрема вітамінам групи В і С) та призначенню харчових добавок, що містять вітамінні та мікро-макроелементні комплекси. Вважають за необхідне виключити дефіцит поживних речовин (вітамін В₁₂, фолієва кислота, залізо, цинк тощо) у пацієнтів із РАС [13].

Один із компонентів загальних заходів – дієта. Так, слід уникати продуктів, що найчастіше спричиняють загострення, особливо якщо пацієнт зауважує їхній зв'язок [20].

Профілактика РАС передбачає санацію порожнини рота, лікування захворювань пародонта, адекватне протезування, а також лікування захворювань ЛОР-органів, шлунково-кишкового тракту для усунення хронічних вогнищ запалення [15,17]. Людям із гіперчутливістю до лікарських і побутових алергенів треба уважно й обережно застосувати засоби гігієни, сульфаніламідні препарати, антибіотики.

Комплексні методи лікування сприяють подовженню термінів ремісії, зниженню тяжкості ХРАС, скороченню термінів епітелізації, зменшенню розмірів і кількості

уражень. Для отримання задовільних результатів лікування необхідно повторювати курси комплексної терапії, враховуючи наявність соматичної патології та стан імунної системи. Консультації суміжних спеціалістів обов'язкові для визначення індивідуальної загальної та місцевої терапії ХРАС [9,26,27].

Висновки

1. Досі відсутня єдина концепція щодо етіопатогенезу захворювання. Більшість науковців вважають РАС поліетіологічним і мультифакторним захворюванням з поширеністю на рівні 5–60 % залежно від популяції.

2. Не розроблено остаточну лікувальну терапію рецидивного афтозного стоматиту, тому доцільним є здійснення систематизації та дослідження методик профілактики, лікування цієї патології, зокрема щодо полегшення болю, прискорення загоєння виразки, зменшення частоти та тяжкості епізодів рецидивного афтозного стоматиту.

3. Враховуючи етіопатогенетичний варіант розвитку захворювання (метаболічні порушення, стрес, алергії тощо), профілактичні заходи повинні мати комплексний характер і передбачати гігієну ротової порожнини, щадну дієту, призначення полівітамінних, мікро- та макроелементних комплексів тощо.

Перспективи подальших досліджень. Для підтвердження цих висновків надалі плануємо дослідити особливості місцевих і системних методів лікування пацієнтів із рецидивним афтозним стоматитом.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Динамічні зміни морфологічних і біомеханічних властивостей тканин щелепно-лицевої області при реабілітації пацієнтів з адентією», держреєстрація № 0118U007136 (2018–2022).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.02.2023

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 22.03.2023

Відомості про авторів:

Ганчев К. С., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5878-7980

Кокарь О. О., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7195-6999

Information about the authors:

Hanchev K. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutical and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kokar O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Gasmi Benahmed, A., Noor, S., Menzel, A., & Gasmi, A. (2021). Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Archives of Razi Institute*, 76(5), 1155-1163. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356055.1767>
- Plewa, M. C., & Chatterjee, K. (2022). Aphthous Stomatitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Bijelić, B., Matic, I. Z., Besu, I., Janković, L., Juranić, Z., Marušić, S., & Andrejević, S. (2019). Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology*, 224(1), 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.10.006>
- Chiang, C. P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y. P., Wu, Y. H., Wu, Y. C., & Sun, A. (2019). Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118(9), 1279-1289. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.023>
- Grimaux, X., Leduq, S., Goupille, P., Aubourg, A., Miquelstorena-Standley, E., & Samimi, M. (2018). Ulcérations buccales aphtoides inauguraux d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin induite par le sécukinumab [Aphthous mouth ulcers as an initial manifestation of secukinumab-induced inflammatory bowel disease]. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 145(11), 676-682. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.07.009>
- Borilova Linhartova, P., Janos, J., Slezakova, S., Bartova, J., Petanova, J., Kuklinek, P., Fassmann, A., Dusek, L., & Izakovicova Hollova, L. (2018). Recurrent aphthous stomatitis and gene variability in selected interleukins: a case-control study. *European journal of oral sciences*, 126(6), 485-492. <https://doi.org/10.1111/eos.12577>
- Brignardello-Petersen, R. (2019). Patients who seek professional treatment of recurrent aphthous stomatitis probably have an increased risk of having head and neck cancer and other types of cancers. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 150(2), e24. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.09.011>
- Yao, H., Zhang, Q., Song, Q., Liu, M., & Tang, G. (2022). Characteristics of Oral Mucosal Lesions and Their Association with Socioeconomic Status and Systemic Health: A Cross-Sectional Study of Consecutively Collected Oral Medicine Clinic Data in a Remote Rural Area of China. *Frontiers in public health*, 10, 897814. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.897814>
- Dalessandri, D., Zotti, F., Laffranchi, L., Migliorati, M., Isola, G., Bonetti, S., & Visconti, L. (2019). Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. *BMC oral health*, 19(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0850-1>
- Ziaei, S., Raeisi Shahraki, H., & Davdand Dehkordi, S. (2022). The association of recurrent aphthous stomatitis with general health and oral health related quality of life among dental students. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 14(4), 254-261.
- Rivera, C., Muñoz-Pastén, M., Núñez-Muñoz, E., & Hernández-Olivos, R. (2022). Recurrent Aphthous Stomatitis Affects Quality of Life. A Case-Control Study. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 14, 217-223. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S369481>
- Wen, S. D., Sans-Serramitjana, E., Santander, J. F., Sánchez, M. R., Salazar-Aguilar, P., Zepeda, A. B., Alvarado, S. I., & Miranda, I. B. (2021). Effects of natural extracts in the treatment of oral ulcers: A systematic review of evidence from experimental studies in animals. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(10), e1038-e1048. <https://doi.org/10.4317/jced.58567>
- Hernández-Olivos, R., Muñoz, M., Núñez, E., Camargo-Ayala, P. A., Garcia-Huidobro, J., Pereira, A., Nachtigall, F. M., Santos, L. S., & Rivera, C. (2021). Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria. *Scientific reports*, 11(1), 15646. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95228-8>
- Abiko, Y., Paudel, D., Matsuoka, H., Moriya, M., & Toyofuku, A. (2021). Psychological Backgrounds of Medically Compromised Patients and Its Implication in Dentistry: A Narrative Review. *International journal of environmental research and public health*, 18(16), 8792. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168792>
- Chugh, A., Patnana, A. K., Kumar, P., Chugh, V. K., & Singh, S. (2022). The clinical efficacy of minocycline mouth rinse on recurrent aphthous stomatitis-A randomized controlled trial. *Indian journal of dental research*, 33(1), 24-29. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_478_20
- Shady, N. H., Altemani, A. H., Altemani, F. H., Maher, S. A., Elrehany, M. A., Saber, E. A., Badawi, A. M., El-Mordy, F. M. A., Mohamed, N. M., Abourehab, M. A. S., Sayed, A. M., Abdelmohsen, U. R., & Mohamad, S. A. (2022). The Potential of *Corchorus olitorius* Seeds Buccal Films for Treatment of Recurrent Minor Aphthous Ulcerations in Human Volunteers. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(20), 7020. <https://doi.org/10.3390/molecules27207020>
- Challacombe, S. J., Alshahaf, S., & Tappuni, A. (2015, September 1). Recurrent Aphthous Stomatitis: Towards Evidence-Based Treatment? *Current Oral Health Reports*. Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0054-y>
- Edgar, N. R., Saleh, D., & Miller, R. A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 10(3), 26-36.
- Montgomery-Cranny, J. A., Wallace, A., Rogers, H. J., Hughes, S. C., Hegarty, A. M., & Zaitoun, H. (2015). Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dental update*, 42(6), 564-572. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.6.564>
- Zahid, E., Bhatti, O., Zahid, M. A., & Stubbs, M. (2022). Overview of common oral lesions. *Malaysian family physician*, 17(3), 9-21. <https://doi.org/10.51866/rv.37>
- Yousef, N. J., Aljoudou, A. A., Mashlah, A. M., & Hajeer, M. Y. (2022). Assessment of the Effectiveness of Aloe vera Versus Amlexanox in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers: A Three-Arm Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Cureus*, 14(10), e30693. <https://doi.org/10.7759/cureus.30693>
- Manfredini, M., Guida, S., Giovani, M., Lippolis, N., Spinis, E., Farnetani, F., Dattola, A., Di Matteo, E., Pellacani, G., & Giannetti, L. (2021). Recurrent Aphthous Stomatitis: Treatment and Management. *Dermatology practical & conceptual*, 11(4), e2021099. <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a99>
- Ward, M., Maliyar, K., & Gooderham, M. (2021). A case report of recalcitrant aphthous ulcers in two patients treated with interleukin-17 inhibitors. *SAGE open medical case reports*, 9, 2050313X211034925. <https://doi.org/10.1177/2050313X211034925>
- Kavita, K., Singh, R., Singh, R., Gonuguntla, S., Luke, A. M., & Jois, H. S. (2020). Assessment of Efficacy of 5% Topical Amlexanox and 0.1% Topical Triamcinolone Acetonide in Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(Suppl 1), S444-S447. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_133_20
- Langlais, R. P., Miller, C. S., & Gehrig, J. S. (2020). *Color atlas of common oral diseases*. Jones & Bartlett Learning.
- Savichuk, O., Zaitseva, E., Nemirovich, Yu., & Beketova, G. (2015). Likuvannia khronichnoho retsydyvuiuchoho aftoznoho stomatytu [Treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Sovremennaya stomatologiya*, (2), 37-39. [in Ukrainian].
- Volosovets, T. M., & Feleshtynska, O. Ya. (2021). Otsinka efektyvnosti diahnostyky ta likuvalnoi taktyky khronichnoho retsydyvuiuchoho aftoznoho stomatytu [Evaluation of the effectiveness of diagnosis and treatment tactics of chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Visnyk stomatolohii*, 35(1), 22-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-35-1-22-26>
- Montgomery-Cranny, J. A., Wallace, A., Rogers, H. J., Hughes, S. C., Hegarty, A. M., & Zaitoun, H. (2015). Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dental update*, 42(6), 564-572. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.6.564>
- Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis. Aftosis oral recidivante. *Actas dermo-sifilograficas*, 111(6), 471-480. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004>
- Wang, H., He, F., Xu, C., Fang, C., & Peng, J. (2018). *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, 43(7), 779-783. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.013>

Методи лікування травм периферичного нерва (огляд літератури)

Н. М. Невмержицька *^{B,D,E,F}, Л. М. Яременко ^{D,E}, С. М. Чухрай ^B, О. М. Грабовий ^{A,C,D}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Мета роботи – аналіз сучасної фахової літератури й узагальнення відомостей щодо методів лікування травм периферичного нерва, враховуючи механізми позитивного впливу.

Здійснили огляд можливих методів лікування травм периферичного нерва, фундаментальних класифікацій травм периферичних нервів, розглянули їхні відмінності, патофізіологічні механізми й імовірність спонтанного відновлення залежно від ступеня травми. Проаналізували загальні принципи й умови успішної регенерації периферичного нерва. Навели варіанти, комбінації, переваги та недоліки таких методів хірургічного лікування травм периферичного нерва, як нейрорафія, аутотрансплантація та алотрансплантація. Визначили такі терміни, як «малий», «великий» і «критичний» розриви між куксами нерва. Навели класифікації та характеристики кондуїтів; описали види синтетичних кондуїтів. Проаналізували використання лікарських препаратів, шванівських клітин, ростових і нейротрофічних факторів, нейральних, ембріональних і мезенхімальних стовбурових клітин різного походження, застосування екзосом мезенхімальних стовбурових клітин при так званій безклітинній терапії на основі стовбурових клітин під час лікування цієї патології. Описали застосування генетично модифікованих мезенхімальних стовбурових клітин, оптокінетику. Навели такі фізичні методи лікування травм периферичного нерва, як короткочасна низькочастотна електрична стимуляція, магнітна стимуляція, ультразвук низької інтенсивності, фотобіомодуляційна терапія, фотохімічне склеювання, а також окремі механізми їхнього позитивного впливу.

Висновки. Поліпшення якості життя і зменшення ступеня інвалідизації пацієнтів із травмами магістральних нервових стовбурів залежить від комбінованого використання низки хірургічних, біоінженерних і регенераторних технологій. Вони передбачають відновлення анатомічної неперервності нерва, зокрема й шляхом використання природних або штучних елементів, застосування клітинних технологій і менеджменту регенераторних процесів. Отже, кожного разу перед хірургом постає складне завдання зі створення комбінації різноманітних засобів наведених базових складових лікування пошкоджень нерва для лікування конкретного пацієнта. Такий лікувальний підхід потребує відповідної компетенції хірурга, наявності спеціальної матеріально-технічної бази та зможе знизити гостроту соціального напруження щодо пацієнтів із травмами магістральних нервових стовбурів.

Ключові слова:

мезенхімальні стовбурові клітини, травми, периферичний нерв.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 365-369

*E-mail: natalianmu@ukr.net

Treatment methods for peripheral nerve injuries (a literature review)

N. M. Nevmerzhytska, L. M. Yaremenko, S. M. Chuhrai, O. M. Grabovyi

Aim: to analyze modern professional literature and summarize data on treatment methods for peripheral nerve injuries, taking into account the mechanisms of positive effects.

The article presents an overview of possible methods for treatment of peripheral nerve injuries, fundamental classifications of peripheral nerve injuries, their differences are considered, pathophysiological mechanisms and the probability of spontaneous recovery depending on the degree of injury, general principles and conditions for successful regeneration of the peripheral nerve. Options, combinations, advantages and disadvantages of such surgical methods for peripheral nerve injury treatment as neuroorrhaphy, autotransplantation and allotransplantation are described in detail, such terms as “small”, “large” and “critical” gaps between the nerve stumps are specified. Classifications and characteristics of conduits are described, types of synthetic conduits are considered. The use of drugs, Schwann cells, growth and neurotrophic factors, neural, embryonic and mesenchymal stem cells of various origins, exosomes of mesenchymal stem cells in the so-called “stem cell-free therapy” in treating this pathology is mentioned. Genetically modified mesenchymal stem cells, optokinetics are also noted, such physical methods for peripheral nerve injury treatment as short-term low-frequency electrical stimulation of the nerve, magnetic stimulation, low-intensity ultrasound, photobiomodulation therapy, photochemical bonding are discussed, indicating some mechanisms of their positive effects.

Conclusions. Improving the quality of life and reducing the degree of disability in patients with injuries of the main nerve trunks depends on the combined use of a number of surgical, bioengineering and regenerative technologies. These involve the restoration of the anatomical continuity of the nerve, including through the use of natural or artificial elements, cellular technologies and the management of regenerative processes. Therefore, every time, a surgeon is facing a major challenge to create a combination of various means from the indicated basic components for the treatment of nerve damage in managing a particular patient. However, such a treatment approach requires proper competences of surgeons as well as specific material and technical bases in order to bring down the level of social tension in patients with injuries of the main nerve trunks.

Key words:

mesenchymal stem cells, injury, peripheral nerve.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25(4), 365-369

Травматичне пошкодження периферичного нерва є актуальною клінічною проблемою, що може стати причиною стійкої інвалідності [1]. Майже 3 % всіх травм пов'язані з ураженням периферичних нервів [1,2,3,4]. У розвинених країнах частота ушкодження периферичних нервів

становить від 13 до 23 випадків на 100 000 осіб на рік [5]. Причиною порушення рухової функції та чутливості, разом із розладами вегетативних функцій, апраксією та тривалим болям, є травматичне ушкодження периферичних нервів [6,7].

Таблиця 1. Класифікація ушкоджень нервів, патофізіологія та можливість спонтанного відновлення [6]

| Sunderland | H. J. Seddon | Патофізіологічна характеристика | Імовірність спонтанного відновлення |
|-------------|----------------|---|--|
| I ступінь | Нейропраксія | Сегментарне пошкодження мієліну; залишаються інтактними епіневрії, периневрії, ендоневрії і цілісність аксонів; є часткові сенсомоторні порушення | Повне спонтанне одужання протягом тижнів чи місяців |
| II ступінь | Аксонотмезис | Пошкодження аксона, мієліну, епіневрію. Периневрії, ендоневрії збережені. Є порушення вегетативних і сенсомоторних функцій | Повне або погане спонтанне відновлення (1 мм/день) залежно від цілісності сполучної тканини та відстані до м'яза |
| III ступінь | Аксонотмезис | Втрата аксонів, демієлінізація, ушкоджені ендоневрії, але епіневрії і периневрії не пошкоджені | Погане ендогенне відновлення, неправильний напрям аксонів, іноді потрібна операція |
| IV ступінь | Аксонотмезис | Пошкодження аксонів і мієліну, пошкоджені периневрії та ендоневрії, але епіневрії збережені | Погане ендогенне відновлення або його відсутність, необхідне хірургічне втручання |
| V ступінь | Нейротмезис | Пошкодження аксонів і мієліну, епіневрію, периневрію та ендоневрію | Погане ендогенне відновлення або його відсутність, необхідне хірургічне втручання |
| VI ступінь | Змішана травма | Різні комбінації ушкоджень нервів (I–V ступеня) | Різне спонтанне відновлення залежно від тяжкості ушкодження нерва |

товлені з полімерів, що розсмоктуються, мають низку переваг: можливість приєднання шванівських клітин або компонентів позаклітинного матриксу, нейротрофінів і доставки їх під час біодеградації, гнучкість, біосумісність, пористість і механічну міцність [2,13,30].

Найчастіше застосовують такі біодеградуєчі полімери, як полі-L-молочна кислота (PLLA), полі-3-гідроксипропіонат (ПГБ), полі-DL-лактид-ε-капролактон, полігліколева кислота, фіброїн шовку, силіконова трубка, політетрафторетилен [21,26]. Окремо або в поєднанні зі стовбуровими клітинами вони сприяють регенерації нервів, мієлінізації та реіннервації [26]. Полігліколева кислота (PGA) – ще один синтетичний біодеградуєчий полімер, що часто використовують [6,26]. Застосовують також кондуїти, створені за допомогою 3D-принтерів Bio. Це трубчасті тканини без каркасів, що повністю складаються з однорідних багатоклітинних сфероїдів без синтетичних матеріалів, застосування яких також показано при регенерації периферичних нервів [22,30].

Чимало дослідників для стимуляції росту нервових волокон, які регенерують, використовують лікарські препарати [31,32], шванівські клітини, отримані з різних попередників, що введені на основі біоматеріалів і є носіями функціональних властивостей позаклітинного матриксу (ECM) [21], ростові [17,33], нейротрофічні фактори [34,35], нейральні, ембріональні та мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) різного походження [7,29,36]. Поширеним є застосування екзосом МСК при так званій безклітинній терапії на основі стовбурових клітин [37,38]. Треба звернути увагу і на генетично модифіковані МСК, що перепрограмують для надмірного вивільнення факторів росту, нейрорегенераторних факторів, міграційних та адгезивних молекул разом з інгібуванням дефектних генів [23,39].

Використання вірусів для введення терапевтичних генів – найефективніший метод лікування захворювань нервової системи [11]. Спільна трансплантація нейрорегенераторних клітин з МСК або нейральними стовбуровими клітинами, нейронами гангліїв дорсальних корінців і клітинами-попередниками, що отримані зі шкіри, має додатковий вплив на регенерацію нервів і є ефективним методом одержання позитивних функціональних результатів при травмі периферичного нерва [40,41].

Оптогенетика – інноваційний підхід, що передбачає використання хвилі відповідної довжини для управління живими нейронами в їхньому природному середовищі шляхом зміни конформаційної форми

трансмембранних пептидів для регенерації периферичного нерва [42,43].

Короткочасна низькочастотна електрична стимуляція нерва проксимальніше місця перетину та хірургічного втручання прискорює регенерацію рухових і чутливих нервів [3,44].

Магнітна стимуляція активує регенерацію периферичних нервів внаслідок збільшення кількості та діаметра регенерованих аксонів, а також, можливо, стимуляцією активності NGF та зниженням активності цитокінів [18,11].

Ультразвук низької інтенсивності (LIU) покращує регенерацію шляхом механічного, термічного впливу, стимуляції кровообігу та клітинного метаболізму [18,11].

Фотобіомодуляційну терапію з використанням лазерів інфрачервоного спектра низького рівня також вважають терапевтичним досягненням. За допомогою активації фотохімічних реакцій у клітинах збільшується синтез ДНК і РНК, а також синтез білка, що сприяє стимуляції регенераційних процесів [3,18]. Фотохімічне склеювання тканин – інший спосіб лікування травм периферичного нерва, що передбачає розрізання по обидва боки коаптації епіневрію з наступним забарвленням фотоактивним барвником і використанням лазерного опромінення для створення водонепроникного ущільнення поперек щілини [18,45]. Застосування цього методу на моделі в щурів із перерізанням сідничного нерва показало: діаметр аксональних волокон і товщина мієліну покращилися порівняно з традиційною коаптацією швів [18,45].

З'єднання кінців перерізаного нерва за допомогою поліетиленгліколю (ПЕГ) – перспективний метод лікування. ПЕГ-терапія має бути застосована одразу після травми, щоб мати позитивний ефект і діяти як фузоген при правильному вирівнюванні зрізаних проксимальних і дистальних пучків [18,45,46].

Висновки

Підвищення якості життя і зменшення ступеня інвалідизації пацієнтів із травмами магістральних нервових стовбурів залежить від комбінованого використання низки хірургічних, біоінженерних і регенераторних технологій. Вони передбачають відновлення анатомічної неперервності нерва, зокрема й шляхом використання природних або штучних елементів, застосування клітинних технологій і менеджменту регенераторних процесів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Вивчити особливості відновлення ушкоджень головного мозку та периферичного нерву за умов стимуляції ендогенних мезенхімальних стовбурових клітин» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансуються з державного бюджету, держреєстрація № 0120U101376 (2020–2022).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 26.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 07.04.2023

Відомості про авторів:

Невмержицька Н. М., асистент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5378-2267

Яременко Л. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7076-467X

Чухрай С. М., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7431-7375

Грабовий О. М., д-р мед. наук, професор, в. о. зав. каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

Information about the authors:

Nevmerzhytska N. M., MD, Assistant of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yaremenko L. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Chuhray S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Grabovyi O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Fornasari, B. E., El Soury, M., Nato, G., Fucini, A., Carta, G., Ronchi, G., Crosio, A., Perroteau, I., Geuna, S., Raimondo, S., & Gambarotta, G. (2020). Fibroblasts Colonizing Nerve Conduits Express High Levels of Soluble Neuregulin1, a Factor Promoting Schwann Cell Dedifferentiation. *Cells*, 9(6), 1366.
- Kubiak, C. A., Grochmal, J., Kung, T. A., Cederna, P. S., Midha, R., & Kemp, S. W. P. (2020). Stem-cell-based therapies to enhance peripheral nerve regeneration. *Muscle & nerve*, 61(4), 449-459.
- Modrak, M., Talukder, M. A. H., Gurgenschvili, K., Noble, M., & Elfar, J. C. (2020). Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *Journal of neuroscience research*, 98(5), 780-795.
- Mao, Q., Nguyen, P. D., Shanti, R. M., Shi, S., Shakoobi, P., Zhang, Q., & Le, A. D. (2019). Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell-Extracellular Vesicles Activate Schwann Cell Repair Phenotype and Promote Nerve Regeneration. *Tissue engineering. Part A*, 25(11-12), 887-900.
- Moattari, M., Kouchesfehni, H. M., Kaka, G., Sadraie, S. H., & Naghdi, M. (2018). Evaluation of nerve growth factor (NGF) treated mesenchymal stem cells for recovery in neurotmesis model of peripheral nerve injury. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*, 46(6), 898-904.
- Yousefi, F., Lavi Arab, F., Nikkhah, K., Amiri, H., & Mahmoudi, M. (2019). Novel approaches using mesenchymal stem cells for curing peripheral nerve injuries. *Life sciences*, 221, 99-108.
- Zhang, R. C., Du, W. Q., Zhang, J. Y., Yu, S. X., Lu, F. Z., Ding, H. M., Cheng, Y. B., Ren, C., & Geng, D. Q. (2021). Mesenchymal stem

cell treatment for peripheral nerve injury: a narrative review. *Neural regeneration research*, 16(11), 2170-2176.

- Seddon, H. J. (1943). Three types of nerve injury. *Brain*, 66(4), 237-288. <https://doi.org/10.1093/brain/66.4.237>
- Bojanic, C., To, K., Zhang, B., Mak, C., & Khan, W. S. (2020). Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in peripheral nerve regeneration. *World journal of stem cells*, 12(4), 288-302.
- Sunderland, S. A. (1951). Classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516. <https://doi.org/10.1093/brain/74.4.491>
- Alvites, R., Rita Caseiro, A., Santos Pedrosa, S., Vieira Branquinho, M., Ronchi, G., Geuna, S., Varejão, A., & Colette Maurício, A. (2018). Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances. *Cogent Medicine*, 5(1), 1466404. <https://doi.org/10.1080/2331205x.2018.1466404>
- Fu, S. Y., & Gordon, T. (1997). The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Molecular neurobiology*, 14(1-2), 67-116. <https://doi.org/10.1007/BF02740621>
- Duffy, P., McMahon, S., Wang, X., Keaveney, S., O'Ceirbhail, E. D., Quintana, I., Rodríguez, F. J., & Wang, W. (2019). Synthetic bioresorbable poly- α -hydroxyesters as peripheral nerve guidance conduits: a review of material properties, design strategies and their efficacy to date. *Biomaterials science*, 7(12), 4912-4943. <https://doi.org/10.1039/c9bm00246d>
- Gordon, T. (2020). Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8652. <https://doi.org/10.3390/ijms21228652>
- Kaiser, R., Ullas, G., Havránek, P., Homolková, H., Miletin, J., Tichá, P., & Sukop, A. (2017). Current concepts in peripheral nerve injury repair. *Acta chirurgiae plasticae*, 59(2), 85-91.
- Liu, C., Fan, L., Tian, Z., Wen, H., Zhou, L., Guan, P., Luo, Y., Chan, C., Tan, G., Ning, C., Rong, L., & Liu, B. (2021). Self-curling electroconductive nerve dressing for enhancing peripheral nerve regeneration in diabetic rats. *Bioactive materials*, 6(11), 3892-3903. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.034>
- Jiang, L., Jones, S., & Jia, X. (2017). Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 94.
- Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonça, C., Atayde, L. M., Luís, A. L., Varejão, A. S. P., & Maurício, A. C. (2022). Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 918.
- Hussain, G., Wang, J., Rasul, A., Anwar, H., Qasim, M., Zafar, S., Aziz, N., Razaq, A., Hussain, R., de Aguiar, J. G., & Sun, T. (2020). Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. *International journal of biological sciences*, 16(1), 116-134.
- Wang, J. P., Liao, Y. T., Wu, S. H., Chiang, E. R., Hsu, S. H., Tseng, T. C., & Hung, S. C. (2020). Mesenchymal stem cells from a hypoxic culture improve nerve regeneration. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 14(12), 1804-1814.
- Rao, Z., Lin, Z., Song, P., Quan, D., & Bai, Y. (2022). Biomaterial-Based Schwann Cell Transplantation and Schwann Cell-Derived Biomaterials for Nerve Regeneration. *Frontiers in cellular neuroscience*, 16, 926222.
- Mitsuzawa, S., Zhao, C., Ikeguchi, R., Aoyama, T., Kamiya, D., Ando, M., Takeuchi, H., Akieda, S., Nakayama, K., Matsuda, S., & Ikeya, M. (2020). Pro-angiogenic scaffold-free Bio three-dimensional conduit developed from human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells promotes peripheral nerve regeneration. *Scientific reports*, 10(1), 12034.
- De la Rosa, M. B., Kozik, E. M., & Sakaguchi, D. S. (2018). Adult Stem Cell-Based Strategies for Peripheral Nerve Regeneration. *Advances in experimental medicine and biology*, 1119, 41-71. https://doi.org/10.1007/5584_2018_254
- Cui, Y., Yao, Y., Zhao, Y., Xiao, Z., Cao, Z., Han, S., Li, X., Huan, Y., Pan, J., & Dai, J. (2018). Functional collagen conduits combined with human mesenchymal stem cells promote regeneration after sciatic nerve transection in dogs. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 12(5), 1285-1296.
- Meena, P., Kakkar, A., Kumar, M., Khatri, N., Nagar, R. K., Singh, A., Malhotra, P., Shukla, M., Saraswat, S. K., Srivastava, S., Datt, R., & Pandey, S. (2021). Advances and clinical challenges for translating nerve conduit technology from bench to bed side for peripheral nerve repair. *Cell and tissue research*, 383(2), 617-644.
- Lavorato, A., Raimondo, S., Boido, M., Muratori, L., Durante, G., Cofano, F., Vincitorio, F., Petrone, S., Titolo, P., Tartara, F., Vercelli, A., & Garbossa, D. (2021). Mesenchymal Stem Cell Treatment Perspectives in Peripheral Nerve Regeneration: Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 572.
- Leite, A. P. S., Pinto, C. G., Tibúrcio, F. C., Sartori, A. A., de Castro Rodrigues, A., Barraviera, B., Ferreira, R. S., Junior, Filadelfo, A. L., & Matheus, S. M. M. (2019). Heterologous fibrin sealant potentiates

- axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points. *Injury*, 50(4), 834-847. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.03.027>
28. Armaiz Flores, A., & Wang, H. (2018). The Use and Delivery of Stem Cells in Nerve Regeneration: Preclinical Evidence and Regulatory Considerations. *Annals of plastic surgery*, 80(4), 448-456.
 29. Rhode, S. C., Beier, J. P., & Ruhl, T. (2021). Adipose tissue stem cells in peripheral nerve regeneration-In vitro and in vivo. *Journal of neuroscience research*, 99(2), 545-560.
 30. Zhang, Q., Nguyen, P. D., Shi, S., Burrell, J. C., Cullen, D. K., & Le, A. D. (2018). 3D bio-printed scaffold-free nerve constructs with human gingiva-derived mesenchymal stem cells promote rat facial nerve regeneration. *Scientific reports*, 8(1), 6634.
 31. Li, Q., Li, T., Cao, X. C., Luo, D. Q., & Lian, K. J. (2016). Methylprednisolone microsphere sustained-release membrane inhibits scar formation at the site of peripheral nerve lesion. *Neural regeneration research*, 11(5), 835-841.
 32. Tseng, K. C., Li, H., Clark, A., Sundem, L., Zuscik, M., Noble, M., & Elfar, J. (2016). 4-Aminopyridine promotes functional recovery and remyelination in acute peripheral nerve injury. *EMBO molecular medicine*, 8(12), 1409-1420.
 33. Carvalho, C. R., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2019). Modern Trends for Peripheral Nerve Repair and Regeneration: Beyond the Hollow Nerve Guidance Conduit. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 337.
 34. McGregor, C. E., & English, A. W. (2019). The Role of BDNF in Peripheral Nerve Regeneration: Activity-Dependent Treatments and Val66Met. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 522.
 35. Sayad Fathi, S., & Zaminy, A. (2017). Stem cell therapy for nerve injury. *World journal of stem cells*, 9(9), 144-151.
 36. Wang, Y., Yin, P., Bian, G. L., Huang, H. Y., Shen, H., Yang, J. J., Yang, Z. Y., & Shen, Z. Y. (2017). The combination of stem cells and tissue engineering: an advanced strategy for blood vessels regeneration and vascular disease treatment. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0642-y>
 37. Yin, K., Wang, S., & Zhao, R. C. (2019). Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomarker research*, 7, 8.
 38. Maqsood, M., Kang, M., Wu, X., Chen, J., Teng, L., & Qiu, L. (2020). Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine. *Life sciences*, 256, 118002.
 39. Hu, F., Zhang, X., Liu, H., Xu, P., Doulathunnisa, Teng, G., & Xiao, Z. (2017). Neuronally differentiated adipose-derived stem cells and aligned PHBV nanofiber nerve scaffolds promote sciatic nerve regeneration. *Biochemical and biophysical research communications*, 489(2), 171-178.
 40. Yu, Z., Men, Y., & Dong, P. (2017). Schwann cells promote the capability of neural stem cells to differentiate into neurons and secret neurotrophic factors. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(5), 2029-2035.
 41. Cai, S., Tsui, Y. P., Tam, K. W., Shea, G. K., Chang, R. S., Ao, Q., Shum, D. K., & Chan, Y. S. (2017). Directed Differentiation of Human Bone Marrow Stromal Cells to Fate-Committed Schwann Cells. *Stem cell reports*, 9(4), 1097-1108. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.08.004>
 42. Carina, V., Costa, V., Raimondi, L., Pagani, S., Sartori, M., Figallo, E., Setti, S., Alessandro, R., Fini, M., & Giavaresi, G. (2017). Effect of low-intensity pulsed ultrasound on osteogenic human mesenchymal stem cells commitment in a new bone scaffold. *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 15(3), e215-e222.
 43. Wani, A. L. (2017). Understanding adult neurogenesis beyond its role in learning and memory formation. *Educacion Medica*, 18(2), 144-147.
 44. Zuo, K. J., Gordon, T., Chan, K. M., & Borschel, G. H. (2020). Electrical stimulation to enhance peripheral nerve regeneration: Update in molecular investigations and clinical translation. *Experimental neurology*, 332, 113397.
 45. Lanier, S. T., Hill, J. R., Dy, C. J., & Brogan, D. M. (2021). Evolving Techniques in Peripheral Nerve Regeneration. *The Journal of hand surgery*, 46(8), 695-701.
 46. Paskal, A. M., Paskal, W., Pietruski, P., & Wlodarski, P. K. (2019). Polyethylene Glycol: The Future of Posttraumatic Nerve Repair? Systemic Review. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1478.

Complications associated with the treatment of chronic limb-threatening ischemia

T. I. Vykhitiuk ^{ID}*, A. B. C. D. F., Yu. H. Orel ^{ID} A. E. F., O. M. Slabiy ^{ID} E. F., Yu. Z. Khorkaviy ^{ID} E. F.,
H. Yu. Orel ^{ID} E. F., A. A. Savchenko ^{ID} E. F.

Danylo Halytsky Lviv National 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:

chronic limb-threatening ischemia, atherosclerosis, surgical site infection, pseudoaneurysm.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 370-374

*E-mail: vykhtyuk@gmail.com

The aim of the work is to review current national and foreign specialized literature on various complications associated with the treatment of chronic limb-threatening ischemia.

Atherosclerotic lesion of the lower limb arteries is the most common cause of tissue perfusion deficiency of the lower limbs and can lead to their loss. A radical method of treatment for chronic limb-threatening ischemia (CLTI) remains revascularization. Despite the modern possibilities of surgical treatment and many years of experience in such treatment, the percentage of surgical complications is still substantial.

The level of providing qualitative care to patients with CLTI consists in the successful correction of the mentioned complications. That is why the analysis of this problem is an urgent issue of modern angiosurgery.

Conclusions. Most complications after surgical treatment of atherosclerotic lower limb lesions could cause both a limb loss and a severe systemic disorder development in general. The presented data of the professional literature review of clinical and experimental studies justify the need for an early management of complications associated with surgical treatment of chronic limb-threatening ischemia. It would contribute not only to the limb preservation, but also prevent the occurrence of severe general somatic complications.

Ключові слова:

хронічна загрозна ішемія нижніх кінцівок, атеросклероз, інфекція ділянки хірургічного втручання, псевдоаневризма.

Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 4(139). С. 370-374

Ускладнення, пов'язані з лікуванням хронічної загрозна ішемії нижніх кінцівок

T. I. Vykhtyuk, Yu. H. Orel, O. M. Slabiy, Yu. Z. Khorkaviy, G. Yu. Orel, A. A. Savchenko

Мета роботи – огляд сучасної вітчизняної та закордонної фахової літератури щодо різних ускладнень, пов'язаних із лікуванням хронічної загрозна ішемії нижніх кінцівок.

Атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок – найчастіша причина дефіциту перфузії тканин нижніх кінцівок, що може спричинити їх втрату. Радикальним методом лікування критичної ішемії нижніх кінцівок залишається ревазуляризація. Незважаючи на сучасні можливості хірургічного лікування та багаторічний досвід такого лікування, відсоток ускладнень хірургічних втручань залишається високим. Рівень надання якісної допомоги пацієнтам із хронічною загрозна ішемією нижніх кінцівок полягає у вдалій корекції названих ускладнень. Тому аналіз порушеної проблеми залишається актуальним у сучасній ангіохірургії.

Висновки. Більшість ускладнень хірургічного лікування атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок можуть стати причинами і втрати кінцівки, і виникнення тяжких системних розладів. Наведені в цьому огляді фахової літератури результати клінічних та експериментальних досліджень обґрунтовують необхідність своєчасного лікування ускладнень, пов'язаних із хірургічним лікуванням хронічної загрозна ішемії, що сприятиме не лише збереженню кінцівки, але й запобігатиме виникненню тяжких загальносоматичних ускладнень.

Atherosclerotic lesions of major arteries in different basins and topographic areas can be the cause of various clinical manifestations of cardiovascular insufficiency. The following cardiovascular events can be distinguished in atherosclerosis: acute myocardial infarction (AMI) due to coronary artery lesions, ischemic type of acute cerebrovascular accident (ACA) due to carotid artery lesions, and chronic limb-threatening ischemia (CLTI) due to the occlusive-stenotic lesions of the major lower limb arteries. The prevalence of the latter pathology is approximately 11 % of the overall world population [1], and its social significance is due to the danger of mortality, disability as a result of amputations, and a considerable deterioration of the quality of life.

According to the 2D European Consensus, the criterion for diagnosing CLTI is the presence of pain at rest with a systolic pressure in the distal third of the lower leg of less

than 50 mmHg and/or the presence of a toe systolic pressure of less than 30 mmHg, or with trophic changes in the soft tissues of the foot or toes with the same indicators of systolic blood pressure [2,3]. Atherosclerotic lesions of the lower limb arteries in more than 97 % of cases are the cause of the CLTI development [4,5]. Other causes of development include diabetic foot syndrome, peripheral thrombosis and embolism in atrial fibrillation, mitral valve defects, aneurysms of the aorta and iliac arteries, the consequences of mechanical trauma to the arteries, obliterating endarteritis, nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease), obliterating thromboangiitis (Buerger's disease) [6].

The clinical course of stages 4, 5, and 6 of CLTI according to the Rutherford classification (1986, 1997) requires surgical treatment by revascularization as soon as possible, as it reflects critical changes in tissues induced

by ischemia. CLTI is an absolute indication for operative treatment, however, the possibility of preserving an ischemic limb is available in only half of patients with this diagnosis [7]. More than 75 % of CLTI patients undergo amputations or surgically restore adequate blood supply to the lower limbs during the first year after the diagnosis [8,9]. Reconstructive surgery makes it possible to preserve a limb with chronic threatening ischemia in 85 % of patients within a year after the operation. At present, the main highly effective method of surgical treatment, which allows to preserve the limb viability in patients with CLTI, is revascularization [10]. The most common types of revascularization include reconstructive surgery using autologous and synthetic materials, direct aortic reconstructions, and extraanatomic bypass surgery. Mini-invasive methods of reconstructive interventions are percutaneous balloon angioplasty and stenting [11]. Deep venous arterialization is considered as a rare type of reconstruction [12].

The choice of the revascularization method is determined by the peripheral artery condition: direct blood flow restoration through at least one of the distal arteries can ensure sufficient blood supply and quickly eliminate ischemia [13,14,15]. The arterial reconstruction success rate is greatly influenced by a lesion multifocality, a vascular damage degree, a degree of ischemia as an indication before surgery, a surgical intervention technique, a level of the distal anastomosis, and materials for bypass [16,17].

Modern angiosurgery can offer a wide arsenal of treatment methods to a patient with CLTI [18]. The majority of medical institutions in Ukraine and all over the world provide urgent and scheduled surgical care to patients with chronic pathology of the major arteries. Therefore, different clinical cases can be solved by different methods or a combination of them [19,20]. Anand Dayama and co-authors evaluated the treatment results of patients with damaged popliteal segment of the lower limb arteries using open surgery in comparison with endovascular surgery [21]. In turn, a group of authors from Helsinki University Hospital published the results of hybrid interventions in patients with multilevel damage and demonstrated excellent limb preservation rates at 30 days – 92 %, after 1 year – 91 %, and after 5 and 10 years – 86 % [22]. Without timely reconstructive surgery, the rate of high amputations is approximately 25 % within a year after diagnosis [1].

Despite the fact that the results of reconstructive vascular operations with modern capabilities have high efficiency indicators, complications that may occur after surgical interventions significantly worsen the early and long-term treatment results [18]. A large study by M. Kehlet and co-authors, which included 3202 operative procedures, has demonstrated that 921 patients (30 %) had complications of various genesis within 30 days. Among them, 583 people (19 %) developed complications in the wound area, 193 (6 %) – surgical complications, and 320 (10 %) – systemic complications [23].

Well-known complications of open reconstructive procedures are thrombosis and bleeding after reconstruction [24]. These complications are dangerous both for saving the limb and the patient's life and require immediate correction. Peripheral nerve damage and surgical site infection (SSI) should be mentioned as less dangerous complications of open intervention methods. Hence, results of a publication

by Luke M. Stewart and co-authors are indicative of the risk factors for the development of local infectious complications after reconstructive surgical interventions for chronic threatening ischemia [25].

In the case of bleeding and increasing limb ischemia due to thrombosis following reconstruction, the patient is indicated for repeated reconstructive surgical intervention or an affected limb amputation in the absence of conditions for surgery [24]. In addition to surgical complications from reconstruction such as thrombosis and bleeding, among surgical complications of other genesis in patients after arterial reconstructive surgical interventions, peripheral nerve damage, intestinal obstruction, and visceral ischemia are documented [23].

Systemic complications include cardiac (AMI, severe arrhythmias, congestive heart failure), pulmonary (accompanied by respiratory failure and requiring medical correction), acute renal failure (which may require replacement therapy by hemodialysis), transient ischemic attack or ACA, deep vein thrombosis and multiple organ failure syndrome [26,27].

Postoperative wound complications are grouped into non-infectious and infectious genesis.

Lymphatic and ischemic complications are among the non-infectious complications of the postoperative wound. Lymphatic complications include lymphocele and lymphorrhea, and ischemic complications comprise marginal necrosis of the postoperative wound [28,29]. Authors describe various local types of surgical wound complications. Thus, S. East (2013) highlights seroma, marginal skin necrosis, superficial wound infiltrate, superficial wound suppuration, lymphorrhea, lymphocele, infected hematoma, wound margin failure, and deep wound suppuration [30].

A structure analysis of the postoperative complications by the time of occurrence has shown more characteristic complications in the early postoperative period (1–5 days) such as marginal necrosis, superficial wound suppuration, and lymphorrhea [31]. The formation of a hematoma in the wound area followed by infection is associated with a hemostasis violation [32]. Improper care of the wound-edge skin and its intraoperative traumatization in conditions of tissue ischemia can cause the development of marginal skin necrosis [33]. Lymphatic complications after reconstructive operations on the lower extremity arteries range from 1.5 % to 8.1 % [34]. Lymphorrhea develops as a result of lymph node or vessel injuries in surgeries and is observed, mainly, after interventions on the femoral artery, which is associated with the localization of large lymphatic collectors in the groin region [28]. In postoperative lymphorrhea, there are acute (the first 7 postoperative days), subacute (up to 3 weeks) and chronic stages with the formation of a lymphocele itself, the main difference of which is the presence of a lymphatic cavity with a connective tissue capsule [34].

As a result of significant traumatization to soft tissues, in particular, a dissection of lymphatic vessels, a straw-colored serous fluid accumulates in the wound within the subcutaneous adipose tissue followed by the formation of seroma [35]. Clinical features of seroma manifest within 2–3 days post-surgery, patients complain of unpleasant sensations in the wound area, sometimes the appearance of slight pain and low-grade fever; an almost painless infiltrate is detected to palpation [36].

The surface infiltrate of a postoperative wound is formed after 3–6 days resulting from a prolonged phase of hydration, which is manifested by accumulation of serous or serous-fibrinous effusion in tissues with a painful mass formation. The borders of the infiltrate reach 5–10 cm from the wound edges [37]. A frequent complication is a wound edge failure which significantly prolongs the postoperative period, thereby delaying wound healing [27].

Both superficial and deep wound suppuration in most patients is caused by critical ischemia of calf and foot tissues (necrosis, trophic ulcers, gangrene) [9,38].

In the long term, the most frequent complications are lymphocele, local infiltrate and deep infection of the postoperative wound site with a damage to the synthetic vascular reconstruction and the development of erosive bleeding. All cases of erosive bleeding were noted within 1 to 24 months [39]. Deep suppuration of a wound involving a vascular prosthesis is one of the most serious complications and often has an unpredictable outcome [40].

Clinical signs of superficial suppuration of wounds are multi-vectorial, but common to them is limitation of the infectious process by soft tissues to the fascia of the thigh or lower leg [41]. Deep suppuration of the wound, spreading deeper than the fascia, is characterized by more pronounced clinical symptoms. In addition to the noticeable general clinical picture, a tense, hyperemic and painful area of the postoperative wound is observed locally [42].

Insufficiently controlled hemostasis and an overdose of anticoagulants cause the formation of postoperative hematomas, which become a good breeding ground for microorganisms, especially in conditions of blood accumulation in the subcutaneous fat tissue with subsequent formation of infected hematomas [43].

With the advent of modern methods of surgical treatment for CLTI, new complications have appeared in the vascular surgeons practice [44]. Thus, the most frequent complications of endovascular procedures are artery wall dissection with resulting artery thrombosis or artery perforation with hematoma development [45]. A frequent local complication of minimally invasive interventions on the lower extremity arteries is the development of a pseudoaneurysm in the area of femoral artery puncture [46]. Dzijan-Horn M. and co-authors have noted an increase in the number of pseudoaneurysms up to 6 % and associated such a high rate with a significant increase in minimally invasive interventions, as well as with an increased availability of diagnostic methods allowing the detection of such complication [47]. A group of authors from Magdeburg, led by Maria Stolt, urges not to underestimate pseudoaneurysms as the latter pose a significant risk to patients [48].

Addressing the complications of minimally invasive interventions often requires hybrid solutions. In particular, artery dissection can be eliminated by stent implantation or by open surgical reconstruction. Thrombotic complications also require restoration of blood flow through revascularization. Extravasation of blood with the development of a hematoma requires drainage [49].

An approach to the management of patients with a pseudoaneurysm in the area of arterial puncture is somewhat varied [50]. There are conservative methods of eliminating the mentioned complication: ultrasound-guided local compression of pseudoaneurysms, false lumen embolization,

endograft placement in an artery defect area, and ultrasound-guided thrombin injection into pseudoaneurysms. The latter method requires strict control, because the injection of a thrombin solution into the artery lumen will lead to arterial thrombosis. Thus, a group of authors from Kielce has described the experience of treating 353 patients with postpuncture pseudoaneurysms, among them, 53 patients (15 %) had microembolization of the distal arterial bed, followed by further development of acute ischemia, and one patient (0.3 %) had venous thromboembolism [51].

Ultrasound-guided pseudoaneurysm compression is a simple, cost-effective, and safe method of treating post-catheterization pseudoaneurysms of the femoral artery. The rate of successful pseudoaneurysm lumen thrombosis has been reported to be approximately 75–98 % [50]. Until recently, this method was the first choice for iatrogenic pseudoaneurysms of the femoral artery. Under ultrasound control, the neck and pseudoaneurysm can be observed during compression. The location of the pseudoaneurysm neck should be carefully assessed before compression. The ultrasound probe must be held over the arterial defect, and compression must stop blood flow in the pseudoaneurysm. However, moderate compression should not limit perfusion of the limb. After 10–20 minutes, it is necessary to assess the pseudoaneurysm and the peripheral pulse using a duplex Doppler ultrasound. If there is no blood flow in the neck and cavity, the procedure is considered successful. If blood flow in the pseudoaneurysm persists, the procedure can be repeated three or four times, up to 1 hour in total. This technique can be used in superficial arteries such as femoral, axillary, and brachial. Anticoagulant therapy, pseudoaneurysm size (better results have been described for elimination of pseudoaneurysms smaller than 2 cm) and excess body weight are factors that negatively affect the success of compression [52]. In some studies, the complication rate of this method is about 2.4–4.3% [50]. Possible complications include rupture, skin necrosis, venous thrombosis, and distal embolization. Infection, ischemia, and surgical grafts are contraindications to ultrasound guided compression [50]. Ultrasound-guided compression is not recommended for pseudoaneurysms above the inguinal ligament due to the risk of pseudoaneurysm rupture.

An operative method to remove a pseudoaneurysm is suturing the arterial wall defect. Surgical treatment has some disadvantages, such as a long hospital stay, the need for general anesthesia, and poor wound healing in patients with comorbidities. In addition, surgical intervention has higher morbidity and mortality rates compared to interventional radiological treatment options. Complications of surgery include bleeding, infection, lymphocele, radiculopathy, myocardial infarction, and death.

Over the past few years, with the development of technologies, interventional radiological methods of treatment have come to the fore in the management of pseudoaneurysms. Despite this, surgery is still the gold standard for the treatment of infected pseudoaneurysms, ischemia, neuropathy, and failed endovascular repair [50].

Endograft placement should be noted among endovascular interventions. The defect zone of the artery, which is the pseudoaneurysm entrance, is closed from the artery lumen by implanting an endograft. This procedure has certain disadvantages. Among others, endograft implantation

should be performed in an area away from joints, because endografts are contraindicated in arterial bending or stretching as that can lead to “endograft fracture”. Sirignano P. and co-authors have reported satisfactory results of their experience in superficial femoral artery pseudoaneurysm endografting, as demonstrated by follow-up multispiral CT one year after the procedure [53]. Another endovascular method of pseudoaneurysm repair is the StarClose Vascular Closure System. The basis of the method is a pseudoaneurysm puncture, a delivery tube deployment into the arterial lumen within an introducer sheath; the StarClose system grasps the arteriotomy edges using a clip and pulls the vessel walls together [54].

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

Надійшла до редакції / Received: 30.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2023

Схвалено до друку / Accepted: 27.04.2023

Information about the authors:

Vykhtyuk T. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5600-7760

Orel Yu. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2283-7843

Slabyi O. M., MD, Assistant of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-5676-8348

Khorkavyi Yu. Z., MD, Assistant of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7000-7038

Orel H. Yu., MD, intern of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7094-5542

Savchenko A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5809-8686

Відомості про авторів:

Вихтюк Т. І., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Орел Ю. Г., д-р мед. наук, професор каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Слабий О. М., асистент каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Хоркавий Ю. З., асистент каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Орел Г. Ю., інтерн каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Савченко А. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.



References

- Farber, A., Menard, M. T., Conte, M. S., Kaufman, J. A., Powell, R. J., Choudhry, N. K., Rosenfield, K. (2022). Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *New England Journal of Medicine*, 387(25), 2305-2316. doi:10.1056/nejmoa2207899
- Nikishyn, O. L., Palamarchuk, V. I., Shcheglov, D. V., & Vereschagyn, S. V. (2014). Rethenendovaskuliane likuvannya khvorykh z krytychno-

- noiu ishemieiu nyzhnikh kintsivok [Roentgenendovascular treatment of critical limb ischemia]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO*, 23(4), 107-113. [in Ukrainian].
- Jaff, M. R., White, C. J., Hiatt, W. R., Fowkes, G. R., Dormandy, J., Razavi, M., Reekers, J., & Norgren, L. (2015). An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): The TASC Steering Committee(.). *Annals of vascular diseases*, 8(4), 343-357. <https://doi.org/10.3400/avd.tasc.15-01000>
- Shaprynskyi, V., Gupalo, Y., Shved, O., Nabolotnyi, O., & Shapovalov, D. (2018). Likuvannya krytychnoi ishemii nyzhnikh kintsivok u patsientiv iz bahatopoverkhovymy urazhenniamy arterialnoho rusla [Treatment of critical limb ischemia in patients with multilevel arterial lesions]. *Visnyk Vinnitskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 22(3), 474-478. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmed-ical-2018-22\(3\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmed-ical-2018-22(3)-16)
- Prasol, V. A., Miasoiedov, K. V., & Shaprynsky, V. V. (2020). Dotsilnist vykorystannia tsylostazolu u khvorykh iz khronichnoiu zahrozlyvoiu ishemieiu nyzhnikh kintsivok [Advisability of using cilostazol in patients with chronic limb-threatening ischemia]. *Art of Medicine*, (4), 108-113. [in Ukrainian].
- Setacci, C., De Donato, G., Setacci, F., & Chisci, E. (2010). Ischemic foot: definition, etiology and angiosome concept. *The Journal of cardiovascular surgery*, 51(2), 223-231.
- Acin, F., Varela, C., López de Maturana, I., de Haro, J., Bleda, S., & Rodríguez-Padilla, J. (2014). Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *International journal of vascular medicine*, 2014, 270539. <https://doi.org/10.1155/2014/270539>
- Cherniak, V. A. (2013). Khirurhichne likuvannya krytychnoi ishemii nyzhnikh kintsivok [Surgery of critical ischemia of the lower extremities]. *Sertse i sudyny*, (1), 54-63. [in Ukrainian].
- Mii, S., Tanaka, K., Kyuragi, R., Ishimura, H., Yasukawa, S., Guntani, A., & Kawakubo, E. (2017). Aggressive Wound Care by a Multidisciplinary Team Improves Wound Healing after Infringuinal Bypass in Patients with Critical Limb Ischemia. *Annals of vascular surgery*, 41, 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.09.024>
- Geskin, G., Mulock, M. D., Tomko, N. L., Dasta, A., & Gopalakrishnan, S. (2022). Effects of Lower Limb Revascularization on the Microcirculation of the Foot: A Retrospective Cohort Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(6), 1320. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061320>
- Almasri, J., Adusumalli, J., Asi, N., Lakis, S., Alsawas, M., Prokop, L. J., Bradbury, A., Kolh, P., Conte, M. S., & Murad, M. H. (2018). A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *Journal of vascular surgery*, 68(2), 624-633. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.066>
- Karimi, A., Lauria, A. L., Aryavand, B., & Neville, R. F. (2022). Novel Therapies for Critical Limb-Threatening Ischemia. *Current cardiology reports*, 24(5), 513-517. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01669-6>
- Rusyn, V. I., Korsak, V. V., Popovych, Y. M., Rusyn, V. V., & Chobei, S. M. (2012). Vybir metodu khirurhichnoho vtruchannia pry okliuzii-no-stenotichnykh urazhenniakh arterii nyzhnikh kintsivok [Choice of surgical intervention at arterial occlusion-stenotic lesions of the lower extremities]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya "Medytsyna"*, (3), 98-101. [in Ukrainian].
- Armstrong, E. J. (2017). Endovascular Treatment of Peripheral Artery Disease and Critical We of j Ischemia. *Interventional cardiology clinics*, 6(2). <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.01.001>
- Patel, S. D., Biasi, L., Paraskevopoulos, I., Silickas, J., Lea, T., Diamantopoulos, A., Katsanos, K., & Zayed, H. (2016). Comparison of angioplasty and bypass surgery for critical limb ischaemia in patients with infrapopliteal peripheral artery disease. *The British journal of surgery*, 103(13), 1815-1822. <https://doi.org/10.1002/bjs.10292>
- Arvela, E., Venermo, M., Söderström, M., Albäck, A., & Lepäntalo, M. (2012). Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk. *Annals of vascular surgery*, 26(3), 396-403. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.08.013>
- Thermann, F. (2018). Creation of an Arterialized Cephalic Vein as Autologous Bypass for Below-Knee Reconstruction in Critical Limb Ischemia. *Annals of vascular surgery*, 49, 317.e1-317.e3. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.12.019>
- Conte, M. S., Bradbury, A. W., Kolh, P., White, J. V., Dick, F., Fitrudge, R., Mills, J. L., Ricco, J. B., Suresh, K. R., Murad, M. H., & GVG Writing Group (2019). Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Journal of vascular surgery*, 69(6S), 3S-12S.e40. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>
- Lee, K. B., Macsata, R. A., Lala, S., Sparks, A. D., Amdur, R. L., Ricotta, J. J., Sidawy, A. N., & Nguyen, B. N. (2021). Outcomes

- of open and endovascular interventions in patients with chronic limb threatening ischemia. *Vascular*, 29(5), 693-703. <https://doi.org/10.1177/1708538120971972>
20. Pecoraro, F., Pakeliani, D., Bruno, S., Dinoto, E., Ferlito, F., Mirabella, D., Lachat, M., Cudia, B., & Bajardi, G. (2021). Simultaneous Hybrid Treatment of Multilevel Peripheral Arterial Disease in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Journal of clinical medicine*, 10(13), 2865. <https://doi.org/10.3390/jcm10132865>
 21. Dayama, A., Tsilimparis, N., Kolakowski, S., Matolo, N. M., & Humphries, M. D. (2019). Clinical outcomes of bypass-first versus endovascular-first strategy in patients with chronic limb-threatening ischemia due to infrageniculate arterial disease. *Journal of vascular surgery*, 69(1), 156-163.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.244>
 22. Serna Santos, J., Söderström, M., Helminen, R., Aho, P., Halmesmäki, K., & Venermo, M. (2021). Outcome after Hybrid Outflow Interventions for Chronic Limb-threatening Ischemia. *Scandinavian journal of surgery*, 110(2), 241-247. <https://doi.org/10.1177/1457496920975608>
 23. Kehlet, M., Jensen, L. P., & Schroeder, T. V. (2016). Risk Factors for Complications after Peripheral Vascular Surgery in 3,202 Patient Procedures. *Annals of vascular surgery*, 36, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.02.028>
 24. Furuyama, T., Onohara, T., Yamashita, S., Yoshiga, R., Yoshiya, K., Inoue, K., Morisaki, K., Kyuragi, R., Matsumoto, T., & Maehara, Y. (2018). Prognostic factors of ulcer healing and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Vascular*, 26(6), 626-633. <https://doi.org/10.1177/1708538118786864>
 25. Stewart, L. M., Spangler, E. L., Sutzko, D. C., Pearce, B. J., McFarland, G. E., Passman, M. A., Patterson, M. A., Haverstock, B., Unger, K., Novak, Z., & Beck, A. W. (2021). The association between preoperative length of stay and surgical site infection after lower extremity bypass for chronic limb-threatening ischemia. *Journal of vascular surgery*, 73(4), 1340-1349.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.037>
 26. Matano, F., Murai, Y., Sato, S., Koketsu, K., Shirokane, K., Ishisaka, E., Tsukiyama, A., & Morita, A. (2020). Risk factors for ischemic complications in vascular reconstructive surgeries. *Clinical neurology and neurosurgery*, 193, 105768. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105768>
 27. Eldrup, N., Cerqueira, C., de la Motte, L., Rathenborg, L. K., & Hansen, A. K. (2016). The Danish Vascular Registry, Karbase. *Clinical epidemiology*, 8, 713-718. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S99506>
 28. Tyndall, S. H., Shepard, A. D., Wilczewski, J. M., Reddy, D. J., Elliott, J. P., Jr, & Ernst, C. B. (1994). Groin lymphatic complications after arterial reconstruction. *Journal of vascular surgery*, 19(5), 858-864. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(94\)70011-7](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(94)70011-7)
 29. Street, T. (2015). Postoperative Groin Wound Complications. *Journal of Vascular Nursing*, 33(2), 82. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2015.05.004>
 30. East, S. A., Lorenz, R. A., & Armbricht, E. S. (2013). A retrospective review of leg wound complications after coronary artery bypass surgery. *AORN journal*, 98(4), 401-412. <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2013.07.016>
 31. Price, A., Contractor, U., White, R., & Williams, I. (2020). The use of vascularised muscle flaps for treatment or prevention of wound complications following arterial surgery in the groin. *International wound journal*, 17(6), 1669-1677. <https://doi.org/10.1111/iwj.13449>
 32. Greenblatt, D. Y., Rajamanickam, V., & Mell, M. W. (2011). Predictors of surgical site infection after open lower extremity revascularization. *Journal of vascular surgery*, 54(2), 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.034>
 33. Zamani, N., Sharath, S. E., Vo, E., Awad, S. S., Kougiaris, P., & Barshes, N. R. (2018). A Multi-Component Strategy to Decrease Wound Complications after Open Infra-Inguinal Re-Vascularization. *Surgical infections*, 19(1), 87-94. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.193>
 34. Sandmann W. (2016). How to Avoid Lymphatic Wound Complications After Vascular Groin Surgery. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 52(2), 263. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.04.026>
 35. Thorup, C. B., Hougaard, M., Blindum, P. F., & Sørensen, E. E. (2018). Hospitalised patients' experiences during Negative Pressure Wound Therapy due to surgical site infection after vascular and cardiac surgery. *International wound journal*, 15(5), 707-716. <https://doi.org/10.1111/iwj.12913>
 36. Audu, C. O., Columbo, J. A., Sun, S. J., Perri, J. L., Goodney, P. P., Stone, D. H., Nolan, B. W., & Suckow, B. D. (2019). Variation in timing and type of groin wound complications highlights the need for uniform reporting standards. *Journal of vascular surgery*, 69(2), 532-543. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.221>
 37. Banerjee, S. (2017). *Practical approach to peripheral arterial chronic total occlusions. Practical Approach to Peripheral Arterial Chronic Total Occlusions* (pp. 1-303). Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-3053-6>
 38. Pleger, S. P., Nink, N., Elzien, M., Kunold, A., Koshty, A., & Böning, A. (2018). Reduction of groin wound complications in vascular surgery patients using closed incision negative pressure therapy (ciNPT): a prospective, randomised, single-institution study. *International wound journal*, 15(1), 75-83. <https://doi.org/10.1111/iwj.12836>
 39. Groin wound Infection after Vascular Exposure (GIVE) Study Group (2021). Groin wound infection after vascular exposure (GIVE) multi-centre cohort study. *International wound journal*, 18(2), 164-175. <https://doi.org/10.1111/iwj.13508>
 40. Kolasirski, W. (2018). Surgical site infections – review of current knowledge, methods of prevention. *Polski przegląd chirurgiczny*, 91(4), 41-47. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7253>
 41. Andersson, S., Monsen, C., & Acosta, S. (2018). Outcome and Complications Using Negative Pressure Wound Therapy in the Groin for Perivascular Surgical Site Infections after Vascular Surgery. *Annals of vascular surgery*, 48, 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.10.018>
 42. Inui, T., & Bandyk, D. F. (2015). Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. *Seminars in vascular surgery*, 28(3-4), 201-207. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2016.02.002>
 43. Gwilym, B. L., Dovell, G., Dattani, N., Ambler, G. K., Shalhoub, J., Forsythe, R. O., Benson, R. A., Nandhra, S., Preece, R., Onida, S., Hitchman, L., Coughlin, P., Saratzis, A., & Bosanquet, D. C. (2021). Editor's Choice – Systematic Review and Meta-Analysis of Wound Adjuncts for the Prevention of Groin Wound Surgical Site Infection in Arterial Surgery. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 61(4), 636-646. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.11.053>
 44. Takahashi, W., Morita, T., Tanaka, K., Ide, S., & Hujimori, K. (2021). Challenging endovascular treatment for the patient with chronic limb threatening ischemia due to antiphospholipid syndrome. *Journal of cardiology cases*, 24(6), 276-279. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2021.04.021>
 45. Arnold, M. J., Keung, J. J., & McCarragher, B. (2019). Interventional Radiology: Indications and Best Practices. *American family physician*, 99(9), 547-556.
 46. Stone, P. A., Campbell, J. E., & AbuRahma, A. F. (2014). Femoral pseudoaneurysms after percutaneous access. *Journal of vascular surgery*, 60(5), 1359-1366. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.07.035>
 47. Dzijan-Horn, M., Langwieser, N., Groha, P., Bradaric, C., Linhardt, M., Böttiger, C., Byrne, R. A., Steppich, B., Koppara, T., Gödel, J., Hadamitzky, M., Ott, I., von Beckerath, N., Kastrati, A., Laugwitz, K. L., & Ibrahim, T. (2014). Safety and efficacy of a potential treatment algorithm by using manual compression repair and ultrasound-guided thrombin injection for the management of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm in a large patient cohort. *Circulation Cardiovascular interventions*, 7(2), 207-215. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000836>
 48. Stolt, M., Braun-Dullaes, R., & Herold, J. (2018). Do not underestimate the femoral pseudoaneurysm. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 47(3), 177-185. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000691>
 49. Gwilym, B. L., Locker, D. T., Matthews, E. K., Mazumdar, E., Adamson, G., Wall, M. L., & Bosanquet, D. C. (2023). Systematic review of groin wound surgical site infection incidence after arterial intervention. *International wound journal*, 20(4), 1276-1291. <https://doi.org/10.1111/iwj.13959>
 50. Sarioglu, O., Capar, A. E., & Belet, U. (2019). Interventional treatment options in pseudoaneurysms: different techniques in different localizations. *Polish journal of radiology*, 84, e319-e327. <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.88021>
 51. Kurzawski, J., Sadowski, M., & Janion-Sadowska, A. (2016). Complications of percutaneous thrombin injection in patients with postcatheterization femoral pseudoaneurysm. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, 44(3), 188-195. <https://doi.org/10.1002/jcu.22274>
 52. Muglia, R., Marra, P., Dulcetta, L., Carbone, F. S., Bonaffini, P. A., & Sironi, S. (2023). US-guided percutaneous thrombin injection to treat non-femoral artery pseudoaneurysms: preliminary experience and review of the literature. *La Radiologia medica*, 128(1), 125-131. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01576-4>
 53. Sirignano, P., Citone, M., Menna, D., Mansour, W., Montelione, N., Capoccia, L., & Speziale, F. (2015). Superficial Femoral Artery Stent Disruption Treated by Peripheral Endograft. *Annals of vascular surgery*, 29(8). <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.06.085>
 54. Jeon, Y. S., Kim, J. Y., & Cho, S. G. (2012). Percutaneous treatment of a femoral artery pseudoaneurysm using the StarClose vascular closure system. *Catheterization and cardiovascular interventions*, 80(5), 872-875. <https://doi.org/10.1002/ccd.23230>

Мультисистемний запальний синдром у дитини, асоційований із COVID-19: опис клінічного випадку

Н. С. Косминіна  *A,B,C,D, М. І. Дац-Опока  C,D,E,F

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), які хворіли на COVID-19, залишається актуальною проблемою. У дітей смертність при цьому захворюванні становить 0,8–2,0 %. Згідно з відомостями фахової літератури, MIS-C може виникати і в дітей, які перенесли COVID-19 без клінічних проявів, і в тих, хто мав тяжкий перебіг хвороби.

Нині немає чітко визначених факторів, що дають змогу прогнозувати ризики виникнення MIS-C у дітей після COVID-19, а спектр клінічних проявів може бути дуже широким.

Мета роботи – на прикладі конкретного випадку дослідити та проаналізувати особливості перебігу та обсяг діагностичних заходів у дітей із MIS-C за допомогою аналітичного методу та системного підходу.

Матеріали та методи. Під час роботи застосували методи інструментальної діагностики й об'єктивного аналізу. Діагноз MIS-C встановили, ґрунтуючись на критеріях ВООЗ 2021 року для діагностики MIS-C, що пов'язаний з інфекцією COVID-19.

Результати. Описали клінічний випадок MIS-C. Мультисистемний запальний синдром, що асоційований із COVID-19, у дитини з вродженою патологією тимуса призвів до швидкого, агресивного й прогресуючого перебігу поліорганної недостатності. З-поміж її проявів домінували печінкова, дихальна недостатність, недостатність кровообігу та неврологічний дефіцит, що спричинили смерть дитини.

Висновки. Мультисистемний запальний синдром у дітей, пов'язаний із SARS-CoV-2, може призвести до серйозних і небезпечних для життя ускладнень у раніше клінічно здорових осіб.

Лікарям необхідно мати підвищену настороженість під час обстеження дітей різних вікових груп із проявами респіраторних інфекцій, визначати їх як потенційно хворих на COVID-19 і здійснювати відповідне тестування. Надалі це дасть змогу вчасно діагностувати MIS-C, що асоційований із SARS-CoV-2, у дітей.

Зважаючи на ймовірну роль тимуса в патогенезі та перебігу MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, рекомендуємо усім дітям віком до 3 років із підтвердженням COVID-19 здійснювати ультразвукове дослідження вилочкової залози; якщо виявлено зміни, їм показано оцінювання Т-клітинної ланки імунітету.

Ключові слова:

мультисистемний запальний синдром, COVID-19, діти.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 375-378

*E-mail: nskosmynina@ukr.net

Multisystem inflammatory syndrome in a child associated with COVID-19: a clinical case report

N. S. Kosmynina, M. I. Dats-Opoka

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) who contracted COVID-19 remains an urgent problem. Mortality due to this disease among children ranges from 0.8 % to 2.0 %. According to reports found in the literature, MIS-C can develop both in children who have experienced COVID-19 without clinical manifestations, and in those who have had a severe course of the disease.

To date, there are no well-defined factors that allow predicting the risk of developing MIS-C in children after experiencing COVID-19, and the spectrum of clinical manifestations can be quite diverse.

Aim: on the example of a specific case, to examine and analyze the features of the course and the range of diagnostic measures in children with MIS-C using an analytical method and a systemic approach.

Materials and methods. The material was a clinical case of MIS-C, methods of instrumental diagnosis and objective analysis. The diagnosis of MIS-C was based on the WHO 2021 criteria for the diagnosis of MIS-C associated with COVID-19.

Results. The clinical case of MIS-C associated with COVID-19 in a child with congenital thymus pathology that resulted in rapid, aggressive, and worsening multiple organ failure was studied. The manifestations were dominated by liver failure, respiratory failure, circulatory failure, and neurological deficiency, that led to the child's death.

Conclusions. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection can lead to serious and life-threatening complications in previously clinically healthy children.

Physicians need to be more alert to children of different age groups with manifestations of respiratory infections as potential COVID-19 and to test for its presence, which will subsequently allow timely identification of children with MIS-C associated with SARS-CoV-2.

Considering the probable role of the thymus in the pathogenesis and course of MIS-C associated with SARS-CoV-2, we recommend an ultrasound examination of the thymus for all children under 3 years of age with confirmed COVID-19 and followed by examination of T-cellular response if changes are detected.

Key words:

systemic inflammatory response syndrome, COVID-19, children.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 375-378

Синдром мультисистемного запалення в дітей і підлітків (Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), або педіатричний синдром мультисистемного запалення (Paediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS) – рідкісне системне захворювання, що виникає приблизно через 3–5 тижнів після інфікування вірусом SARS-CoV-2 у менш ніж 1 % дітей. Захворювання супроводжується стійкою гарячкою та вираженим запальним процесом, уражає здебільшого старших дітей (медіанний вік – 9 років) [1]. Діти з діагнозом MIS-C можуть мати широкий спектр клінічних ознак (шлунково-кишкові, серцево-судинні, шкірно-слизові та респіраторні симптоми) і тяжкості перебігу [2,3,4,5]. При синдромі мультисистемного запалення може виникнути гостра недостатність одного або кількох органів. Більшість хворих дітей потребують інтенсивної терапії.

MIS-C діагностують у пацієнтів і з безсимптомним, і з тяжким перебігом COVID-19. Залишається незрозумілим, які фактори ризику зумовлюють виникнення MIS-C після інфікування COVID-19 у деяких дітей [6,7]. Втім виявили, що у пацієнтів із MIS-C відбувається підвищення рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, а також зниження субпопуляцій T- і B-клітин у гострій фазі; це може свідчити про певну імуносупресивну дію вірусу [8].

Згідно з останнім оновленням випадків, зареєстрованих Центром контролю та профілактики захворювань у США (CDC) станом на 27 лютого 2023 р., смертність у дітей із мультисистемним запальним синдромом становить 0,8 %, а за іншими повідомленнями, коливається в межах 1–2 % [6,9].

Мета роботи

На прикладі конкретного випадку дослідити та проаналізувати особливості перебігу та обсяг діагностичних заходів у дітей із MIS-C за допомогою аналітичного методу та системного підходу.

Матеріали і методи дослідження

Наводимо клінічний випадок MIS-C у дитини, що ускладнився поліорганною недостатністю та спричинив смерть дитини. Дослідження здійснили, дотримуючись принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримали письмову інформовану згоду батьків дитини.

Під час роботи застосували методи інструментальної діагностики й об'єктивного аналізу. Діагноз MIS-C встановили, ґрунтуючись на критеріях ВООЗ 2021 року для діагностики MIS-C, що пов'язаний з інфекцією COVID-19.

Результати

Хлопчик М. віком 1 рік 8 місяців надійшов у відділення анестезіології та інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит» (КЗ ЛОР ЛОДКЛ «Охматдит») із діагнозом мультисистемний запальний синдром.

Пацієнт у вкрай тяжкому стані, заінтубований, на штучній вентиляції легень (ШВЛ), із видимими ознаками

шлунково-кишкової кровотечі. Тяжкість стану зумовлена поліорганною недостатністю; домінували печінкова, дихальна недостатність, недостатність кровообігу, неврологічний дефіцит.

З анамнезу відомо, що за тиждень до надходження в стаціонар у дитини зафіксували підвищення температури тіла до 38,5 °С, слизисті виділення з носа, набряк правого ока, млявість. Дитину оглянув педіатр, встановлено діагноз гостре респіраторне захворювання. Хлопець госпіталізований у Дрогобицьку районну лікарню. Проте, незважаючи на призначене лікування, стан дитини прогресивно погіршувався, хлопчик млявий, адинамічний, утримувалася гарячка, з'явилися дрібноплямисті висипання на шкірі верхніх і нижніх кінцівок, посилювалися ознаки дихальної недостатності, з'явилася блювота за типом «кавової гущі», потьмарення свідомості. З діагнозом мультисистемний запальний синдром дитина госпіталізована в КЗ ЛОР ЛОДКЛ «Охматдит». Від часу появи перших ознак респіраторного захворювання до надходження в відділення інтенсивної терапії минуло 9 днів.

Дитина від другої вагітності, других пологів. Вага при народженні 3850 г, зріст 55 см. З народження отримувал штучне вигодовування. Психомоторний розвиток відповідав віку. Профілактичні щеплення – згідно з календарем. Алергологічний анамнез не обтяжений. Зі слів мами, дитина часто хворіла на ГРЗ, що не супроводжувались ускладненнями.

Під час об'єктивного обстеження при надходженні загальний стан дитини тяжкий. Шкірні покриви бліді з іктеричним відтінком, зафіксовано дрібноплямисті висипання на верхніх і нижніх кінцівках. Видимі слизові оболонки бліді, підшкірна жирова клітковина розвинута задовільно, периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Зіниці звужені, D = S, реакції на світло немає. Дихання – ШВЛ, апаратом Hamilton C3, режим PSMV PIP-9, PEEP-3, RR – 20/хв, FiO₂ 40 %, T виходу – 0,9 с. Дихання проводили симетрично, хрипів немає. З інтубаційної трубки санувалася незначна кількість мокроти. Гемодинаміка стабільна, тони серця звучні, синусова тахікардія. Живіт піддутий, печінка збільшена, виступала +3 см з-під краю реберної дуги. По назогастральному зонду – темно-коричневі виділення за типом «кавової гущі». Сечовиділення – по сечовому катетеру, сеча візуально світло-оранжевого кольору; випорожнень не було.

Застосували лабораторні й інструментальні методи обстеження. Загальний аналіз крові: лейкоцити – 15,05 × 10⁹/л; лімфоцити – 54,9 %; лейкоцитарний індекс інтоксикації (за Рейсом) – 0,5; еритроцити – 2,7 × 10¹²/л; гемоглобін – 66 г/л; тромбоцити – 275 × 10⁹/л; ШОЕ – 20 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 83,1 мкмоль/л (прямий – 47,5 мкмоль/л); АЛАТ – 2352 од/л; АСАТ – 2446 од/л; глюкоза – 1,2 ммоль/л; загальний білок – 43,6 г/л; D-димер – 3843 ng/ml, СРП – 192 мг/л. Коагулограма: протромбіновий час – 18,4 с, протромбіновий індекс – 66,3 %, фібриноген – 1,61 г/л. Визначення антитіл IgG до коронавірусу SARS-CoV-2: >10 ІП (норма – <0,9). Визначення антитіл IgG до капсидного антигена вірусу Епштейна–Барр: 2,8S/CO (норма – <0,9). УЗД внутрішніх органів: гепатомегалія, асцит. УЗД легень: УЗ-картина двобічної пневмонії, інтерстиціальні зміни

з обох боків. ЕФГДС: гострі виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладнені кровотечею.

Впродовж короткого періоду перебування дитини у стаціонарі (3 дні) спостерігали швидке прогресування явищ поліорганної недостатності, що стало причиною смерті дитини.

Патологоанатомічний діагноз. Основний: мультисистемний запальний синдром, асоційований з COVID-19 (IgG до SARS-CoV-2 >10) в поєднанні з Епштейна–Барр вірусною інфекцією з ураженням м'яких мозкових оболонок, легень, серця, печінки, тонкої кишки та шкіри. Фоновий: дисплазія тимуса. Ускладнення: двобічна гнійна бронхопневмонія з мікроабсцедуванням; гостра печінкова недостатність, геморагічний синдром (рідка кров у просвіті шлунка та тонких кишок, крововиливи у внутрішні органи), гострий некронефроз, анасарка, асцит, двобічний гідроторакс, венозне повнокров'я внутрішніх органів, набряк внутрішніх органів і головного мозку.

Обговорення

Описано випадок смерті пацієнта з мультисистемним запальним синдромом, що асоційований із COVID-19 у поєднанні з Епштейна–Барр вірусною інфекцією. Виявили ураження м'яких мозкових оболонок, легень, серця, печінки, тонкої кишки та шкіри. Спостерігали швидкий, агресивний і наростаючий перебіг поліорганних ускладнень.

Ця патологія в дитини виникла та перебігала на фоні патології імунної системи – дисплазії тимуса. На жаль, зважаючи на швидке погіршення стану та відсутність анамнестичних даних, що дали б підстави припустити наявність порушень у функціонуванні органів імунної системи, дисплазію тимуса виявили вже під час патологоанатомічного дослідження.

Тимус – важливий орган імунної системи дитини, що відіграє провідну роль в імунитеті дітей віком до 3 років. Якщо є дисплазія тимуса, функція залози знижена, і це збільшує схильність дітей до тяжкого перебігу інфекційних захворювань. У випадку, що описали, COVID-19, імовірно, став тригером поглиблення імуносупресії в дитини, спричинивши тяжкі незворотні зміни в організмі, які стали причиною смерті пацієнта.

Відомості фахової літератури останніх років свідчать про наявність гіперплазії тканини вилочкової залози в дітей із тяжким перебігом MIS-C, що асоційований із SARS-CoV-2 та завершився одужанням. Це може доводити, що MIS-C виникає внаслідок порушення імунної відповіді з надмірною активністю тимуса. Втім, це твердження потребує додаткових досліджень [10].

У випадку, який ми описали, зважаючи на наявність вродженої патології вилочкової залози, зокрема її дисплазію, вочевидь, спостерігали нетипову реакцію імунної системи на вірусну інфекцію. Імовірно, це й спричинило летальний наслідок.

Зважаючи на ці дані, можна рекомендувати здійснювати обстеження імунної системи, зокрема тимуса, в дітей із нетипово тяжкими проявами COVID-19. Це може сприяти вчасній корекції дефіциту імунної відповіді.

Висновки

1. Мультисистемний запальний синдром у дітей, пов'язаний із SARS-CoV-2, може призвести до серйозних і небезпечних для життя ускладнень у раніше клінічно здорових осіб.

2. Лікарям необхідно мати підвищену настороженість під час обстеження дітей різних вікових груп із проявами респіраторних інфекцій, визначати їх як потенційно хворих на COVID-19 і здійснювати відповідне тестування. Надалі це дасть змогу вчасно діагностувати MIS-C, що асоційований із SARS-CoV-2, у дітей.

3. Зважаючи на ймовірну роль тимуса в патогенезі та перебігу MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, рекомендуємо усім дітям віком до 3 років із підтвердженим COVID-19 здійснювати ультразвукове дослідження вилочкової залози; якщо виявлено зміни, їм показано оцінювання Т-клітинної ланки імунітету.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні віддалених наслідків коронавірусної хвороби в дітей різних вікових груп, особливостей клінічного перебігу MIS-C та ролі тимуса в патогенезі цих захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 06.06.2023

Відомості про авторів:

Косминіна Н. С., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0422-7002

Дац-Опока М. І., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2797-2462

Information about the authors:

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

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

References

- Belay, E. D., Abrams, J., Oster, M. E., Giovanni, J., Pierce, T., Meng, L., Prezzato, E., Balachandran, N., Openshaw, J. J., Rosen, H. E., Kim, M., Richardson, G., Hand, J., Tobin-D'Angelo, M., Wilson, S., Hartley, A., Jones, C., Kolsin, J., Mohamed, H., Colles, Z., ... Godfred-Cato, S. (2021). Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA pediatrics*, 175(8), 837-845. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>
- Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J., Rosenthal, E. M., Muse, A., Rowlands, J., Barranco, M. A., Macted, A. M., Rosenberg, E. S., Easton, D., Udo, T., Kumar, J., Pulver, W., Smith, L., Hutton, B., Blog, D., Zucker, H., & New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England journal of medicine*, 383(4), 347-358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during

- COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10237), 1607-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
4. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E., & D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10239), 1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
 5. Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S. P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., Fitzgerald, J. C., ... CDC COVID-19 Response Team (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England journal of medicine*, 383(4), 334-346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
 6. Patel, J. M. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current allergy and asthma reports*, 22(5), 53-60. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>
 7. Kaushik, A., Gupta, S., Sood, M., Sharma, S., & Verma, S. (2020). A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(11), e340-e346. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002888>
 8. Carter, M. J., Fish, M., Jennings, A., Doores, K. J., Wellman, P., Seow, J., Acors, S., Graham, C., Timms, E., Kenny, J., Neil, S., Malim, M. H., Tibby, S. M., & Shankar-Hari, M. (2020). Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*, 26(11), 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>
 9. Center for Disease Control and Prevention. (2023, January 3). *Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)*. <https://www.cdc.gov/mis/mis-c.html>
 10. Doğan, A., Güngör, Ş., Güllü, U. U., İpek, S., Yurttutan, N., & Yurttutan, S. (2022). Evaluation of thymic dimensions in patients with multisystem inflammatory syndrome. *The Turkish journal of pediatrics*, 64(6), 1058-1067. <https://doi.org/10.24953/turkiped.2022.451>